

2.6 AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

Mitglieder: Tobias Alexaner (SLE), Jörg Henes (SSc), Norbert Blank (andere AD), Peter Hasselblatt (MC), Christoph Heesen (MS), Renate Arnold

Version 1, Stand Oktober 2018

Grundlagen

Hintergrund

Autoimmunerkrankungen stellen eine heterogene Gruppe von entzündlichen Erkrankungen dar von der ca. 8-10% der Bevölkerung in der westlichen Population betroffen sind. Einige, schwere Autoimmunerkrankungen gehen mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher. Herkömmliche immunsuppressive und neue biologische Therapieansätze zielen auf eine chronische Suppression von Immunreaktionen. Zwar sind die Erkrankungen hierdurch überwiegend gut kontrolliert, eine Heilung ist jedoch nicht zu erreichen und manche Patienten leiden unverändert an progredienten und unkontrollierten Symptomen der Erkrankung oder Nebenwirkungen der Therapie. Für diese Patienten stellt die autologe Stammzelltransplantation eine vielversprechende Therapieoption dar. Ziel der Behandlung ist die Eradikation des autoreaktiven immunologischen Gedächtnisses mit Hochdosis-Chemotherapie, die Grundlage einer Neugestaltung eines selbst-toleranten adaptiven Immunsystems im darstellt.¹

Registerdaten

1996 wurde durch die Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) der EBMT ein Register zur Erfassung sämtlicher Transplantations-Indikationen bei Autoimmunerkrankungen etabliert und erste Empfehlungen generiert², die im Verlauf aktualisiert wurden³. Eine Übersicht der aktuellen Daten (Stand September 2018) ist tabellarisch dargestellt (Tab. 1 und 2).

Tabelle 1: Übersicht der EBMT Datenbank für hämatopoetische Stammzelltransplantation für Autoimmunerkrankungen (September 2018)

Transplantationen	2754
Patienten	2693
Zentren/Länder	276/40
Autografts/Allografts	2574 (94%/176 (6%))
Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Transplantation (Jahre, Intervall)	37 (<1-76)
Männlich/weiblich	39/61%

Tabelle 2: Verteilung der autologen Stammzelltransplantation nach Indikation (September 2018)

Multiple Sklerose (MS)	1271	Hämatologische Erkrankungen	113
Kollagenosen	727	Idiopath. thrombozytopenische Purpura	33
Systemische Sklerose	553	Hämolytische Anämie	26
Systemischer Lupus	116	Evan's Syndrom	24
Poly/Dermatomyositis	18	Andere	30
Sjögren Syndrom	5	Vaskulitis	56
Antiphospholipid Syndrom	6	Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)	14
Andere	29	Behcet Krankheit	11
Arthritis	186	Takayasu's Arteriitis	2
Rheumatoide Arthritis	82	Microkopische Polyangiitis (MPA)	4
Juvenile ideopat. Arthritis (JIA)		Polyarteritis nodosa (PAN)	1
* Systemische JIA	59	Eosinophile Granulomatose mit	
* Andere JIA	18	Polyangiitis (EGPA)	2
* Polyartikuläre JIA	17	Andere	22
Psoriasis Arthritis	3	Andere neurologische Erkrankungen	113
Andere	7	Chronische inflammatorische demyelinisierende	
Entzündliche Darmerkrankungen	219	Polyneuropathie (CIDP)	51
Morbus Crohn	181	Neuromyelitis optica	26
Colitis ulcerosa	4	Myasthenia gravis	8
Andere	34	Andere	28
		Typ-I Diabetes mellitus	20
		Andere	49

Transplantationsindikationen bei Autoimmunerkrankungen

Multiple Sklerose (MS)

Für MS sind bislang mehrere Phase II Studien publiziert, hauptsächlich basierend auf monozentrischen Erfahrungen⁴⁻⁷, eine randomisierte Studie ist veröffentlicht⁸. Derzeit wird eine internationale kontrollierte Phase III Studie durchgeführt (MIST Study, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00273364); kürzlich dargestellte Interim-Ergebnisse weisen auf eine signifikante Überlegenheit der Stammzelltransplantation gegenüber Standardtherapie (http://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/S36.004). Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren (1-5 Jahre) und 110 randomisierten Patienten zeigte sich ein unzureichendes Ansprechen (Anstieg des Expanded Disability Status Scale (EDSS) um mindestens 1.0 Punkte) bei 60% (30/50 Patienten) in der Kontrollgruppe vs. 6% (3/52 Patienten) in der Stammzelltransplantationsgruppe ($p < 0.001$). Darüber hinaus verbesserte sich der EDSS ein Jahr nach Behandlungsbeginn im Transplantationsarm signifikant wohingegen im Kontrollarm eine Verschlechterung nachweisbar war. Es wurde keine Transplantations-assoziierte Mortalität beobachtet.

