

Behandelrichtlijn acute GvHD bij pediatrische SCT patiënten

Datum huidige versie: 08-11-2021 (versie 2)

Auteurs, namens het Landelijke SCT platform Leiden en Utrecht (UMCU/PMC): C.A. Lindemans (UMCU/PMC), H. Visscher (UMCU/PMC), A. Verbeek (LUMC), E. Buddingh (LUMC).
Auteurs melden geen conflicterende belangen.

Geplande revisiedatum: 1 december 2026

Doel richtlijn

Vaststellen van landelijke consensus aanbevelingen voor de (tweedelijns) behandeling van (steroid-refractaire) acute GvHD graad II of hoger op basis van best available evidence om de overleving van pediatrische patiënten die een allo-SCT ondergaan te verbeteren.

Beoogde gebruikers richtlijn

SCT-artsen en andere betrokken zorgverleners in beide Nederlandse pediatrische allo-SCT centra.

Acute GvHD

Acute graft-versus-host disease (GvHD) kan ontstaan bij patiënten die na allogene stamceltransplantatie (SCT) profylactisch immunosuppressiva gebruiken, maar ook bij patiënten die na SCT geen immunosuppressiva (meer) gebruiken. Acute GvHD presenteert zich klassiek in de eerste maanden na allogene SCT en uit zich klassiek in één of meer van de volgende drie orgaansystemen: huid, lever en tractus digestivus. Ogen en longbetrokkenheid worden ook regelmatig gezien maar worden niet meegenomen in de criteria. Acute GvHD is een klinische diagnose, die waar mogelijk middels histologie bevestigd dient te worden. De mate van orgaanbetrokkenheid wordt gestadiseerd en de ernst van de GvHD wordt geclassificeerd volgens de modified Glucksbergcriteria [Przepiorka et al. 1995], zie Tabel 1 en 2.

Stadiëring en gradering, volgens modified Glucksberg criteria

Tabel 1 Stadiëring aGvHD

Stadium	Huid	Lever (bilirubine)	Darm (diarree/dag)*	
0	Geen actieve GvHD rash	<34 µmol/L	<290 ml/m ²	<500 mL
1	Maculopapuleuze rash <25% BSA	34-50 µmol/L	290-580 ml/m ²	500-1000 mL
2	Maculopapuleuze rash 25-50% BSA	51-102 µmol/L	580-870 ml/m ²	1000-1500 mL
3	Gegeneraliseerde erythrodermie >50% BSA	103-255 µmol/L	>870 ml/m ²	>1500 mL
4	Gegeneraliseerde erythrodermie met bullae en desquamatie	>255 µmol/L	Ernstige buikpijn en/of ileus	

*Vooral bij jonge kinderen dient de hoeveelheid diarree uitgerekend te worden op basis van lichaamsoppervlak. Indien de hoeveelheid niet betrouwbaar is vast te stellen, kan ook de frequentie van diarree informatie geven [Harris et al. 2016].

Tabel 2 Gradering aGvHD

Overall graad	Stadium		
	Huid	Lever	Darm
I (mild)	1-2	0	0
II (matig)	3	1	1
III (ernstig)	-	2-3	2-4
IV (levensbedreigend)	4	4	-

Vraagstelling

Welk middel moet worden ingezet als tweedelijsbehandeling, wanneer steroïden niet of onvoldoende werken, is lastiger vast te stellen door het ontbreken van voldoende, goed opgezette, grote, klinische studies, vooral ook in de pediatrische setting. Verbetering van de uitkomsten in deze groep is echter dringend nodig. Recente evaluatie van 786 HSCTs, uitgevoerd in de afgelopen 10 jaar in beide pediatrische centra tezamen, liet zien dat 81 patiënten een steroid-refractaire (SR) GvHD ontwikkelde. Dit ging gepaard met een hoge een mortaliteit van 41% na 1 jaar en 45% na 2 jaar.

