

# Autolog stamcellebehandling til patienter med multipel sklerose

Freja Jespersen<sup>1</sup>, Anne Fischer-Nielsen<sup>2</sup>, Søren Lykke Petersen<sup>3</sup> & Morten Blinkenberg<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Dansk Multipel

Sclerose Center,  
Rigshospitalet

2) Stamcellesektionen,  
Blodbanken, Rigshospitalet

3) Klinik for Blodsygdomme,  
Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2019;181:V03190186

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, autoimmun, demyeliniserende sygdom i centralnervesystemet. Det er den hyppigst forekommende neurologiske sygdom hos yngre voksne, og ca. 16.000 mennesker lever med sygdommen i Danmark. Sygdomsudviklingen kan i varierende grad bremses ved en række medicinske behandlingstiltag [1].

I mere end 20 år har man behandlet MS med autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (AHST). Det første pilotforsøg blev offentliggjort i 1997 [2], og adskillige studier er siden blevet publiceret. I Danmark udføres AHST ved MS på Rigshospitalet i et samarbejde mellem Dansk Multipel Sclerose Center, Blodbankens stamcellesektion og Klinik for Blodsygdomme.

Formålet med denne artikel er at fremlægge de nuværende behandlingsprincipper ved autolog stamcellebehandling, indikation, effektivitet, samt bivirkninger og sikkerhed.

## RATIONALET BAG STAMCELLEBEHANDLINGEN

Ud over genetisk disposition menes flere eksterne faktorer at initiere de endnu ukendte mekanismer bag udviklingen af MS. Særligt har man mistanke om Epstein-Barr-virus [3], D<sub>3</sub>-vitaminmangel [4], rygning [5] og fedme [6]. Disse faktorer antages at medvirke til initieringen af en abnorm regulering og migration over blodhjerne-barrieren af proinflammatoriske CD4<sup>+</sup>-T-celler, cytotoxiske CD8<sup>+</sup>-T-celler, B-celler og makrofager [7]. Rationalet bag AHST er således at stoppe denne udvikling ved ablation af det abnorme og autoreaktive

immunsystem med efterfølgende udvikling af et tilsluttet naivt immunsystem og genudviklet selvtoolerans.

## PROCEDUREN BAG AUTOLOG STAMCELLETRANSPLANTATION

Proceduren består overordnet af høst og nedfrysning af patientens blodstamceller, kemoterapi, som slår immunsystemet ned, og tilbageindgift af patientens blodstamceller for at genudvikle det nye immunsystem (Figur 1). For at kunne høste stamcellerne mobiliseres de fra knoglemarven til blodet ved hjælp af kemoterapi (cyclophosphamid (CY)) efterfulgt af granulocyt-kolonistimulerende faktor [8]. Herefter høstes cellerne fra blodet ved hjælp af leukaferese, hvorefter de nedfryses. Efter 3-6 uger startes konditioneringsregimet, den egentlige højdosis kemoterapi, som kan have varierende intensitet (høj, intermediær eller lav intensitet). Det lavintense regime er sædvanligvis CY og antithymocytglobulin (ATG), det intermediære regime udgøres af bis-chloroethylnitrosourea, Ara-C, etoposid og melphalan (BEAM) + ATG og det højtintense regime består typisk af busulfan og CY. Lavt eller intermediært intenst regime er anbefalet af European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ved behandling af MS [8]. Efter afsluttet kemoterapi får patienten reinfunderet blodstamcellerne.

Som følge af behandlingen bliver patienten neutropen med risiko for infektioner og i værste fald sepsis med en betydelig mortalitetsrisiko. Patienten er derfor under forløbet indlagt i ca. tre uger og får bredspektret antibiotisk, antifungal og antipyretisk profylakse, indtil immunforsvaret er genopbygget. Under behandlingen er der risiko for behandlingsrelateret toksicitet og sene komplikationer, såsom sekundær autoimmunitet, maligne sygdomme og sene endokrine effekter [9-12]. Efter udskrivelsen henvises patienten til specialiseret genoptræning.

## KLINISKE STUDIER

I denne artikel er der inkluderet 14 publicerede kliniske studier [13-26], der omhandler AHST af patienter med MS siden 2010 (Tabel 1 og Tabel 2).