Die Konditionierungen variieren in einzelnen Zentren, gebräuchlich sind BEAM/ATG oder CY/ATG, teilweise in Kombination mit Busulfan⁹. Retrospektive Studiendaten wiesen bislang keinen zusätzlichen Nutzen einer Stammzelselektionierung nach.³

Nach gegenwärtigen EBMT Richtlinien und Expertenempfehlungen ist die autologe Stammzelltransplantation bei MS als Zweitlinien-Therapie bei aktiver Erkrankung zu erwägen. Idealerweise sind junge Patienten (< 45 Jahre) mit relativ kurzer Krankheitsdauer (< 10 Jahre) einer relapsing-remitting oder progressiven MS zu berücksichtigen die noch keine massive Behinderung aufweisen (Expanded-Disability-Status Scale Score, EDSS ≤ 6 , entsprechend 100m Gehstrecke) und bei denen klinisch oder bildgebend eine erhöhte Krankheitsaktivität nachweisbar ist.^{3,10}

Systemische Sklerose (SSc)

Für systemische Sklerose sind neben mehreren Phase II Studien drei randomisierte Studien veröffentlicht (ASSIST¹¹, ASTIS¹² and SCOT¹³) die alle eine Überlegenheit der autologen Stammzelltransplantation im Ver-

gleich zur Standardtherapie mit intravenösem Cyclophosphamid nachwiesen. Zum Einsatz kamen hauptsächlich Konditionierungen mit CY/ATG, teilweise in Kombination mit TBI, die allerdings aufgrund erhöhter Inzidenz sekundärer Malignitäten und unzureichender Verbesserung der Lungenfunktion¹³ kritisch zu bewerten ist. Konditionierung mit reduzierter Kardiotoxizität für Patienten mit kardialer Beteiligung mit erniedrigter CY-Dosis/ATG plus Fludarabine (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01445821)¹⁴ oder plus Thiopeta (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01895244)¹⁵ werden derzeit evaluiert. Retrospektive Daten zeigen keine Überlegenheit einer Stammzellaufreinigung mit CD34-Selektionierung¹⁶. Die größte Studie (ASTIS) erfolgte allerdings mit CD34-Selektion, sodass die Rolle der Stammzellselektionierung bei SSc noch nicht endgültig geklärt ist und weiterer Untersuchungen bedarf.

In Einklang mit Empfehlungen der EBMT wurde die autologe Stammzelltransplantation kürzlich von der europäischen Fachgesellschaft EULAR (European League Against Rheumatology) in die aktuellen Therapieempfehlungen aufgenommen¹⁷. Dabei ist die autologe Stammzelltransplantation bei unzureichendem Ansprechen auf Cyclophosphamid bei Patienten mit rasch progredienter diffuser systemischer Sklerose mit progredientem Hautbefall und respiratorischer, kardiovaskulärer oder renaler Systembeteiligung zu erwägen.^{3,17} Somit erlaubt die aktuelle Datenlage die Stammzelltransplantation bei SSc insgesamt als Standardindikation zu führen.

Laut Empfehlungen der EBMT die kürzlich in Zusammenarbeit mit einer internationalen Expertengruppe erstellt wurde ist vor Transplantation ein standardisiertes kardiopulmonales Screening (einschließlich Kardio-MRT und Rechtsherzkatheter) erforderlich. Es wird nicht empfohlen Patienten außerhalb der vorgeschlagenen Grenzwerte zu transplantieren (Tab. 3), wenn hierzu keine gesonderten Studienprotokolle vorliegen.¹⁸

Tabelle 3: Kontraindikationen für autologe Stammzelltransplantation bei systemischer Sklerose laut Empfehlung EBMT/internationaler Expertengruppe¹⁸

- Erhöhter pulmonal-arterieller Druck in Ruhe (PASP > 40 mmHg or mPAP > 25 mmHg) oder nach Volumengabe (PASP > 45 mmHg or mPAP > 30 mmHg nach Volumengabe) im Rechtsherzkatheter
- D-Zeichen mit "septal bounce" im Kardio-MRT
- LVEF < 45%, schwere koronare Herzerkrankung oder unkontrollierbare Arrhythmie
- Konstriktive Perikarditis oder Perikardtamponade