Om toch een breed gedragen, uniform en eenduidig advies te kunnen geven en dit ook te kunnen evalueren bij deze zeldzame aandoening, is vanuit beide Nederlandse pediatrische allo-SCT centra een landelijke werkgroep opgericht, welke de huidige literatuur ten aanzien van de beschikbare middelen op een rij heeft gezet en beoordeeld. Er is gekeken naar zowel gerapporteerde respons als overleving en indien mogelijk alleen studies opgenomen waarin kinderen zijn geïncludeerd. Op basis hiervan is de werkgroep tot onderstaand advies gekomen, hierbij tevens rekening houdend met de praktische uitvoerbaarheid in beide centra.

Toepassing

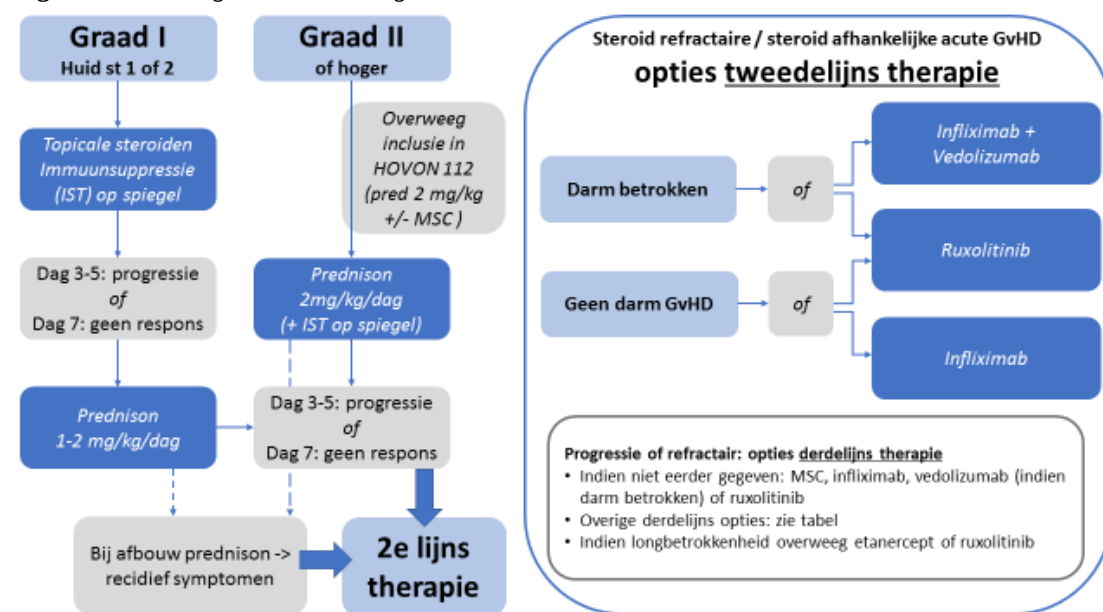
Alle allo-SCT patiënten met (steroid-refractaire) acute GvHD worden behandeld in één van beide pediatrische allo-SCT centra. Het hebben van een breed gedragen, uniform advies bevordert de toepassing van de richtlijn en consistentie van het beleid.

Behandeling bij ontstaan acute GvHD

De standaardbehandeling van acute GvHD is immuunsuppressie. Een belangrijke rol is hierin weggelegd voor steroïden als eerstelijnsbehandeling, wat ook is opgenomen in de internationale consensus richtlijnen [Martin et al. 2012; Penack et al. 2020].

Figuur 1 beschrijft globaal de stapsgewijze behandeling. Voor de volledigheid is ook de eerstelijnsbehandeling opgenomen. Zie onderstaande tekst voor meer details. In individuele gevallen kan het noodzakelijk zijn af te wijken van dit advies vanwege (verwachte) toxiciteit, eerdere behandeling en/of snel progressieve ziekte. Deze beslissing wordt in teamverband genomen.

Figuur 1 Flow diagram behandeling acute GvHD



Zie appendix A voor beoordeling van respons

Behandeling graad I

- Continueren huidige immunosuppressiva en zonodig opnieuw op spiegel brengen eventueel afgebouwde calcineurineremmer;
- Topicale steroïden (klasse 2-3) zalven. Beoordeling door oogarts en zo nodig topische therapie op advies oogarts;
- Indien geen of onvoldoende response of snelle progressie, zie stap hieronder.