## Behandlingseffekt

Effekten af AHST vurderes typisk på følgende parame-

## HOVEDBUDSKABER

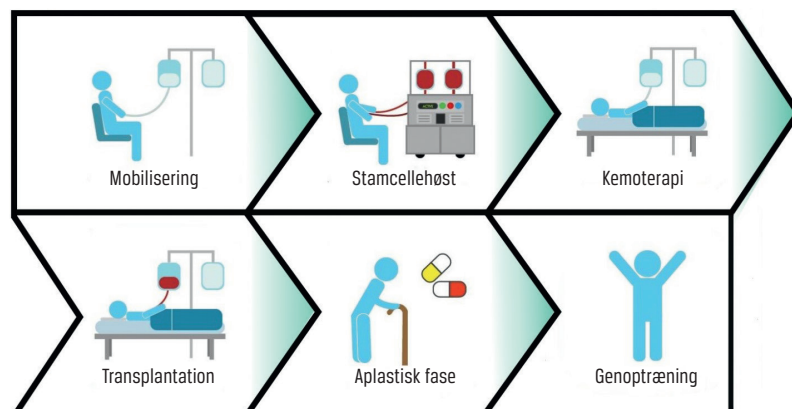
- ▶ Autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (AHST) har gennem de seneste 20 år vist sig som en potentielt overlegen og effektiv behandling af multipel sklerose (MS) hos yngre patienter med recidiverende-remitterende MS samt kliniske og radiologiske tegn på høj sygdomsaktivitet.
- ▶ Øget intensitet af konditioneringsregime er associeret med flere komplikationer og muligvis også øget mortalitet, hvorfor man i Danmark har valgt lavintensitetsregi med cyclophosphamid, hvor effekten ikke er dokumenteret at være dårligere.
- ▶ Yderligere forskning forventes at besvare væsentlige spørgsmål om, hvor effektivt og sikkert AHST er i forhold til eksisterende medicinske behandlingstilbud og placeringen af AHST i MS-behandlingsalgoritmen.

tre: progressionsfri andel af patienter vurderet ved Expanded Disability Status Scale (EDSS), hvor man angiver neurologisk funktionsnedsættelse på en skala fra 1 til 10, attackfri andel vurderet ved kliniske attacker, MR-skanningsaktivitetsfri andel vurderet på antal nye læsioner set på MR-skanning samt eventfri andel, hvilket er den samlede andel af patienter, som er fri for sygdomsaktivitet målt på de første tre parametre. Opfølgingsperioden varierer fra studie til studie, hvilket komplicerer sammenligning på tværs af studierne. Den mest anvendte parameter er progressionsfri andel efter fem år, der de seneste ti år har ligget på 66-91% (Tabel 2) [14, 17, 22, 23, 26].

Der er indtil nu publiceret to prospektive studier, hvor man har sammenlignet AHST med standard MS-behandling. Det seneste er et randomiseret fase 2-forsøg, hvor man har sammenlignet AHST med behandling med standard sygdomsmodificerende medicin (DMT) [26]. I gruppen, som fik AHST, opnåede man en progressionsfri andel efter fem år på 99% mod en progressionsfri andel efter fem år på 38% i gruppen, som fik DMT. I løbet af det første år forbedrede AHST-gruppen EDSS fra gennemsnitlig 3,4 til 2,4, hvor der skete en forværring fra 3,3 til 4,0 i DMT-gruppen. I et andet fase 2-forsøg sammenlignede man AHST med behandling med mitoxantron (MT), hvilket er en kemoterapeutisk behandling, der anvendes ved højaktiv MS

**FIGUR 1**

Behandlingsforløb.



[19]. AHST viste sig at være MT-behandling overlegen med ingen nye læsioner set på MR-skanning i AHST-gruppen mod nye læsioner hos 56% af patienterne i MT-gruppen.

#### Prognostiske faktorer

En række faktorer påvirker effekten af AHST ved MS, herunder MS' forløbsform, EDSS, sygdomslængde, al-