Morbus Crohn (MC)

Neben mehreren Phase II Studien¹⁹⁻²¹ ist bei Morbus Crohn eine kontrollierte Studie veröffentlicht (ASTIC)²², die zwar den ambitionierten kombinierten Endpunkt einschließlich mukosaler Heilung nicht erfüllte, insgesamt jedoch eine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität und erneutes Therapieansprechen auf vormals nicht mehr wirksame Immunsuppressiva nachweisen konnte. Eine retrospektive Auswertung von 82 Patienten, die ausserhalb der ASTIC Studie behandelt wurden, hat zudem gezeigt, dass 54% der Patienten ein Jahr nach der Stammzelltransplantation keine Medikamente benötigen.²⁰ Gebräuchlichste Konditionierung ist CY/ATG.²⁰ Untersuchungen zur Effizienz einer reduzierten Konditionierungs-Intensität mit reduzierter CY-Dosis und Fludarabine (ASTICLite) sind derzeit in Planung.²³ Aufgrund der bei aktivem M. Crohn regelhaft gestörten intestinalen Barriere besteht insgesamt ein deutlich erhöhtes Risiko für Infektkomplikationen.

Basierend auf einem kürzlich publizierten Position-Paper in Zusammenarbeit zwischen EBMT und ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) stellt die autologe Stammzelltransplantation eine klinische Therapieoption dar bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Immunsuppression und Biologika oder inakzeptablem Risiko durch eine etwaige chirurgische Intervention (insbesondere Kurzdarmsyndrom).²⁴

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Bei SLE liegen positive Ergebnisse aus mehreren prospektiven und retrospektiven Phase II Studien vor.²⁵⁻²⁷ Eine kontrollierte Phase II Studie wird derzeit in Deutschland durchgeführt (ASSIST, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00750971). Gebräuchlichste Konditionierungen ist CY/ATG. Retrospektive Studiendaten weisen auf eine eingeschränkte Effizienz von CY allein und erhöhte Relapse-Inzidenz bei Transplantationen ohne CD34-Selektionierung hin.²⁶

Nach gegenwärtigen EBMT Richtlinien³ und Expertenempfehlungen²⁸ ist die autologe Stammzelltransplantation eine Therapieoption bei SLE-Patienten mit dokumentierter renaler, pulmonaler, kardiovaskulärer, hämatologischer oder cerebraler Systembeteiligung oder assoziiertem unkontrollierbarem Antiphospholipid-Syndrom und anhaltender oder rekurrerender Krankheitsaktivität (BILAG Kategorie A) trotz Therapie mit Glukokortikoiden und intravenösem Cyclophosphamid oder Mycophenolat Mofetil über mindestens 6 Monate.

Rheumatoide Arthritis (RA) und andere entzündlich-rheumatische Arthritiden

Registerdaten und Ergebnisse aus mehreren prospektiven Phase II Studien vor der Biologika-Ära wiesen eine Effizienz der Stammzelltransplantation bei RA nach, allerdings waren häufig Rezidive zu verzeichnen.^{29,30} Deutlich bessere Langzeitremissionen wurden bei juveniler ideopathischer Arthritis (JIA) erzielt.³¹ Trotz der derzeit verfügbaren biologischen Therapieansätze stellt die rheumatoide Arthritis bzw. andere inflammatorische Arthritiden nach aktuellen EBMT Richtlinie immer noch eine Indikation für autologe Stammzelltransplantation dar, wenn die Erkrankung nicht ausreichend auf biologische Therapien ansprechen.³

Andere Indikationen

Neben den Hauptindikationen Multiple Sklerose (MS), Systemische Sklerose (SSc), Systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Morbus Crohn (MC) sind seltenere Autoimmunerkrankungen mit autologer Stammzelltransplantation behandelt und im ADWP Register erfasst (Tab 2). Im Vordergrund stehen dabei hämatologische und entzündlich-neurologische Erkrankungen aber auch seltene Kollagenosen oder Vaskulitiden. Auch wenn für diese Erkrankungen keine ausreichende Datenlage zur Sicherheit und Effizienz vorliegen stellt die autologe Stammzelltransplantation nach sorgfältiger Abwägung von Risiken und Nutzen auf Einzelfallentscheidung eine klinische Option dar wenn keine ausreichende Remission auf alternativ verfügbare Therapieoptionen zu verzeichnen ist.³

Tabelle 4: Zuordnung transplantationsrelevanter Indikationen für Autoimmunerkrankungen zu definierten Indikationskategorien für Erwachsene