Systemische behandeling acute GvHD graad $\geq$ II of progressie / geen response graad I

Eerstelijns therapie

- A) Acute GvHD graad I (huid stadium 1 of 2) die onvoldoende respondeert op lokale behandeling:
- Start prednison 1- 2 mg/kg/dag* ([Carpenter et al. 2010; Penack et al. 2020] SORT level B);
 - Continueer of herstart immuunsuppressiva op therapeutische spiegel.

B) Acute GvHD (graad II of hoger):

- Start prednison 2 mg/kg/dag* ([Van Lint et al. 1998, Martin et al. 2012; Penack et al. 2020] SORT level B);
- Continueer of herstart immuunsuppressiva op therapeutische spiegel OF inclusie in HOVON 112 studie indien deze open is. [gerandomiseerde studie MSC + steroids vs MSC + placebo als eerstelijns behandeling].
[http://www.hovon.nl/studies/studies-per-
ziektebeeld/sct.html?action=showstudie&studie_id=96&categorie_id=11](http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/sct.html?action=showstudie&studie_id=96&categorie_id=11)

NB *: Bij patiënten met relatieve contra-indicatie voor hoge dosis steroiden, zoals bij concomitante infecties, kan worden overwogen met de helft van de bovenbeschreven doses steroiden te starten. In een gerandomiseerde studie leek lager gedoseerd starten geen negatieve invloed te hebben op overleving, maar bij de ernstigere aGvHD was in dat geval wel vaker additionele immuunsuppressie nodig [Mielcarek et al. 2015].

Prednison afbouw bij PR/CR (Hings et al. 1993, Martin et al. 2012], SORT level C):

Per week:

Week 1: 2 mg/kg

Week 2: 1,5 mg/kg

Week 3: 1,0 mg/kg en

Vanaf week 4: 10% per week afbouwen

Tweedelijns therapie bij steroid refractaire of steroid afhankelijke GvHD

Zie Appendix A voor definitie steroid refractair en afhankelijkheid en Appendix B voor onderbouwing.

MET DARM BETROKKENHEID:

- Prednison tenminste nog een week continueren op 2mg/kg *EN*;
- Continueer immuunsuppressie op therapeutische spiegel *EN*;
- Start tweedelijns therapie:
 - Infliximab plus vedolizumab *OF*
 - Ruxolitinib
 - De keuze is mede afhankelijk van mogelijkheid tot geven/verdragen van orale medicatie (ruxolitinib) en/of (verwachte) toxiciteit.

Infliximab: 10 mg/kg IV per week gedurende 3-4 weken [Yang et al. 2012]

Vervolgens op spiegel doseren (streef dalspiegel 10-30 mg/L) door dosis aanpassing en/of intervalverruiming naar 1x per 4 weken

Vedolizumab: 300 mg IV (bij kleine kinderen kan 6-10 mg/kg of 175 mg/m² worden aangehouden) op T =0, 2 en 6 wkn; vervolgens om de 8 wkn [Pai et al. 2020, Singh et al. 2016, Schneider et al. 2018].

Effect beoordelen infliximab en vedolizumab: na 4 weken; eerder bij (snelle) progressie; indien geen of onvoldoende effect (geen CR of PR) zie derdelijns opties. Indien (voldoende) response: zie afbouw prednison hieronder.

Afbouw prednison: zie ook bij **Eerstelijns therapie** hierboven.

Er kan gestart worden met afbouwen van 2 naar 1 mg/kg wanneer er tenminste een PR is bereikt. Indien CR kan langzaam verder worden afgebouwd naar stop. Bij veel toxiciteit en/of infecties kan het noodzakelijk zijn hier van af te wijken.

Indien behoud van CR tijdens afbouw, kan worden begonnen de infliximab en vedoluzimab af te bouwen/interval te verruimen.

