

Autologe stamceltransplantatie bij multiple sclerose

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis

Mw. dr. P.A. Kramer¹, dr. J.M.M. Rondeel², mw. E. Kneppers³, prof. dr. G.J. Ossenkuppele⁴, prof. dr. A.A. van de Loosdrecht⁴, dr. B.W. van Oosten⁵

SAMENVATTING

Bij autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (aHSCT) worden stamcellen van de patiënt zelf geïn-fundeerd nadat met chemotherapie het beenmerg leeg is gemaakt. De uitgroei van nieuwe cellen leidt onder meer tot vernieuwing van het immuunsysteem, waardoor het een effectieve behandeling kan zijn bij auto-immuunziekten. Internationaal worden studies verricht met aHSCT bij multiple sclerose. Hoewel nog in de kinderschoenen, laten enkele studies veelbelovende resultaten zien bij een selecte groep patiënten. (TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2018;119(3):84-94)

SUMMARY

In autologous stem cell transplantation (aHSCT) patient's own stem cells are collected and reinfused after high dose chemotherapy. This leads to a renewal of the immune system, which makes it a very effective therapy in auto immune disease. In international studies aHSCT has been studied in the treatment of aggressive multiple sclerosis. The results are promising, however it still is a developing technique suitable in a small group of patients.

INLEIDING

Hoewel er al decennia discussie is of multiple sclerose (MS) een auto-immuunziekte is of een hersenziekte met secundair een auto-immuunrespons, staat wel vast dat cytotoxische T-cellen in interactie met B-cellen een aanval op de myelinschede rondom zenuwen aansturen en deels ook zelf uitvoeren, met als resultaat demyelinisatie, axonale schade en uiteindelijk vaak invaliditeit.¹ Ontstekingsactiviteit staat op de voorgrond bij 'relapsing-remitting' MS (RRMS), gekarakteriseerd door duidelijke exacerbaties gevolgd door herstel. Voortschrijdende (axonale) neurodegeneratie met atrofie is kenmerkend voor primair progressieve MS (PPMS) en secundair progressieve MS (SPMS), hetgeen zich klinisch uit als geleidelijk toenemende invaliditeit.

Inmiddels zijn meerdere ontstekingsremmende behandelingen voor MS beschikbaar gekomen, vooral effectief bij RRMS. Mogelijk is er enig effect van dergelijke behandelingen op zich ontwikkelende atrofie en invaliditeit, indien tijdig gestart. Bij eenmaal ingetreden SPMS en ook bij PPMS is toename van atrofie niet of in mindere mate medicamenteus te beïnvloeden, waardoor de meeste middelen niet effectief zijn bij SPMS en PPMS. Ontstekingsremmende eerstelijnsmiddelen bij MS zijn interferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide en dimethylfumaraat. Tweedelijnsmiddelen zijn natalizumab, fingolimod en alemtuzumab. Onlangs zijn cladribine en ocrelizumab geregistreerd. Natalizumab wordt goed verdragen en is zeer effectief met een reductie van het aantal exacerbaties van 65% ten opzichte van placebo en reductie

¹laboratoriumarts, Isala, Zwolle, ²laboratoriumarts, Stamcellaboratorium en Hemaferese, Isala, ³hematoloog, afdeling Hematologie, Isala, ⁴hematoloog, VUmc Cancer Center Amsterdam, ⁵neuroloog, afdeling Neurologie, VUmc, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan mw. dr. P.A. Kramer, laboratoriumarts, Isala, Postbus 10400, 8000 GK Zwolle, e-mailadres: p.a.kuiper@isala.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: multiple sclerose, stamcellen, stamceltransplantatie.

Keywords: multiple sclerosis, stem cells, stem cell transplantation.

Dit artikel is eerder gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie 2018;15(1);15-24.

van nieuwgevormde MRI-lesies van 90%. Helaas bestaat bij dragers van het JC-virus risico op progressieve multifocale leuko-encefalitis (PML). Fingolimod vermindert het aantal exacerbaties ten opzichte van placebo met ongeveer 55% en het aantal nieuwe lesies met 74%. De belangrijkste toxiciteit bestaat uit hartritimestoornissen. De werkzaamheid van cladribine is vergelijkbaar met fingolimod. Alemtuzumab vermindert vergeleken met interferon- β het aantal exacerbaties en nieuwgevormde MRI-lesies met ongeveer 50%. Naast goed behandelbare directe infusiereacties bestaat de belangrijkste toxiciteit uit auto-immuniteit, met name auto-immuun-thyroiditis en een verhoogde infectiekans.^{2,3} De nieuwe anti-B-celremmer ocrelizumab is als enige niet alleen voor RRMS maar ook voor PPMS geregistreerd.^{33,34}

Al enige decennia worden klinische studies verricht met chemotherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie. Het principe hiervan is de combinatie van chemotherapie om de autoreactieve lymfocyten te vernietigen en intensieve immuunsuppressie om de ontstekingsactiviteit te remmen, waarna reïfusie plaatsvindt met autologe stamcellen. Hierdoor treedt regeneratie op van de hematopoëse en wordt het immuunsysteem vernieuwd (gereset). De zo nieuwgevormde lymfocyten hebben de oorspronkelijke autoreactiviteit verloren.⁴⁻⁶

STAMCELTRANSPLANTATIE

Bij MS kunnen twee vormen van stamceltransplantatie worden onderscheiden: transplantatie met hematopoëtische stamcellen en transplantatie met mesenchymale stamcellen. Autologe transplantatie betekent transplantatie met stamcellen afkomstig van de patiënt zelf. Voordeel is dat er geen afstotingsreactie vanuit het transplantaat naar de donor plaatsvindt (graft-versus-hostziekte), een klinisch soms fulminant verlopend beeld dat bij allogene transplantatie kan optreden. Bij MS is de meeste ervaring opgedaan met chemotherapie gevolgd door transplantatie met hematopoëtische stamcellen.

Autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (aHSCT) moet worden onderscheiden van een andere vorm van transplantieren die ook wordt toegepast bij MS, te weten transplantatie met mesenchymale stamcellen.^{7,8} Dit zijn jonge, ongedifferentieerde mesodermale stromacellen die worden geïsoleerd uit verschillende soorten weefsels, zoals placenta, beenmerg of vetweefsel. Het belangrijkste effect van mesenchymale stamcellen zou het beïnvloeden van het micro-milieu in het centraal zenuwstelsel (CZS) zijn met daarnaast een directe invloed op remyelinisatie en immuunregulatie. Transplantatie met mesenchymale stamcellen is vooralsnog experimenteel en beperkt zich tot proefdieronderzoek en bij de mens tot een enkele open-label fase 1- en fase 2-studie.⁹⁻¹²

HEMATOPOËTISCHE STAMCELLEN

Klassiek werden hematopoëtische stamcellen geïsoleerd uit beenmerg afkomstig van multipole beenmergpuncties (soms >200) bij één donor. Een transplantaat uit beenmerg bevat zowel jonge als iets verder gedifferentieerde stamcellen. Nadelen zijn de invasieve procedure die plaatsvindt onder narcose en de noodzaak het beenmerg te ontdoen van vet en botresten om een bruikbaar transplantaat te verkrijgen. Sinds halverwege de jaren 90 van de vorige eeuw worden stamcellen niet langer geïsoleerd uit beenmerg, maar uit bloed.¹³ Om autologe stamcellen te mobiliseren wordt een mobilisatiekuur van meestal cyclofosfamide gegeven gevolgd door groeifactoren, meestal 'granulocyte colony stimulating factor' (G-CSF), soms in combinatie met mozobil (een remmer van de adhesie van stamcellen aan het beenmergstroma). Hierdoor treedt (hyper)proliferatie van het beenmerg op, waarna de jonge hematopoëtische progenitoren, waaronder de stamcellen, vanuit het merg in het bloed worden gemobiliseerd. De combinatie van cyclofosfamide en groeifactoren leidt tot een hogere opbrengst aan stamcellen dan alleen groeifactoren. De relatieve oververtegenwoordiging van jonge cellen is bij MS gunstig, omdat het transplantaat dan minder residuale autoreactieve T-cellen bevat. Door in bloed het aantal jonge (CD34⁺) stamcellen te meten, kan vrij nauwkeurig worden ingeschat of het aantal stamcellen in het bloed hoog genoeg is om een voldoende groot transplantaat te verkrijgen. Stamcellen worden door middel van een centrifugatietechniek (hemaferese) geïsoleerd uit bloed, waarna de rode bloedcellen en bloedplaatjes worden teruggegeven aan de patiënt. Deze techniek is minimaal invasief. Meestal kan afname plaatsvinden via twee perifere infusen tijdens dagbehandeling. Bij autologe transplantatie wordt het product ingevroren en tot transplantatie bewaard in vloeibare stikstof. Soms wordt het product voor het invriezen bewerkt, bijvoorbeeld om een gezuiverd CD34⁺ stamceltransplantaat te verkrijgen. Bij de meeste patiënten zal in één dag een voldoende groot transplantaat kunnen worden afgenomen, maar soms blijkt het nodig om meerdere dagen te oogsten.

KWALITEITSASPECTEN

In Nederland worden al vele jaren hematopoëtische stamceltransplantaties toegepast voor allerlei indicaties (zie *Tabel 1*). Het is een veilige procedure met zeer weinig mortaliteit. Centra die hematopoëtische stamceltransplantatie toepassen, dienen daarvoor te voldoen aan strenge internationale regelgeving. Voor Europa zijn deze eisen beschreven door JACIE, de 'Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT', die is opgericht in 1998 door de 'European Society for Blood and Marrow Transplantation' (EBMT) en de 'International Society for Cellular Therapy' (ISCT). Dit programma is geba-

seerd op het toenmalige FAHCT-programma in de Verenigde Staten (later FACT; 'Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy'). In Nederland zijn alle centra JACIE-geaccrediteerd, omdat dit een overheidseis is om in aanmerking te komen voor een transplantatievergunning. Elke vier jaar vindt een heraccreditering plaats.

Het voldoen aan de strenge standaarden garandeert dat de kwaliteit van de hele zorgketen gewaarborgd is. Transplantaten uit verschillende centra voldoen aan dezelfde kwaliteitseisen, dus een transplantaat dat is verkregen en bewerkt in een geaccrediteerd centrum kan wereldwijd veilig worden getransplanteerd in een ander centrum.

AUTOLOGE HEMATOPOËTISCHE TRANSPLANTATIE BIJ MULTIPLE SCLEROSE

Sinds de vroege jaren 90 van de vorige eeuw zijn meerdere studies verricht naar het effect van aHSCT bij auto-immuunaandoeningen, zoals recentelijk beschreven bij systemische sclerose in de ASTIS-studie.¹⁴⁻¹⁶

De klinische effectiviteit van aHSCT bij MS staat nog in de kinderschoenen. Vaak betreft het kleine series van beperkte aantallen patiënten met een korte follow-up.^{17,18} De studies verschillen sterk van opzet. Voor mobilisatie is een schema gebruikelijk met cyclofosfamide en G-CSF.¹⁹ Cyclofosfamide leidt tot minder lymfocyten in het transplantaat en reduceert (eventueel in combinatie met prednison) de kans dat door G-CSF mogelijk een MS-exacerbatie wordt geluëerd. Om een transplantaat zonder autoreactieve T-cellen te verkrijgen, isoleren sommige centra de CD34⁺ stamcellen voor transplantatie. Residuale, autoreactieve T-cellen worden na transplantatie vernietigd door rondom de transplantatie T-cel-depletie toe te passen met antithymocytglobuline (ATG).