Entität	Indikation	Gebräuchliches Hochdosis-Regime	Referenz
Multiple Sklerose (MS)	S	CY/ATG oder BEAM/ATG +/- BU	3,8,10
Systemische Sklerose (SSc)	S	CY/ATG	3,11-14,17
Morbus Crohn	CO	CY/ATG	3,20,22,24
Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	CO	CY/ATG	3,28
Rheumatoide Arthritis (RA) oder andere entzündliche Arthritiden	CO	CY/ATG	3,29,30
Andere Autoimmunerkrankungen	CO	CY/ATG	3

ATG = Anti-Thymozytenglobulin

BEAM = Carmustin, Etoposid, Ara-C, Melphalan

BU = Busulfan

CO = Clinical option; can be carried after careful assessment of risks and benefits

CY = Cyclophosphamid

FLU = Fludarabin

NE = Nicht empfohlen

OE = Ongoing evaluation

S = Standardindikation

Allgemeine Empfehlungen

Aufgrund positiver Resultate aus Phase II Studien und/oder RCT wird bei Autoimmunerkrankungen zunehmend die Indikation zur autologen Stammzelltransplantation gestellt.³² Derzeitige Hauptindikationen mit relevanter Evidenzlage sind Multiple Sklerose, Systemische Sklerose, Systemischer Lupus erythematodes und Morbus Crohn, weitere Indikationen werden evaluiert. Durch aktualisierte Richtlinien zu Patientenselektion und optimierte Behandlungsprotokolle einschließlich supportiver Maßnahmen^{3,18,24} konnte in den letzten Jahren die Transplantations-assoziierte Morbidität deutlich reduziert werden. Daten aus dem europäischen Register (EBMT) zeigen hier einen signifikanten chronologischen Rückgang der 100 Tage Non-Relapse Mortalität (NRM) von durchschnittlich 6.4% in den Jahren 1994-1999 auf 1.3% in den Jahren 2011-2015 ($p=0.01$), während das 3-Jahres Progressionsfreie Überleben (PFS) im gleichen Zeitraum von 40.6% auf 62.8% verbessert werden konnte.³³ Diese Entwicklungen sind insgesamt auf eine kontinuierliche Lernkurve an den Behandlungszentren zurückzuführen. Diese berücksichtigen neben dem erhöhten Infektionsrisiko von Patienten mit Autoimmunerkrankungen (aufgrund der meist langjährigen Vorbehandlung mit Immunsuppression oder biologischen Medikamenten) auch erhöhte Komplikationsraten aufgrund vorbestehender Organmanifestationen, z.B. Herz/Lungenmanifestationen bei systemischer Sklerose.

Entscheidend für den Therapieerfolg ist daher die Durchführung der Stammzelltransplantation in Zentren mit ausreichender Erfahrung und Zertifizierung (JACIE oder Äquivalent) bei denen Personal mit entsprechender Schulung für die Indikationen zur Verfügung stehen. Zusätzlich ist eine enge Kooperation zwischen Hämatologen und Spezialisten für die jeweiligen Autoimmunerkrankungen erforderlich, um eine adequate Indikationsstellung, optimales Transplantations-Management und Konzepte zum gemeinsamen Follow-up zu gewährleisten.

Literatur

- Alexander, T. et al.** Hematopoietic stem cell therapy for autoimmune diseases - Clinical experience and mechanisms. *J Autoimmun* 92, 35-46, doi:10.1016/j.jaut.2018.06.002 (2018).
- Tyndall, A. & Gratwohl, A.** Blood and marrow stem cell transplants in auto-immune disease: a consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 19, 643-645, doi:10.1038/sj.bmt.1700727 (1997).
- Snowden, J. A. et al.** Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 47, 770-790, doi:10.1038/bmt.2011.185 (2012).
- Curro, D. & Mancardi, G.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: 20 years of experience. *Neurol Sci* 37, 857-865, doi:10.1007/s10072-016-2564-3 (2016).
- Sormani, M. P. et al.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology* 88, 2115-2122, doi:10.1212/WNL.0000000000003987 (2017).
- Mancardi, G., Sormani, M. P., Muraro, P. A., Boffa, G. & Saccardi, R.** Intense immunosuppression followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation as a therapeutic strategy in aggressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 24, 245-255, doi:10.1177/1352458517742532 (2018).
- Muraro, P. A. et al.** Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 74, 459-469, doi:10.1001/jamaneurol.2016.5867 (2017).
- Mancardi, G. L. et al.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology* 84, 981-988, doi:10.1212/WNL.0000000000001329 (2015).
- Atkins, H. L. et al.** Immunoablation and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet* 388, 576-585, doi:10.1016/S0140-6736(16)30169-6 (2016).
- Muraro, P. A. et al.** Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 13, 391-405, doi:10.1038/nrneurol.2017.81 (2017).
- Burt, R. K. et al.** Autologous non-myeloablative haematopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 378, 498-506, doi:10.1016/S0140-6736(11)60982-3 (2011).
- van Laar, J. M. et al.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 311, 2490-2498, doi:10.1001/jama.2014.6368 (2014).
- Sullivan, K. M. et al.** Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med* 378, 35-47 (2018).
- Burt, R. K. & Farge, D.** Systemic sclerosis: Autologous HSCT is efficacious, but can we make it safer? *Nat Rev Rheumatol* 14, 189-191, doi:10.1038/nrrheum.2018.34 (2018).
- Henes, J. C. et al.** Autologous stem cell transplantation with thiotepa-based conditioning in patients with systemic sclerosis and cardiac manifestations. *Rheumatology (Oxford)* 53, 919-922, doi:10.1093/rheumatology/ket464 (2014).