Ruxolitinib:

- Start dosis:
 - ≥ 12 jaar of ≥ 40 kg: 2dd 10 mg
 - < 40 kg: 2dd 5 mg
 - $< 25^*$ kg: 2dd 2,5 mg
- Gebruik van ruxolitinib kan leiden tot cytopenieën;
- Gelijktijdig gebruik van azolen leidt tot een verhoging van de biologische beschikbaarheid van ruxolitinib (en dus bij een lagere dosis optreden van bijwerkingen);
- Indien ruxolitinib goed verdragen wordt: dosis verdubbelen (tot max 2dd 10 mg).

Effect beoordelen ruxolitinib: na 4 weken; eerder bij (snelle) progressie; indien geen of onvoldoende effect (geen CR of PR) zie derdelijns opties.

Afbouw immuunsuppressie: proberen prednison af te bouwen onder de ruxolitinib tot stop (zie afbouwschema hierboven). Indien prednison gestopt is en de ziekte is 6 weken stabiel: start afbouw ruxolitinib met 5 mg per 2 maanden. Bij patiënten met een lagere start dosis, afbouwen met 2,5 mg per 2 maanden.

ZONDER DARMBETROKKENHEID:

- Prednison tenminste nog een week continueren op 2 mg/kg *EN*;
- Continueer of herstart immuunsuppressie op therapeutische spiegel *EN*;
- Start tweedelijns therapie:
 - Infliximab *OF*
 - Ruxolitinib
 - De keuze is mede afhankelijk van mogelijkheid tot geven/verdragen van orale medicatie (ruxolitinib) en/of (verwachte) toxiciteit.

Infliximab: dosering en beoordeling effect als hierboven.

Ruxolitinib: dosering en beoordeling effect als hierboven.

Indien graad IV GvHD: overweeg naast bovenstaande tweedelijns therapie ook mesenchymale stroma cellen (MSCs) te geven indien niet reeds meegedaan met HOVON112. MSCs worden gegeven op T=0, T=1 week en T=3 weken in een dosering van 1×10^6 /kg.

* Sommige studies houden < 15 kg aan; voor patiënten tussen 15-25 kg wordt geadviseerd te starten met 2dd 2,5 mg, maar kan (snel) worden verdubbeld indien geen of onvoldoende effect

Derdelijns therapie

Indien geen of onvoldoende response op tweedelijns therapie, zal gekozen worden voor het alternatief onder tweedelijns therapie mits dit mogelijk is qua inname en/of (verwachte) toxiciteit:

- Nog geen ruxolitinib gehad: start ruxolitinib en stop infliximab;
- Nog geen infliximab gehad: start infliximab en stop ruxolitinib;
- Darmbetrokkenheid en nog geen vedolizumab gehad: start vedolizumab;
- Nog geen MSCs gehad en niet meegedaan aan HOVON112:
 - Overweeg mesenchymale stroma cellen (MSCs) buiten studieverband ([Hashmi et al. 2006], SORT level B);
 - MSCs worden gegeven op T=0, T=1 week en T=3 weken in een dosering van 1x10e6/kg;
 - N.B.: effect van JAK/STAT inhibitie (ruxolitinib) op MSCs is onbekend.

Indien er geen of onvoldoende effect is van bovenstaande behandelingen, kan er een keuze worden gemaakt uit middelen en therapieën uit Tabel 3 die de patiënt (mogelijk) nog niet gehad heeft. De meeste van deze middelen zijn bij kinderen niet (voldoende) onderzocht. Hoewel allen gebruikt worden in de behandeling van aGvHD en werkzaam kunnen zijn, kan er geen duidelijke voorkeur worden gegeven op basis van de literatuur. Er dient een afweging te worden gemaakt tussen mogelijke bijwerkingen, ervaring met therapie, (respons op) voorgaande therapie, uitvoerbaarheid en kosten.

Indien ook longbetrokkenheid:

Hoewel formeel geen onderdeel in de gradering van acute GvHD kan er ook sprake zijn van een alloïmuun longbeeld (in deze fase idiopathisch pneumonie syndroom (IPS)). Wanneer dit het geval is, is de aanbeveling om naast (pulse) steroiden te kiezen voor etanercept. Ruxolitinib heeft bij alloïmuun longbeelden (enige) effectiviteit, maar is bij IPS niet specifiek onderzocht [Yanik et al. 2015].