Ook de chemotherapie die wordt gegeven voorafgaand aan de reïfusie van de stamcellen verschilt, van hoog-intensieve schema's die het eigen beenmerg vernietigen (myeloablatief) tot minder myeloablatieve schema's (zie Tabel 2, pagina 87).^{20,21} In de oudere studies is vaker een agressiever schema gevolgd met hogere toxiciteit.

Retrospectief is een analyse uit de registers van de EBMT en de CIBMTR gedaan van 281 patiënten met MS die waren behandeld met aHSCT. Het betrof in meerderheid (218) patiënten met een progressieve vorm van MS (zowel SPMS als PPMS) en 63 patiënten met RRMS. Ongeveer 30% van de patiënten kreeg een laag-intensief chemotherapieschema, 30% intermediair en 30% een myeloablatief schema.²¹ De resultaten van deze studie zijn lastig te interpreteren door de zeer heterogene populatie, de verschillende behandelingschema's, het retrospectieve karakter en het ontbreken van een referentiegroep. Toch bieden deze resultaten voldoende basis voor

TABEL 1. Meest voorkomende indicaties voor autologe stamceltransplantatie. (bron: ebmt.org)

Indicatie	
Hematologisch	Multipel myeloom
	Non-hodgkinlymfoom
	Hodgkinlymfoom
	Acute myeloïde leukemie
	Acute lymfatische leukemie
	Immuuncytopenie
Auto-immuunziekten	Multiple sclerose
	Reumatoïde artritis
	Ziekte van Crohn, colitis ulcerosa
	Diabetes type 1
	SLE
	Systemische sclerose
	Vasculitis
	Juvenile chronische artritis
	Neuromyelitis optica
	Chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie

verder onderzoek. Opvallend was dat niet alleen 73% van de jonge patiënten met RRMS na vijf jaar niet waren verslechterd op de 'Expanded Disability Status Scale' (EDSS), maar dat ook 33% van de patiënten met SPMS stabiel bleven. Helaas was een dergelijk effect afwezig bij patiënten met PPMS.

Pas de laatste jaren verschijnen er publicaties van (grotere) series patiënten die langer zijn vervolgd.¹⁹ Recentelijk rapporteerde een Canadese studiegroep haar studie met weliswaar slechts 24 patiënten, maar met een mediane follow-up van 6,7 jaar en individueel tot 13 jaar.²² Patiënten werden na een myeloablatief protocol getransplanteerd met een CD34-geselecteerd transplantaat. De resultaten waren hoopgevend, in de zin van volledig verdwijnen van de ontstekingsactiviteit gemeten aan klinische exacerbaties en nieuwe MRI-lesies bij alle patiënten. Bij 30% van de behandelde patiënten was

TABEL 2. Protocollen voor autologe hematopoëtische stamceltransplantatie bij multiple sclerose.²¹

	Chemotherapie	Opmerking
Stamcelmobilisatie	Cyclofosfamide 2-4 g/m ² ; gevolgd door G-CSF 5-10 µg/kg dagelijks tot voldoende stamcellen geoogst zijn	Sommige auteurs adviseren prednison
Conditionering voor reïfusie stamcellen		
Hoge intensiteit	Cyclofosfamide plus totale lichaamsbestraling plus ATG	
	Busulfan plus cyclofosfamide plus ATG	
	Busulfan plus ATG	
Intermediaire intensiteit	BEAM plus ATG	
	BEAM	
	Cyclofosfamide plus thiotepa	
	TLI plus melfalan	
	Carmustine plus cyclofosfamide plus ATG	
Lage intensiteit	Cyclofosfamide plus ATG	
	Cyclofosfamide plus fludarabinefosfaat	
Antibiotica	Selectieve darmdecontaminatie met bijvoorbeeld ciproxin/noroxin of itraconazol/fluconazol gedurende neutropenie en i.v. penicilline gedurende de mucositisperiode	
Stamceldosis	Minimaal 2 x 10 ⁶ CD34 ⁺ cellen/kg	
Herstel van bloedbeeld	Bij BEAM rond dag 15 na reïfusie, daarna ontslag	
ATG (konijn)	1-5 mg/kg/dag op dag +1 en +2	Aciclovir gedurende 1 jaar geadviseerd na ontslag
G-CSF='granulocyte colony stimulating factor', ATG=antithymocytglobuline, BEAM=chemotherapie met carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan, TLI=totale lymfocytirradiatie.		

er progressie, hetgeen minder is dan verwacht op basis van historische gegevens. Na langdurige follow-up bleek 40% duidelijk verbeterd. Eén patiënt overleed en één patiënt moest worden opgenomen op de intensive care. Minder goede resultaten werden eerder gepubliceerd over een, weliswaar beperkte, groep met PPMS en SPMS, waarbij de meerderheid verdere progressie vertoonde na de behandeling.²³ In 2015 verscheen een studie uit Chicago met een cohort

van 151 autooloog getransplanteerde patiënten tussen 18 en 55 jaar, gediagnosticeerd met RRMS (123) of SPMS (28) met responsieve ziekte (reactie op ten minste 1 door de FDA goedgekeurde/geregistreerde remmer) en in het jaar voorafgaand aan de aHSCt ten minste twee relapsen.²⁴ Na transplantatie bleek een significante verbetering van de EDSS, vooral bij patiënten die minder dan 10 jaar de diagnose RRMS hadden. De toxiciteit van de behandeling was acceptabel: er werd

geen transplantatie-gerelateerde mortaliteit (TRM) gevonden en de voornaamste bijwerking was varicellazoster-reactivatie. Soortgelijke resultaten waren eerder al beschreven in verschillende studies met wat minder grote groepen patiënten en door de EBMT hemato-neurologische werkgroep.^{17,25-29} In een grote meta-analyse zijn belangrijke studies geanalyseerd (zie Tabel 3, pagina 89-90).^{7,30} In de oudere studies bleek een relatieve oververtegenwoordiging van de progressieve vormen van MS met een relatief hoge EDSS-score. In de latere studies was het aandeel RRMS duidelijk hoger, het progressiepercentage nam bij RRMS-patiënten duidelijk meer af dan bij patiënten met een progressieve vorm. De toxiciteit bleek ook in deze analyse lager bij minder intensieve schema's (zie Tabel 4).³⁰