**TABEL 1**

Patientdemografi

Reference	Populationsstørrelse, n: MS-type	Alder, år, median (interval)	EDSS, median (interval)	Sygdomslængde, år, median (interval)	MR-skanningsaktivitet, n (%)	Intensitetsniveau
Hamerschlak et al, 2010 [20]	41: 4 RR + 33 SP + 4 PP	42 <sup>a</sup> (27-53)	6,5 (4,0-7,0)	- (2-22)	8 (22,9) <sup>c</sup>	Intermediært-lavt
Krasulova et al, 2010 [21]	26: 11 RR + 15 SP	33 (19-44)	6,0 (2,5-7,5)	7 (2-19)	-	Intermediært
Fassas et al, 2011 [18]	35: 1 RR + 19 SP + 11 PP + 4 RP	40 (19-54)	6,0 (4,5-8,0)	7 (1-18)	12 (34,3)	Højt-intermediært
Xu et al, 2011 [25]	36: 36 SP	35 (20-51)	6,5 (4,5-9,0)	6 (0,6-28)	-	Intermediært
Chen et al, 2012 [16]	25: 3 RR + 19 SP + 1 PP + 2 RP	37 (15-64)	8,0 (3,0-9,5)	4 (0,6-12,25)	14 (56,0)	Højt-intermediært
Mancardi et al, 2012 [22]	74: 33 RR + 41 SP	35,7 <sup>a</sup> (16-53)	6,5 (3,5-9)	11,2 <sup>a</sup> (1-28)	32 (71,1) <sup>b</sup>	Intermediært
Burman et al, 2014 [14]	48: 40 RR + 5 SP + 2 PP + 1 PR	31 <sup>a</sup> (9-52)	6,0 (1,0-8,5)	6,25 <sup>a</sup> (0,33-25)	25 (52,1)	Intermediært-lavt
Burt et al, 2015 [15]	145: 118 RR + 27 SP	37 (18-60)	4,0 (3,0-5,5)	5 (0,75-22)	84 (57,9)	Lavt
Curro et al, 2015 [17]	7: 7 RR	28 (23-38)	6,0 (5,0-7,0)	5 (4-12)	-	Lavt
Mancardi et al, 2015 [19]	9: 2 RR + 7 SP	36 <sup>a</sup> (22-46)	6,5 (2,5-7,5)	10,5 (5-20)	-	Intermediært
Shevchenko et al, 2015 [24]	99: 43 RR + 35 SP + 18 PP + 3 PR	34,6 <sup>a</sup> (18-54)	3,5 (1,5-8,5)	5 (0,5-24)	40 (40,4)	Lavt
Atkins et al, 2016 [13]	24: 12 RR + 12 SP	34 (24-45)	5,0 (3,0-6,0)	5,8 (1,3-11,2)	-	Højt
Nash et al, 2017 [23]	24: 24 RR	37 (26-52)	4,5 (3-5,5)	4 (1-12)	10 (41,7)	Intermediært
Burt et al, 2019 [26]	55: 55 RR	34 (18-54)	3,0 (1,5-6,5)	4,67 (0,75-14)	-	Lavt

EDSS = Expanded Disability Status Scale; MS = multipel sklerose; PP = primær progressiv; RR = recidiverende-remitterende; SP = sekundær progressiv.

a) Mean.

b) n = 45.

c) n = 35.

der og aktivitet set på MR-skanning. Disse faktorer har alle betydning for omfanget af aktiv inflammation i centralnervesystemet (CNS).

MS har tre forløbsformer, som responderer forskelligt på AHST: recidiverende-remitterende MS (RRMS), sekundær progressiv MS (SPMS) og primær progressiv MS (PPMS). I 2010 fandt *Krasulova et al* signifikant forskel på andelen af progressionsfrie patienter ved RRMS og SPMS på hhv. 84% og 60% efter tre år [21]. Dette er siden blevet reproduceret [22, 24]. I 2015 viste *Burt et al* i et stort studie med 145 patienter, at patienter med RRMS faktisk forbedrede EDSS efter AHST, hvilket ikke lykkedes hos patienter med SPMS [15]. *Fassas et al* fandt desuden, at gruppen med PPMS kun havde 1,5 år til sygdomsprogression efter AHST mod 5,4 år hos grupperne med RRMS og SPMS [18]. Tolkningen af disse resultater er, at effekten af AHST er begrænset

ved PPMS, da denne form er domineret af kronisk CNS-inflammation og degeneration [27].

En højere EDSS har vist sig at være signifikant forbundet med en ringere prognose efter AHST.

*Hamerschlak et al* fandt i 2010, at patienter med EDSS over 7 i højere grad oplevede progression og forværret EDSS efter AHST end patienter med en EDSS under end 7 [20]. Dette er siden blevet reproduceret [17]. Endelig fandt *Atkins et al* i 2016, at flertallet af de patienter, som opnåede forbedring af EDSS, havde en relativt lav Multiple Sclerosis Severity Score (EDSS normaliseret i forhold til sygdomslængde) [13].