Ondersteunende therapie

- Het gebruik van immuunsuppressiva alsook GvHD zelf verhoogt het risico op infecties en virusreactivaties. Daarom worden de volgende maatregelen aanbevolen:
 - Continueer of herstart profylaxe tegen bacteriële, virale, fungale en parasitaire infecties volgens lokale protocollen bij langdurig gebruik prednison >1mg/kg en/of bij therapie met infliximab of ruxolitinib. Wanneer een azol gestart wordt, dient rekening gehouden te worden met interacties als gevolg van CYP3A4 inhibitie en zonodig dosisverlaging plaats te vinden bij toxiciteit. Er zijn aanwijzingen dat bacteriële en (ook) atypische mycobacterium infecties vaker voorkomen bij ruxolitinib gebruik.
 - Controleer regelmatig op systemische adenovirus, EBV- en CMV middels PCR bij patiënten met risico op reactivatie, volgens lokaal protocol. Preëemptieve behandeling bij log3 load of volgens lokaal protocol.
- Met de cumulatieve dosis steroiden neemt het risico op osteoporose toe. Profylaxe middels bijvoorbeeld calcium- en vitamine D-suppletie wordt geadviseerd;
- Bij het bestaan van intestinale GvHD met diarree en niet volledig verdragen van (sonde)voeding, moeten voedingsadviezen tav en vezels, suikers gegeven worden. Hiervoor kunnen lokale protocollen gevolgd worden.

Tabel 3 *Therapeutische opties bij SR-aGvHD*

Behandeling	Beschreven dosering	% respons* ORR (CR)		Overleving % ^s		Aantal patiënten geïnccludeerd		SOR T	Referenties PMID
		V+K	K	V+K	K	V+K	K		
Infliximab	10 mg/kg per week voor tenminste 3-4 doses; daarna evt. uitbreiden	66 (42)	87 (69)	33	41	153	64	B	Sleight 2015; Jacobsohn 2003; Patriarca 2004; Yang 2012; Rao 2009; Couriel 2004; Yalniz 2017
Vedolizumab	300 mg of 6 mg/kg week 0, 2 en 6; dan elke 8 weken	70 (30)	NB	38	NB	64		B	Coltoff 2018; Danylesko 2019; Flöisand 2019; Pai 2020
Ruxolitinib	2,5 - 10 mg 2x/dag; enkele studies obv gewicht <25kg of <15kg start 2dd 2,5 mg, erboven 2dd 5 mg tot 2dd 10 mg	69 (40)	71 (49)	74	68	299	68	B	Zeiser 2015; Spoerl 2014; Khandelwal 2017; González Vicent 2017; Uygun 2020; Zeiser 2020; Abedin 2019; Laisne 2020
Mesenchymale stromacellen (MSC)	1-2 x 10 ⁶ /kg	72 (45)	NB	50	NB	336		B	Hashmi 2016
Etanercept	0,4 mg/kg (max 25mg) S.C. 2x/week gedurende 4-8 weken; evt interval uitbreiden	61 (51)	NB	51	NB	183		B	Busca 2007; Park 2014; Andolina 2000; Uberti 2005; Gatz 2014; Levine 2008; de Jong 2007; Xhaard 2012
Faeces transplantatie	N.v.t.	67 (CR; alleen V)	NB	67	NB	15		C	Van Lier 2020
Anti-thymocyten globuline (ATG)	Konijn: 1.25-2.5 mg/kg/d 4-6 doses, evt om de dag Paard: 15-30mg/kg/d: 5-10 doses, evt. om de dag of in 2 courses	47 (21)	NB	23	NB	469		B	MacMillan 2007; van Lint 2006; Khoury 2001; McCaul 2000; Remberger 2001; MacMillan 2002; Arai 2002; Martin 1991; Dugan 1997
Alemtuzumab	Kinderen: 0.2 mg/kg/d in 5 dagen; max totaal 43 mg; dan 0.2mg/kg dag 7, 10, 15 en 22 (max 10mg/dosis)	75 (40)	NB	47	NB	135		B	Gómez-Almaguer 2008; Schub 2011; Martínez 2009; Khandelwal 2016; Tey 2016; Khandelwal 2014; Busca 2005; Carella 2004; Wandroo 2004; Schnitzler 2009; Meunier 2014; Varadi 1996
Tocilizumab	8 mg/kg per week tot 1x per elke 3-4 weken voor 1-6 doses	69 (46)	100 (50)	46	75	39	8	B	Hellwig 2015; Kolb 2015; Roddy 2016; Drobyski 2011; Ganetski 2019; Bhatt 2016
Basiliximab	20 mg 2x/week, mediaan 4 doses	85 (56)	NB	45	NB	213		B	Funke 2006; Massenkeil 2002; Nadeau 2016; Tan 2017; Wang 2011; Schmidt-Hieber 2005
Mycofenolaat mofetil (MMF)	20 mg/kg 2x/dag of 500-3000 mg/dag	65 (43)	NB	39	NB	416		B	Xhaard 2012; Kim 2004; Furlong 2009; Takami 2006; Onishi 2010; Krejci 2005; Iida 2014; Hattori 2017
Sirolimus	2-8 mg/d oplaad, 2-4 mg/d onderhoud	75 (51)	NB	40	NB	77		B	Hoda 2010; Benito 2001; Ghez 2009
Extracorporele plasmaferese (ECP)	2-3 sessies/week, dan afbouwen obv respons	NB	76 (53)	NB	65	NB	252	B	Winther-Jørgensen 2019; Merlin 2010; Calore 2015; Uygun 2015; Salvaneschi 2001; Messina 2003; Berger 2007; González Vicent 2010; Kanold 2007; Perotti 2010; Kapadia 2015