De resultaten uit de Chicago-studie vormden de basis tot het starten van een internationale, multicenterstudie: de MIST-studie (*ClinicalTrials.gov*, Identifier: NCT00273364). Dit is een fase 3-onderzoek waarin bij 110 RRMS-patiënten de effectiviteit van niet-myeloablatieve, niet-CD34-geselecteerde aHSCT wordt gerelateerd aan behandeling met een conventionele eerste- of tweedelijnsremmer. De primaire uitkomstmaat in de studie is ziekteprogressie, gedefinieerd als 1 punt toename in EDSS gedurende de vervolgperiode van vijf jaar. De resultaten hiervan worden verwacht in 2018.

TOXICITEIT VAN DE BEHANDELING

Door ontwikkeling van minder intensieve chemotherapieprotocollen is de toxiciteit van de behandeling de laatste jaren fors afgenomen (zie Tabel 5, pagina 91).⁴ Afhankelijk van het gebruikte schema voelt een deel van de patiënten zich kort na de start van de conditioneringschemotherapie al ziek, anderen pas in de loop van de dagen. De toevoeging van ATG geeft extra klachten. Ongeveer rond dag 15 treedt repopulatie van het beenmerg en herstel van het bloedbeeld op. Als de klachten dan acceptabel zijn, kan de patiënt naar huis. Door de mildere protocollen is de TRM gedaald. Bij 17% van de patiënten wordt neurotoxiciteit beschreven. Hoewel dit niet nader wordt gespecificeerd, zijn klachten beschreven bij meer intensieve schema's als gevolg van chemotherapie (busulfan, BEAM). Vaak zijn dit voorbijgaande klachten als hoofdpijn, visusklachten en duizelingen en voorbijgaande hoofdpijn en misselijkheid rondom de reïfusie als gevolg van het cryoprotectant DMSO.^{31,32} Secundaire auto-immuunziekten kunnen jaren na de autologe transplantatie nog optreden. De incidentie varieert, maar schommelt tussen 3,6 en 6,4% (EBMT registry). Secundaire maligniteiten worden bij een klein aantal patiënten gevonden (zie Tabel 5). Het betreft verschillende aandoeningen waarbij alleen het myelodysplastisch syndroom (3/281) kan worden geassocieerd met cytotoxische therapie. Voor de overige waargenomen maligniteiten geldt deze associatie niet.⁴

TABEL 4. Ontwikkeling van de transplantatietoxiciteit en effectiviteit door de jaren heen.³³

Transplantatie (aantal patiënten in de studies)	TRM (%)	Progressiepercentage (%)
Voor 2005 (415)	3,6	21,7
Na 2005 (349)	0,3	10,9
Uitgangs-EDSS		
EDSS >5,5 (292)	3,2	20,4
EDSS <5,5 (472)	0,3	9,3
Aandeel RRMS in studie		
RRMS <44% (350)	3,4	24,8
RRMS >44% (414)	1,0	7,8
Leeftijd		
<36 jaar (473)	1,8	13,8
>36 jaar (291)	2,3	20,6
Intensiteit van de behandeling		
Hoog (85)	2,4	28,4
Intermediair (349/338)	2,0	12,4
Laag (152)	0,0	8,2
TRM=transplantatie-gerelateerde mortaliteit, EDSS='Expanded Disability Status Scale', RRMS='relapsing-remitting' multiple sclerose.		

BESCHOUWING

MS is een potentieel invaliderende neurodegeneratieve aandoening, waarvoor de laatste jaren meerdere immuunmodulerende behandelingen zijn ontwikkeld. Met deze behandelingen is het aantal en de intensiteit van exacerbaties te beïnvloeden. In hoeverre de neurodegeneratieve component te remmen is, is bij de meeste eerstelijns- en tweedelijnsmiddelen nog onbekend of niet aangetoond. Het therapeutisch arsenaal is bij de progressieve vormen en bij de zeer agressieve vormen van MS beperkt.

Autoloog transplanteren bij MS krijgt de laatste tijd volop aandacht. Door de veelbelovende resultaten kan gemakkelijk voorbijgegaan worden aan het feit dat voor veel MS-patiënten inmiddels zeer effectieve behandelingen (natalizumab, alemtuzumab) beschikbaar zijn die minder intensief zijn dan de

TABEL 3. Overzicht van de belangrijkste studies naar diagnose, intensiteit van de behandelprotocollen en uitkomst.^{7,30}