Ved sygdomslængde under fem år er der fundet en signifikant forbedret prognose efter AHST [14, 18, 21, 22]. Tilsvarende fandt *Burt et al* en signifikant forskel på prognosen ved sygdomslængde over eller under ti år [15]. Den forbedrede prognose ved lavere EDSS og

**TABEL 2**

Opfølgning og behandlingseffekt.

	Opfølgningsperiode		Progressionsfri andel, %	Attakfri andel, %	MR-skannings-aktivitetsfri andel, %	Eventfri andel, %	Behandlingsrelaterede dødsfald, n
	mdr., median (interval)	år					
<i>Hamerschlak et al</i> , 2010 [20]	CY-ATG: 24	2	-	-	100	70	3
	BEAM: 36	3	-	-	100	48	
<i>Krasulova et al</i> , 2010 [21]	66 (11-132)	3	71	-	-	-	
		5	-	-	-	-	
		6	29	-	-	-	
<i>Fassas et al</i> , 2011 [18]	135,6 (19,2-176,4)	15	25	-	-	-	2
<i>Xu et al</i> , 2011 [25]	48,92 (10-91)	7,5	83	63	-	-	-
<i>Chen et al</i> , 2012 [16]	59,6 (4,5-111)	3	74	-	-	-	8
		5	-	-	-	-	
		6	65	-	-	-	
		9	48	-	-	-	
<i>Mancardi et al</i> , 2012 [22]	48,3 (0,8-126)	5	66	-	-	-	2
<i>Burman et al</i> , 2014 [14]	47,4 <sup>a</sup> (12-108)	5	77	87	85	68	-
<i>Burt et al</i> , 2015 [15]	24 (6-60)	4	87	80	-	-	-
<i>Curro et al</i> , 2015 [17]	60 (60-60)	3	-	-	14	-	-
		5	71	86	-	-	
<i>Mancardi et al</i> , 2015 [19]	48 (36-48)	3	-	-	-	-	-
		4	43	-	100	-	
<i>Shevchenko et al</i> , 2015 [24]	48,9	4	-	-	-	80	-
		5	-	-	-	-	
		6	-	-	-	-	
		8	83	-	-	-	
<i>Atkins et al</i> , 2016 [13]	80,4 (46,8-152,4)	3	-	100	100	70	1
<i>Nash et al</i> , 2017 [23]	62 (12-72)	5	91	87	86	69	-
<i>Burt et al</i> , 2019 [26]	24 (6-60)	2	98	92	-	93	-
		3	95	90	-	90	
		4	90	85	-	79	
		5	90	85	-	79	

a) Mean = bis-chloroethylnitrosourea, Ara-C, etoposid, melphalan; CY-ATG = cyclophosphamid-antithymocytglobulin.

kortere sygdomsvarighed skyldes formentlig reduceret inflammatorisk byrde i CNS [28] og lavere risiko for kronisk sygdomsudvikling [21].

Alder over 35 år har vist sig at være associeret med en dårligere prognose efter AHST end alder under 35 år [18, 21]. *Krasulova et al* fandt i deres studie, at alle patienter, der var ældre end 35 år, oplevede sygdomsprogression inden for fire år [21], hvilket er bekræftet i senere studier [18, 22].

Sygdomsaktivitet set på MR-skanning ved *baseline* er i flere studier blevet undersøgt som en prognostisk faktor. *Fassas et al* fandt i 2011, at andelen af progressionsfrie patienter efter 15 år var fire gange større i gruppen med aktive læsioner set på MR-skanning inden AHST end i gruppen uden [18]. Den progressionsfrie andel efter fem år har tilsvarende vist sig at være fordoblet hos patienter med MR-skanningsaktivitet ved *baseline* i forhold til patienter uden [14, 22]. Disse resultater tyder på, at aktiv CNS-inflammation påvist ved MR-skanningsaktivitet, er en vigtig prognostisk faktor ved AHST.

Patienter, der er udvalgt på forløbsform, EDSS, sygdomslængde, alder og aktivitet på MR-skanning har øget udbytte af behandlingen, da sygdommen primært vil være domineret af akut inflammation frem for degeneration, som præger den sene fase af sygdommen [29]. Dette blev understreget af *Nash et al* i 2017, hvor udelukkende patienter med RRMS og kliniske og radiologiske tegn på høj sygdomsaktivitet blev inkluderet. De kunne efter en opfølgingsperiode på gennemsnitligt fem år præsentere en progressionsfri andel på 91%, en attackfri andel på 87%, en MR-skanningsaktivitetsfri andel på 86% og en samlet eventfri andel på 69% [23], hvilket siden er blevet reproduceret [26].