*Gemiddelde respons zoals gerapporteerd in de studies. ORR: Overall Response Rate is complete respons (CR) en partiele respons (PR) opgeteld. Sommige studies rapporteren respons bij dag 28, anderen rapporteren de beste respons; V+K: studies waarin volwassenen (V) en/of kinderen (K) zijn geïnccludeerd; K: studies waarin alleen kinderen zijn geïnccludeerd; V: alleen volwassenen; NB: geen of te weinig data beschikbaar; voor ECP zijn voldoende data voor kinderen beschikbaar, dat geen studies met volwassenen zijn beoordeeld; ^sOverleving zoals gerapporteerd in de studies. Uiteraard hebben onderliggende ziekte, ernst van de GvHD hierop een grote invloed. Tevens rapporteren sommige studies de overleving na 6 maanden, terwijl anderen de overleving na 3-5 jaar rapporteren. Ook zijn sommige behandelingen langer geleden onderzocht toen overleving sowieso lager was.

Evaluatie richtlijn

Er zal jaarlijks geëvalueerd worden of de adviezen uit deze richtlijn gevolgd worden. Gezien de lage incidentie (10-12 per jaar) zal pas na 5 jaar een evaluatie verricht kunnen worden naar de uitkomsten van behandeling volgens deze richtlijn in beide centra en vergeleken worden met de historische uitkomsten. Tevens zal er op regelmatige basis indien er nieuwe literatuur uitkomt, gekeken worden of de aanbevelingen nog evidence based zijn.

Kosten en impact

De kosten van ernstige GvHD op patiënt niveau zijn significant doordat er meestal sprake is van langdurige ziekenhuisopname (maanden). De ernst van de klachten en langdurige opname, hebben een zware impact op de kwaliteit van leven van de patiënt. De totale kosten van de verschillende behandelopties/geneesmiddelen zijn vergelijkbaar met elkaar en van toepassing op een zeer beperkt aantal patiënten (10-12 per jaar in NL).

Appendix A

Definitie steroid refractaire GvHD:

Progressie 3-5 dagen na start behandeling *of* geen response (stabiele ziekte) na 7 dagen.