Studie (referentie)	Periode	MS	Leeftijd, mediaan (spreiding)	Follow-up (maand)	Intensiteit	Uitkomst	Toxiciteit	Uitgangs-EDSS, mediaan, (spreiding)	MS-duur, jaren, mediaan (spreiding)
Chen (39)	2000-2007	SPMS: 19 PPMS: 1 RRMS: 3 PRMS: 2	37,3 (15-64)	59,6 (4,5-111)	Intermediair	EDSS: 8 naar 5,5-7,3 jaar Progressievrije overleving: 74% Gd+ lesies suppressie/geen nieuw: 58%	Non-TRM: 2 Pneumonie: 1 VZV-hepatitis: 1 Bacteriële infectie: 13	8,0 (3,0-9,5)	4 (0,6-12,3)
Openshaw (40)	2000	SPMS: 5	39-47	2 jaar	Hoog	2 jaar: EDSS verbeterde bij 50% van de overlevenden Gd- lesies: suppressie bij 100%	TRM: 1 (influenza) Lijninfectie: 1 Clostridium-diarree: 1 Ernstige toename MS-klachten: 1 S. pneumonia-sepsis: 1		
Hamer-schlak (41)	2001-2006	PPMS: 4 SPMS: 33 RRMS: 4	42 (27-53)	1,5 jaar	Intermediair/laag	EDSS verbeterde bij 63,2% (geen verschil conditioneringsregimes), geen nieuwe Gd+ lesies	TRM: 3 (cardiaal, sepsis, alveolaire bloeding) Neutropene koorts: 18 Pneumonie: 8 Allergie: 5 ATG: 5 UWI: 7 DVT en PE: 3 Depressie: 3	6,5 (4,0-7,0)	NA
Atkins (22)	2001-2009	RRMS: 12 SPMS: 12	34 (24-45)	6,7 jaar	Hoog	3 jaar ziektevrije overleving: 69,6% Geen nieuwe Gd+ lesies 30% progressie, 40% verbeterde met vermindering/verwijning van MRI-lesies	TRM: 1 (levernecrose) UWI: 13% Neutropene koorts, infecties: 29 Virale infecties: 26% Schilddierdysfunctie: 5 ITP: 1	5 (3-6)	7,5 (1,7-21,2)
Burt (42)	2003	RRMS: 21	25 (21-52)	25 (6-60)	Hoog	EDSS stabiel <6,5 bij 43% Geen nieuwe Gd+ lesies	Niet-TRM: 2 Pseudomonas: 1 VZV-infectie: 1 Gegeneraliseerde zoster: 1 Rash, moeheid, koorts: 5	7,0 (3,0-8,5)	7 (0,8-15)
Burt (24)	2003-2014	RRMS: 123 SPMS: 28	37 (18-60)	37 (18-60)	Laag	Gem. EDSS van 4,0 naar 2,5 (4 jaar) Relapsvrije overleving na 4 jaar: 80% Progressievrije overleving na 4 jaar: 87% T2-lesievolume: 8,57 naar 5,74 cm ³ na 27 maanden	TRM: 0 Dermatoom zoster: 4 ITP: 7 Hypothyreoïdie: 7	4,0 (3,0-5,0)	5,1 (0,8-22)
Mancardi (17)	2004-2009	RRMS: 7 SPMS: 6 PRMS: 8	48,3 (0,8-126)		Intermediair Vergelijking met MTX	aHSCT: reductie van aantal T2-gewogen lesies met 79% t.o.v. MTX Geen verschil in progressie of invaliditeit tussen beide protocollen	TRM: 0 Neutropene koorts, diarree, leukopenie, anemie, trombopenie: 80% Verlengde opnameduur door: late 'engraftment' (1), systemische candida en CMV-reactivatie (1), ATG-reactie	6,6 (5,5-6,5)	10,5 (2-23)

Bowen (23)	2005-2008	SPMS: 17 PPMS: 8 RRMS: 1	41 (27-60)	48 (3-72)	Hoog	15% EDSS verbeterde 3 jaar PFS: 63% 6 jaar PFS: 48%	TRM: 1 EBV PTLD, non-TRM: 4 MDS: 1, na 7 jaar	7 (5,0-8,0)	7 (0,8-23)
Samijn (43)	2006	SPMS: 14	35 (23-59)	36 (7-36)	Hoog	Progressieve MS: 1 EDSS-toename: 9 EDSS stabiel of verbeterd: 5	EBV PTLD: 1 Schildderantlichamen: 3 MDS: 1	6,0 (5,0-6,5)	5 (2-12)
Saccardi (44)	2006	22% van 178 RRMS	34 (18-58)	41,7 (6-118)	Mixed	63% verbeterde neurologisch, geen relatie met intensiteit protocol	TRM: voor 2000: 5,3 (busulfan-protocol); geen TRM in BEAM-groep	6,5 (4-9)	6,7 (0,2-27)
Xu (45)	2011	SPMS: 36	35 (20-51)	48,9 (10-91)	Intermediair	Relapsvrije overleving: 62,9 Progressievrije overleving: 83,3% 13,3% ziekte continueerde	TRM: 0	6,5 (4,5-9,0)	6 (0,6-28)
Mancardi (27)	2012	45% van 74 RRMS	35,7 (16-53)	48,3 (0,8-126)	Intermediair	5 jaar: 66% stabiel of verbeterd RRMS: 31% na 1 jaar 1 punt op EDSS gedaald (bij SPMS slechts 3%) Na 7 jaar: 44% stabiel of verbeterd en 56% langzame progressie	TRM: 2	6,5 (4,0-9,0)	11,2 (1-28)
Burman (26)	2014	RRMS: 40 SPMS: 2 PPMS: 2	31 (9-52)	47,4 (12-108)	Intermediair	Relapsvrije overleving na 5 jaar: 87% Progressievrije overleving na 5 jaar: 77% Ziektevrije overleving na 5 jaar: 68% MRI-eventvrije overleving na 5 jaar: 85%	TRM: 0 Infecties: Herpeszosterreactivatie: 17% Thyreoiditis: 8,3% Neutropene koorts: 35 Schimmelinfectie invasief: 2,1% Crohn: 1 Alopecia: 1 Epilepsie: 1 Clostridium: 4,2%	6,0 (1,0-8,5)	6,3 (0,3-25)
Gurrò (18)	2015	RRMS: 7	28 (23-38)	60 (60-60)	Laag	Na 5 jaar: 2 patiënten stabiel, 1 verbetering en 4 langzame progressie Aantal Gd+ lesies verminderde sterk	TRM: 0 Geen ernstige bijwerkingen, wel mild bij 100%	6,0 (5,0-7,0)	6,5 (4-12)
Nash (25)	2015	RRMS: 24	38 (27-53)	46,5 (44-62,5)	Intermediair	Gebeurtenisvrije overleving: 78,4% Progressievrije overleving: 90,9% Relapsvrije overleving: 86,3% na 3 jaar	TRM: 0 Wel milde bijwerkingen zoals gebruikelijk	4,5 (3,0-5,5)	4,9 (0,6-12)
Schevenko (46)	2015	RRMS: 43 SPMS: 56	34,6 (18-54)	48,9 (0,2-98)	Intermediair	Na 8 jaar: 16,7% progressie Gebeurtenisvrije overleving na 48,9 maanden: 83,3% bij RRMS en 75,5% bij SPMS	TRM: 0	3,5 (1,5-8,5)	5 (0,5-24)