### Komplikationer og mortalitet

Komplikationer i forbindelse med AHST inddeles i tidlige (< 100 dage efter AHST) og sene (> 100 dage efter AHST) (Tabel 3). De tidlige komplikationer opstår oftest i den neutropene fase, hvor patienten er sårbar over for infektioner og i risiko for at udvikle sepsis. Omfanget af komplikationer har vist sig at være associeret til behandlingsregimet [12]. I *Hamerschlak et al's* studie havde hhv. 40% og 35% tidlige og sene komplikationer i gruppen, der fik lav intensitet (CY), hvorimod de tilsvarende tal for gruppen, der fik intermediaer intensitet (BEAM) var hele 71% og 63% [20].

Den største bekymring ved AHST er mortaliteten, som dog har været dalende, siden de første behandlingsforsøg blev udført [12]. En stor metaanalyse har vist, at før 2005 lå mortaliteten på 3,6%, men den er faldet til 0,3% efter 2005 [30]. Denne reduktion skyldes forbedret praksis med færre komplikationer, øget behandlingserfaring og en væsentlig patientselektion. Metaanalysen viste desuden, at patienter med EDSS

**TABEL 3**

#### Komplikationer.

Tidlige
Neutropen feber
Mukositis
Diarré
Sepsis
Bakterielle infektioner
ATG-feber/allergi
Cytopeni
Bakteriæmi
Varicella zoster-reakivering
Svampeinfektion
Viral infektion
Amenoré
CMV- og/eller EBV-reakivering
Anæmi
Gastrointestinale problemer
Herpes simplex-reakivering
Elektrolytforstyrrelser
Hypertension
Eleverede leverenzymniveauer
Sene
Tilbagevendende infektioner
Herpes zoster
Neoplasi
Sekundær autoimmunitet
Thyroideasygdomme

ATG = antithymocytglobulin; CMV = cytomegalovirus; EBV = Epstein-Barr-virus.

over 5,5 havde en mortalitetsrisiko på 3,2% mod kun 0,3% for patienter med lavere EDSS [12].

Valg af regime har betydning for mortalitet. Behandlingsrelaterede dødsfald er ofte beskrevet i studier med intermediaert eller højintensiv behandlingsregime [13, 16, 18, 20, 22]. *Atkins et al* viste i 2016 overbevisende effekt ved højintensiv regime med busulfan, hvor ingen patienter oplevede attack i løbet af de tre års opfølgning. Dog døde en ud af 24 patienter af levernekrose forårsaget af busulfan [13]. Tilsvarende havde *Fassas et al* brugt højintensiv regime med busulfan og registrerede i denne gruppe to behandlingsassocierede dødsfald ud af ti patienter [18].

### Den rigtige behandlingskandidat

Patientselektion er essentiel for at opnå den bedst mulige prognose og den mindste risiko for behandlingsrelaterede dødsfald. EBMT beskrev i 2012 den ideelle patient som en patient med RRMS med kliniske og radiologiske tegn på høj inflammatorisk aktivitet og forværring af symptomerne trods en eller flere godkendte behandlinger [8]. I Danmark er behandlingsindikationen (Tabel 4) formuleret i henhold til dette, og



TABEL 4

Danske behandlingsindikationer.

Alder	18-50 år
Sygdomslængde	< 10 år
Forløb	Aggressiv RRMS Alvorlige attacker trods MS-behandling Aktivitet på MR-skanning
EDSS	3,0-6,0

EDSS = Expanded Disability Status Scale; MS = multipel sklerose;  
RR = recidiverende-remitterende.

patienterne tilbydes som standard lavintensitet (CY), hvorved den bedst mulige effekt opnås med mindst risiko for komplikationer og dødsfald.

### FREMTIDIGE UDSIGTER

Effekt og komplikationer ved AHST er overvejende baseret på retrospektive og ikke-randomiserede studier fraset enkelte etarms- [13, 23] og toarms- [19, 26] fase 2-forsøg siden 2010. Der er derfor fortsat behov for større, longitudinelle, randomiserede studier, hvor man sammenligner effekt og sikkerhed ved AHST med andre medicinske behandlingstilbud mod MS.

Danmark deltager i et samarbejde med Norge og Sverige i et randomiseret kontrolleret studie, hvor man undersøger effekt og sikkerhed ved AHST vs. behandling med alemtuzumab, cladribin eller ocrelizumab, som skønnes at være nogle af de mest effektive medicinske behandlinger ved MS. Flere lignende randomiserede studier er på vej fra USA, Italien og Storbritannien. Resultaterne herfra vil have stor indflydelse på AHST-procedurer og -behandlingskriterier.