Responsecriteria

- Complete respons (CR): herstel van aGvHD naar graad 0;
- Partiële respons (PR): verbetering* van ≥ 1 orgaan en geen progressie van andere organen;
- Mixed respons (MR): verbetering* van ≥ 1 orgaan en progressie** in ≥ 1 orgaan;
- Stabiele ziekte (SR): geen significante verandering in één van de organen;
- Progressieve ziekte: progressie** in ≥ 1 orgaan zonder verbetering in andere organen;

* Verbetering = vermindering van ≥ 1 stadium *of* afname van 20% van een symptoom. Afname van diarree, huidoppervlak en/of bili. Bij darm kan albumine level in het bloed ook van waarde zijn.

** Progressie = toename van ≥ 1 stadium in ≥ 1 orgaan.

Definitie steroid afhankelijke GvHD

Prednison kan niet afgebouwd worden tot 0,5 mg/kg zonder recidief symptomen.

Appendix B

Onderbouwing gebruik tweedelijs middelen in steroid refractaire acute GvHD (zie appendix C voor zoekstrategie):

De keuze van tweedelijs therapie bij steroid refractaire GvHD is onderwerp van veel discussie door gebrek aan data uit goed ontworpen studies. In internationale consensus richtlijnen wordt derhalve ook geen advies gegeven met betrekking tot voorkeur voor een van de verschillende opties en wordt verwezen naar institutionele richtlijnen [Penack et al. 2020].

Tabel 3 geeft een overzicht van studies inclusief in kinderen, waarbij voor veel middelen vergelijkbare uitkomsten met betrekking tot respons worden gevonden. Tevens is overall survival (overleving) opgenomen als maat, omdat hierin ook duur van respons en dood als gevolg van ernstige complicaties van de therapie tot uiting komen [Martin et al. 2012]. Er zijn echter meerdere valkuilen bij de beoordeling van deze studies, waaronder de verschillen in onderliggende ziekte en leeftijd (en daarmee overall survival), ernst van GvHD van geïnccludeerde patiënten (en kans op CR) en tijdstip van gerapporteerde respons (bijv. na 28 dagen of beste respons) en tijdstip van overall survival (bijv. 6 maanden of 2 jaar). Daarnaast zijn de meeste studies retrospectieve of single-arm fase II studies met de uitzondering van één RCT (zie verderop) en zijn vaak slechts kleine aantallen patiënten geïnccludeerd.

Dit maakt het moeilijk om de studies goed te vergelijken en op basis hiervan een duidelijke voorkeur voor één van de behandelingen te geven. De werkgroep heeft op basis van de data, bijwerkingenprofielen en ervaring in beide Nederlandse stamceltransplantatiecentra met verschillende behandelingen toch een keuze gemaakt voor tweedelijsbehandeling om te komen tot een eenduidig en uniform beleid, wat ook geëvalueerd kan worden.

Ruxolitinib

Ruxolitinib, een JAK1/2 inhibitor, remt de signalering van vele inflammatoire cytokines. Aangezien het meerdere pathways tegelijk remt, is het effectief in vele processen zoals het remmen van ontsteking, celactivatie/proliferatie en het remmen van verlittekening (fibrosing). Het remt ook de weefsel celdood door het uitschakelen van T cel geproduceerd interferon gamma.

Alleen ruxolitinib is in een gerandomiseerde studie onderzocht, waarbij ook (een beperkt aantal) kinderen vanaf 12 jaar zijn geïnccludeerd. Hieruit bleek ruxolitinib effectiever ten opzichte van 'standard of care', waarbij er keuze was uit 9 verschillende andere regimes [Zeiser et al. 2020]. Tevens zijn er meerdere retrospectieve studies inclusief in kinderen verricht, waarin het middel veilig en effectief is gebleken ([Spoerl et al. 2014, Zeiser et al. 2015, Khandelwal et al. 2017, Gonzalez Vicent et al. 2018, Abedin et al. 2019, Uygun et al. 2020, Laisne et al. 2020] SORT level B).

Gezien de uitkomsten van deze RCT en de meerdere retrospectieve studies, heeft de werkgroep, ondanks relatief beperkte ervaring in de Nederlandse pediatrische stamceltransplantatie centra met dit middel, besloten ruxolitinib op te nemen als tweedelijs optie

Infliximab en vedolizumab

In de afgelopen jaren is er in beide Nederlandse pediatrische stamceltransplantatie centra uitgebreide ervaring met de infliximab voor de behandeling van acute GvHD opgedaan, waarbij dit gecombineerd wordt met vedolizumab wanneer er ook sprake is van darm GvHD.