MS= multiple sclerose, SPMS= secundair progressieve MS, PPMS= primair progressieve MS, RRMS= relapsing-remittent MS, PRMS= progressieve 'relapsing' MS, EDSS= Expanded Disability Status Scale; TRM= transplantatie-gerelateerde mortaliteit, VZV= varicellazoster virus, Gd=gadolinium, ATG= antithymocytoglobuline, UWI= urineweginfectie, DVT= diepe veneuze trombose, PE= longembolie, ITP= idiopathische trombocytopenische purpura, aHSCCT= autologe hematopoëtische stamceltransplantatie, MTX= methotrexaat, CMV= cytomegalovirus, EBV= Epstein-Barr-virus, PTLD= post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte, MDS= myelodysplastisch syndroom, BEAM= chemotherapie met carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan.

TABEL 5. Toxiciteit autologe hematopoëtische stamceltransplantaties.^{4,19}

Bijwerkingen vroeg	
Immuunsuppressie-gerelateerd: neutropene koorts, sepsis, urineweginfecties en virale reactivatie	
Neurologische toxiciteit (bij busulfan: hoofdpijn, duizelingen, voorbijgaande visusklachten; of hoofdpijn als gevolg van DMSO (cryprotectant) in het transplantaat)	
Tijdelijke haaruitval	
Tijdelijke amenorroe	
Infertiliteit (zeldzaam)	
Tijdelijke toename van MS-klachten: urineweginfecties, spasmes, verminderde mobiliteit en Uhthoff-fenomeen	
Bijwerkingen laat	
Ontwikkeling van secundaire auto-immuunziekten (voornamelijk thyreoïditis, ITP)	
Maligniteiten	
Transplantatie-gerelateerde mortaliteit*	
Alle jaren	2%
1995-2000	7,3%
2001-2007	1,3%
2008-2016	0,7%
2011-2016	0,2%
*De transplantatie-gerelateerde mortaliteit wordt gedefinieerd als sterfte binnen de eerste 100 dagen na transplantatie. Dit hoeft niet altijd sterfte te zijn die direct is terug te voeren op de transplantatie. De afname van de TRM na 2000 ging samen met de verwijdering van TBI en busulfan uit de meeste protocollen. DMSO=dimethylsulfoxide.	

behandeling met autologe stamcellen. Daarnaast zijn de nieuw ontwikkelde anti-B-cel- en anti-T-celmiddelen naar verwachting effectief met een gunstig bijwerkingenprofiel.^{2,33-35} Waar behandeling met anti-B-cel- en anti-T-celmiddelen zich slechts richt op het onderdrukken van één celtype, leidt auto-oloog transplanteren tot een volledige reset van het immuunsysteem. Na aHSCT blijkt het nieuwe immuunsysteem zich

te ontwikkelen vanuit de CD34⁺ stamcellen. NK-cellen, B-cellen, monocyt, granulocyten en dendritische cellen ontwikkelen zich in de eerste zes maanden na transplantatie, terwijl het CD4⁺ T-celrepertoire nog wel tot twee jaar na transplantatie in ontwikkeling is. Uit studies blijkt dat de T-cellen die na aHSCT in de circulatie worden gevonden, bestaan uit nieuwe klonen die voor de transplantatie niet aanwezig waren.^{5,6,36} Autologe transplantatie verandert de genetische opmaak van de patiënt niet, maar door de uitgroei van een nieuw immuunsysteem lijkt het auto-immuunproces dus daadwerkelijk te kunnen worden geremd. Hoewel de toxiciteit van de behandeling op korte en lange termijn de laatste jaren sterk is verbeterd (zie Tabel 5), zijn patiënten langdurig infectiegevoelig en kunnen ook late effecten ontstaan. Begeleiding door een hematoloog is om die reden aangewezen.

Tot dusverre zijn meerdere transplantatiestudies verricht met wisselende patiëntaantallen. De studies zijn onderling moeilijk vergelijkbaar. Vaak zijn het kleine studies met relatief korte follow-up die wisselen qua samenstelling van de onderzoekspopulatie (RRMS of progressieve vormen), maar ook verschillen in de gebruikte mobilisatie- en conditioneringsregimes. Inmiddels zijn er echter ook studies met langere follow-up en grotere groepen patiënten gepubliceerd. Uit de meeste analyses blijkt dat vooral jongere patiënten met korte ziekteduur, maximaal twee eerdere behandelingen en een agressief verlopend ziektebeeld voordeel van de behandeling hebben. In de oudere studies werd vooral gebruikgemaakt van een intensief, myeloablatief protocol met hoge toxiciteit. In de recentere studies wordt minder intensieve conditionering gebruikt. Of de resultaten op langere termijn dan ook zo veelbelovend zijn, zal nog moeten blijken. Naar verwachting worden in 2018 de resultaten uit de internationale, multicenter MIST-studie bekend, waarna de tijd rijp zal zijn voor nieuwe studies. Dan zal met name de vergelijking met anti-B-celmiddelen en alemtuzumab interessant zijn.

De Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) ontraadt in een officieel standpunt (standpunt NVN over stamceltherapie bij multiple sclerose, 17-10-2016, www.neurologie.nl) patiënten om naar het buitenland af te reizen voor autologe stamceltransplantatie. Zij raadt patiënten aan om te wachten tot de start van grote internationale studies (in Nederland). Terecht adviseert zij om stamceltransplantaties alleen uit te voeren in de context van degelijke studies. Het is echter lastig om in een tijd waarin sociale media een belangrijke informatiebron zijn voor patiënten de publieke opinie door middel van een standpunt bij te sturen. Juist patiënten met MS zijn gewend mee te beslissen over hun behandeling en dit draagt bij aan een hoge mate van therapietrouw. Wij vinden dat het tot de taak van de neuroloog behoort om

TABEL 6. Kosten van autologe hematopoëtische stamceltransplantatie en MS-middelen.

Behandeling	DOT (NZA 2016)	Medicatiekosten per jaar (<i>medicijnkosten.nl</i>)
aHSCT totaal (hematologische indicaties)	€ 31.127,75	
Stimuleren en oogsten van eigen stamcellen inclusief maximaal 5 dagen ziekenhuisopname/dagopname	€ 8.329,67	
Transplantatie eigen stamcellen	€ 14.785,10	
Controle/behandeling na transplantatie eigen stamcellen	€ 8.012,98	
Medicamenteus		
Interferon- β		Afhankelijk van keuze: € 9.200-ruim € 13.000 per jaar (20 mg/ml)
Glatirameeracetaat		Afhankelijk van keuze: € 7.710,93 (20 mg/ml)-rond € 10.430/jaar (40 mg/ml)
Dimethylfumaraat		€ 15.753,40/jaar
Teriflunomide		€ 13.114,94/jaar
Natalizumab		€ 21.970,14/jaar, excl. dagbehandeling 13 keer per jaar
Fingolimod		€ 23.423/jaar
Alemtuzumab		€ 59.360 totale behandeling van 5 dagen in het eerste jaar gevolgd door 3 dagen een jaar later, excl. ziekenhuisopname
Ocrelizumab		€ 23.484,81/jaar excl. 2 keer dagbehandeling
Cladribine		€ 2.952,85 per tablet; afhankelijk van het lichaamsgewicht 8-20 tabletten verspreid over 2 jaar

patiënten te begeleiden die ondanks bovengenoemd advies toch kiezen voor behandeling in het buitenland, door hen te voorzien van goede informatie over de kwaliteit van de stamcelbehandeling in de verschillende centra. Er dient te worden verwezen naar een geaccrediteerd centrum dat behandelingen aanbiedt volgens door de EBMT onderschreven protocollen voor transplantatie en nabehandeling. Vanuit sommige landen worden patiënten ontslagen met langdurige nabehandeling met rituximab. Vooralsnog is dit geen onderdeel van vastgestelde protocollen of van grote studies en dit moet dan ook worden ontraden.³⁰ Na terugkeer in Nederland dient de

patiënt nog langdurig te worden vervolgd. Voor de neuroloog is de belangrijke taak weggelegd om rondom de transplantatie in samenwerking met een ervaren hematoloog de zorg voor de patiënt te coördineren. Op de website *jacie.org* is een overzicht te vinden van alle geaccrediteerde transplantatiecentra in Europa en enkele landen daarbuiten. In Nederland beschikken alle universitaire ziekenhuizen alsmede enkele grote perifere centra (Medisch Spectrum Twente te Enschede, HagaZiekenhuis te Den Haag, St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein en Isala te Zwolle) over geaccrediteerde stamceltransplantatiecentra met ervaring in nazorg.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (aHSCT) is een veelbelovende behandeling voor patiënten met agressieve vormen van ‘relapsing-remitting’ multiple sclerose.
- 2** Zo lang in Nederland geen aHSCT wordt aangeboden bij multiple sclerose, is het belangrijk een patiënt die ondanks het negatieve advies van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie in het buitenland een aHSCT wil ondergaan, te adviseren zich te wenden tot een geaccrediteerd centrum.
- 3** Na transplantatie dient de post-transplantatiezorg van een patiënt te worden gewaarborgd. Hierover dienen door de neuroloog en de hematoloog vroegtijdig, ook voor vertrek naar het buitenland, afspraken te worden gemaakt.
- 4** In de meeste studies en in het door de ‘European Society for Blood and Marrow Transplantation’ onderschreven protocol wordt voor in-vivo-immundepletie rondom de transplantatie antithymocytglobuline geadviseerd. De meerwaarde van rituximab is vooralsnog in studies niet onderzocht en dient derhalve te worden ontraden.
- 5** Het moet patiënten vooralsnog worden ontraden transplantatie met mesenchymale stamcellen te ondergaan.

De kosten van een reguliere MS-behandeling zijn hoog en variëren van ongeveer 8.000-18.000 euro per jaar voor een eerstelijnsremmer en kunnen oplopen tot ruim 20.000 euro per jaar voor een tweedelijnsremmer. De kosten van een stamceltransplantatie zijn weliswaar hoog (hematologische indicaties ongeveer 32.000 euro inclusief nacontroles; bij aHSCT bij auto-immuunziekten zullen de kosten hoger uitvallen, alleen al door toevoeging van ATG). Bij selectie van de optimale patiënt zijn deze kosten echter slechts eenmalig en worden langdurig de jaarlijkse kosten van een reguliere remmer bespaard (zie *Tabel 6*). Ook zal de kwaliteit van leven aanzienlijk verbeteren en zullen de algemene kosten die voortvloeien uit ziekte aanzienlijk lager zijn.

CONCLUSIE

Autologe stamceltransplantatie met hematopoëtische voorlopercellen is een veelbelovende ontwikkeling in de behandeling van agressieve, behandelresistente MS met hoge relapsfrequentie. Meer studies zijn noodzakelijk naar het optimale conditioneringsregime, de aard van het transplantaat (CD34-geselecteerd of een vol transplantaat) en selectie van de optimale patiëntencategorie.