- 16 Oliveira, M. C. et al.** Does ex vivo CD34+ positive selection influence outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients? *Bone Marrow Transplant* 51, 501-505, doi:10.1038/bmt.2015.299 (2016).
- 17 Kowal-Bielecka, O. et al.** Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 76, 1327-1339, doi:10.1136/annrheumdis-2016-209909 (2017).
- 18 Farge, D. et al.** Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplant*, doi:10.1038/bmt.2017.56 (2017).
- 19 Burt, R. K. et al.** Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood* 116, 6123-6132, doi:10.1182/blood-2010-06-292391 (2010).
- 20 Brierley, C. K. et al.** Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Crohn's Disease: A Retrospective Survey of Long-term Outcomes from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Crohns Colitis*, doi:10.1093/ecco-jcc/jjy069 (2018).
- 21 Snowden, J. A. et al.** Autologous stem cell transplantation in severe treatment-resistant Crohn's disease: long-term follow-up of UK patients treated on compassionate basis. *QJM* 107, 871-877, doi:10.1093/qjmed/hcu095 (2014).
- 22 Hawkey, C. J. et al.** Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314, 2524-2534, doi:10.1001/jama.2015.16700 (2015).
- 23 Pockley, A. G. et al.** Immune Reconstitution After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Crohn's Disease: Current Status and Future Directions. A Review on Behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party and the Autologous Stem Cell Transplantation In Refractory CD-Low Intensity Therapy Evaluation Study Investigators. *Front Immunol* 9, 646, doi:10.3389/fimmu.2018.00646 (2018).
- 24 Snowden, J. A. et al.** Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in severe Crohn's Disease: a review on behalf of ECCO and EBMT. *J Crohns Colitis*, doi:10.1093/ecco-jcc/jjx184 (2018).
- 25 Burt, R. K. et al.** Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA* 295, 527-535, doi:10.1001/jama.295.5.527 (2006).
- 26 Alchi, B. et al.** Autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: data from the European Group for Blood and Marrow Transplantation registry. *Lupus* 22, 245-253, doi:10.1177/0961203312470729 (2013).
- 27 Burt, R. K. et al.** Five year follow-up after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for refractory, chronic, corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: effect of conditioning regimen on outcome. *Bone Marrow Transplant* 53, 692-700, doi:10.1038/s41409-018-0173-x (2018).
- 28 Illei, G. G. et al.** Current state and future directions of autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 70, 2071-2074, doi:10.1136/ard.2010.148049 (2011).
- 29 Moore, J. et al.** A pilot randomized trial comparing CD34-selected versus unmanipulated hemopoietic stem cell transplantation for severe, refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46, 2301-2309, doi:10.1002/art.10495 (2002).
- 30 Snowden, J. A. et al.** Autologous hemopoietic stem cell transplantation in severe rheumatoid arthritis: a report from the EBMT and ABMTR. *J Rheumatol* 31, 482-488 (2004).
- 31 De Kleer, I. M. et al.** Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity. *Ann Rheum Dis* 63, 1318-1326, doi:10.1136/ard.2003.017798 (2004).
- 32 Passweg, J. R. et al.** Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*, doi:10.1038/s41409-018-0153-1 (2018).
- 33 Snowden, J. A. et al.** Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv* 1, 2742-2755, doi:10.1182/bloodadvances.2017010041 (2017).