### KONKLUSION

AHST er et effektivt behandlingsalternativ til de nuværende godkendte MS-behandlinger. Ved AHST er der risiko for alvorlige komplikationer, hvorfor et behandlingsregime med lav risiko og høj effekt benyttes i Danmark. Det størst mulige udbytte af behandlingen opnås hos yngre patienter med MS og kort sygdomsvarighed samt kliniske og radiologiske tegn på høj sygdomsaktivitet i RRMS-fasen.

Det er fortsat nødvendigt med flere prospektive og randomiserede studier, hvor man kan bekræfte tidligere resultater og klarlægge, hvor effektivt og sikkert AHST er i forhold til eksisterende medicinske behandlingstilbud mod MS samt placeringen af AHST i behandlingsalgoritmen.

### SUMMARY

Freja Jespersen, Anne Fischer-Nielsen, Søren Lykke Petersen & Morten Blinkenberg:

Autologous haematopoietic stem cell transplantation of patients with multiple sclerosis

Ugeskr Læger 2019;181:Vo319o186

Immunosuppression with chemotherapy followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation has proven to be an effective long-term treatment for younger patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and clinical as well as radiological evidence of high disease activity. The conditioning regimen can be of either high, intermediate or low intensity. Due to the safety profile and favourable efficacy measures, the low intensity regimen cyclophosphamide + anti-thymocyte globulin is currently used in Denmark as standard regimen.

**KORRESPONDANCE:** Morten Blinkenberg.

E-mail: morten.blinkenberg@regionh.dk

**ANTAGET:** 26. juni 2019

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 2. september 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR:** Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

- Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:96-120.
- Fassas A, Kazis A, Kapinas K 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.
- Gerald N, DeLorenze PKLM, Evelyn T et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis evidence of association from a prospective study with long-term follow-up. *Arch Neurol* 2006;63:839-44.
- Mokry LE, Ross S, Ahmad OS et al. Vitamin D and risk of multiple sclerosis: a mendelian randomization study. *PLoS Med* 2015;12:e1001866.
- Hedstrom AK, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22:1021-6.
- Mokry LE, Ross S, Timpson NJ et al. Obesity and multiple sclerosis: a mendelian randomization study. *PLoS Med* 2016;13:e1002053.
- Yadav SK, Mindur JE, Ito K et al. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2015;28:206-19.
- Snowden JA, Saccardi R, Allez M et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:770-90.
- Daikeler T, Tichelli A, Passweg J. Complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune diseases. *Pediatr Res* 2012;71:439-44.
- Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2017;74:459-69.
- Swart JF, Delemarre EM, van Wijk F et al. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:244-56.
- Mancardi G, Sormani MP, Muraro PA et al. Intense immunosuppression followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation as a therapeutic strategy in aggressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:245-55.
- Atkins HL, Bowman M, Allan D et al. Immunoablation and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet* 2016;388:576-85.
- Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1116-21.
- Burt RK, Balabanov R, Han X et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2015;313:275-84.
- Chen B, Zhou M, Ouyang J 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.
- Curro D, Vuolo L, Gualandi F et al. Low intensity lympho-ablative regimen followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation

- in severe forms of multiple sclerosis: a MRI-based clinical study. *Mult Scler* 2015;21:1423-30.
18. Fassas A, Sakellari I, Kapinas K et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology* 2011;76:1066-70.
  19. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology* 2015;84:981-8.
  20. Hamerschlak N, Rodrigues M, Moraes DA et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:239-48.
  21. Krasulova E, Trnecny M, Kozak T et al. High-dose immunoablation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single centre 10-year experience. *Mult Scler* 2010;16:685-93.
  22. Mancardi GL, Sormani MP, Di Gioia M et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Mult Scler* 2012;18:835-42.
  23. Nash RA, Hutton JH, Racke MK et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology* 2017;88:842-52.
  24. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI et al. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives. *Ann Hematol* 2015;94:1149-57.
  25. Xu J, Ji BX, Su L 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.
  26. Burt RK, Balabanov R, Burman J et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:165-74.
  27. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012;8:647-56.
  28. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132:1175-89.
  29. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017;13:391-405.
  30. Sormani MP, Schiavetti I, Signori A et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology* 2017;88:2115-22.