REFERENTIES

1. Pittcock SJ, et al. The pathology of MS: new insights and potential clinical applications. *Neurologist* 2007;13:45-56.
2. Cohan S. Therapeutic efficacy of monthly subcutaneous injection of daclizumab in relapsing multiple sclerosis. *Biologics* 2016;10:119-38.
3. Kalincik T, et al., on behalf of the MSBase study group. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2017;16(4):271-81.
4. Muraro PA, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nature Rev Neurol* 2017;13:391-405.
5. Sun W, et al. Characteristics of T-cell repertoire and myelin-reactive T-cells reconstituted from autologous hematopoietic stem-cell grafts in multiple sclerosis. *Brain* 2004;127:996-1008.
6. Deleamarre EM, et al. Autologous stem cell transplantation aids autoimmune patients by functional renewal and TCR diversity of regulatory T-cells. *Blood* 2016;127(1):91-101.
7. Sarkar P, et al. Cell therapy for multiple sclerosis. *CNS drugs* 2017;31(6):453-69.
8. Holloman JP, et al. The development of hematopoietic and mesenchymal stem cell transplantation as an effective treatment for multiple sclerosis. *Am J Stemcells* 2013;2(2):95-107.
9. Giacompo S, et al. The transplantation of mesenchymal stem cells derived from unconventional sources: an innovative approach to multiple sclerosis therapy. *Arch Immunol Ther Exp* 2017;65(5):363-79.
10. Connick P, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label Phase 2a proof-of-the-concept study. *Lancet Neurol* 2012;11:150-6.
11. Cohen JA, et al. Pilot trial of intravenous autologous culture-expanded mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(4):501-11.
12. Bonab MM, et al. Autologous mesenchymal stem cell therapy in progressive multiple sclerosis: an open label study. *Curr Stem Cell Res Ther* 2012;7(6):407-14.
13. Cottler-Fox MH, et al. Stem cell mobilization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003:419-37.

14. Rebeiro P, et al. The role of autologous haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of autoimmune disorders. *Internal Med J* 2016;46(1):17-28.
15. Blank N, et al. Low-dose cyclophosphamide effectively mobilizes peripheral blood stem cells in patients with autoimmune disease. *Eur J Haematol* 2016;97(1):78-82.
16. De Vries-Bouwstra JK, et al. De ASTIS-studie: autologe stamceltransplantatie versus intraveneus 'pulse' cyclofosfamide bij diffuse cutane systemische sclerose; een gerandomiseerde klinische studie. *Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:219-32.
17. Mancardi GL, et al., for the ASTIMS haematoneurological collaborative group on behalf of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). Autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis, a phase II trial. *Neurology* 2015;84:981-8.
18. Curro D, et al. Low intensity lympho-ablative regimen followed by autologous stem cell transplantation in severe forms of multiple sclerosis: an MRI-based clinical study. *Mult Scler* 2015;(11):1423-30.
19. Currò D, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: 20 years of experience. *Neurol Sci* 2016;37:857-65.
20. Sola-Valls N, et al. Current role of chemotherapy and bone marrow transplantation in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17:324.
21. Muraro PA, et al., for the multiple sclerosis autologous hematopoietic stem cell transplantation (MS-AHSCT) long term outcome study group. Long-term outcomes after autologous transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2017;74(4):459-69.
22. Atkins HL, et al. Immunoablation and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single- group phase 2 trial. *Lancet* 2016;388(10044):576-85.
23. Bowen JD, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation following high dose immunosuppressive therapy for advanced multiple sclerosis: long-term results. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:946-51.
24. Burt RK, et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2015;313(3):275-84.
25. Nash RA, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous haematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS). *JAMA Neurol* 2015;72(2):159-69.
26. Burman J, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1116-21.
27. Mancardi GL, et al., on behalf of the Italian BMT study group: Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Mult Scler* 2012;18(6):835-42.
28. Casanova B, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: comparison with secondary progressive multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2017;38(7):1213-21.
29. Saccardi R, et al., on behalf of the European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT), the Center for International Blood and Marrow Research and the HSCT in MS International Study Group. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. *Mult Scler J* 2012;18(6):825-34.
30. Sormani MP, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis - a meta-analysis. *Neurology* 2017;88:2115-22.
31. Fassas A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1997;(20):631-8.
32. Windrum P, et al., on behalf of the EBMT Chronic Leukaemia Working Party Complications Subcommittee. Variation in dimethyl sulfoxide use in stem cell transplantation: a survey of EBMT centres. *Bone Marrow Transplant* 2005;(36):601-3.
33. Montalban X, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:209-20.
34. Hauser SL, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221-34.
35. Salzer J, et al. Rituximab in multiple sclerosis, a retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology* 2016;87(20):2074-81.
36. Arruda LC, et al. Resetting the immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Curr Res Transl Med* 2016;64(2):107-13.
37. Atkins HL, et al. Hematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: top 10 lessons learned. *Neurotherap* 2013;10(1):68-76.
38. Sormani MP, et al. Updated views on autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Exp Rev Neurotherap* 2016;(16):469-70.
39. Chen B, et al. Long-term efficacy of autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis at a single institution in China. *Neurol Sci* 2012;33:881-6.
40. Openshaw H, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in multiple sclerosis with busuphan and cyclophosphamide conditioning; report of toxicity and immunological monitoring. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:563-75.
41. Hamerschlak N, et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in multiple sclerosis: BEAM/ horse ATG/ and CY/ rabbit ATG. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:239-48.
42. Burk RK, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood* 2003;102:2373-8.
43. Samijn JP, et al. Intense T-cell depletion followed by autologous bone marrow transplantation for severe multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:814-23.
44. Saccardi R, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune disease working party database. *Mult Scler* 2006;12:814-23.
45. Xu J, et al. Clinical outcome of autologous peripheral blood stem cell transplantation in opticospinal and conventional forms of secondary progressive multiple sclerosis in a Chinese population. *Ann Hematol* 2011;90:343-8.
46. Schevchenko JL, et al. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspective. *Ann Hematol* 2015;94:1149-57.