Infliximab (anti-tumor necrosis factor) is een zeer potente ontstekingsremmer door de blokkade van de TNFalpha ontstekingsfactor, en wordt in tal van auto- en allo-

immuunaandoeningen toegepast. Ook in acute GvHD is het als monotherapie effectief gebleken, blijktens meerdere retrospectieve studies die zijn uitgevoerd, inclusief in kinderen. ([Sleight et al. 2007, Jacobsohn et al. 2003, Patriarca et al. 2004, Couriel et al. 2004, Rao et al. 2009, Yang et al. 2012] SORT level B).

Vedolizumab is een relatief nieuw monoclonaal antilichaam dat de homing van de donor T cellen in de darm (die GvHD veroorzaken) via MADCAM en $\alpha 4\beta 7$ integrine interactie blokkeert en dus specifiek T cel uittreding naar de darm blokkeert. Het is daarom specifiek op darm GvHD gericht is en in essentie zelf niet systemisch immuunsuppressief. Theoretisch is er een risico op het verergeren van darmgelokaliseerde infecties. Het middel is oorspronkelijk toegepast bij chronisch inflammatoire darmziekten inclusief in kinderen (IBD), waarbij autologe T cellen inflammatie veroorzaken ([Singh et al. 2016, Schneider et al. 2018]), maar blijkt in meerdere retrospectieve studies ook bij acute darm GvHD als monotherapie effectief ([Coltoff et al. 2018, Danylesko et al. 2019, Fløisand et al. 2019, Pai et al. 2020] SORT level B). Het schema [0-2-6 weken] met een opvolgend interval van 8 weken is dan ook overgenomen van de behandeling van IBD. Uit studies in IBD blijkt dat het effectiever is, wanneer het vroeg wordt ingezet. Gezien er geen extra systemische bijwerkingen zijn, wordt het in beide centra dan ook gecombineerd met infliximab als er sprake is van darm GvHD om zo de behandeling te optimaliseren.

Appendix C

Zoekstrategie: voor het zoeken naar literatuur over behandeling voor steroid refractaire acute GvHD werd gebruik gemaakt van de volgende zoektermen in Pubmed:

((drug name) AND (graft versus host disease) AND acute) NOT (review[Publication Type]),
waarbij drug name vervangen dient te worden door de naam van medicatie/behandeling
Alleen medicatie en/of behandelingen die eventueel beschikbaar zijn of gebruikt worden in Nederland werden hierin meegenomen.

De abstracts van de resultaten werden gescreend op juiste indicatie: behandeling steroid refractaire acute GvHD. Artikelen die alleen profylaxe, eerstelijns therapie of behandeling van chronische GvHD beschreven werden geëxcludeerd. Referenties van gevonden artikelen werden tevens gescreend op eventuele ontbrekende artikelen. Artikelen werden geïncludeerd als ze tenminste een van de uitkomstmaten beschreven en het niet onderdeel van dubbeltherapie was. Voor ECP waren dusdanig veel artikelen die alleen betrekking hadden op kinderen, dat er geen volwassen studies werden geïncludeerd. Voor MSC is een gepubliceerde meta-analyse gebruikt.

Referenties

- Abedin S, McKenna E, Chhabra S, Pasquini M, Shah NN, Jerkins J, Baim A, Runaas L, Longo W, Drobyski W, Hari PN, Hamadani M. Efficacy, Toxicity, and Infectious Complications in Ruxolitinib-Treated Patients with Corticosteroid-Refractory Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Aug;25(8):1689-1694.
- Andolina M, Rabusin M, Maximova N, Di Leo G. Etanercept in graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Oct;26(8):929.
- Arai S, Margolis J, Zahurak M, Anders V, Vogelsang GB. Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(3):155-60.
- Benito AI, Furlong T, Martin PJ, Anasetti C, Appelbaum FR, Doney K, Nash RA, Papayannopoulou T, Storb R, Sullivan KM, Witherspoon R, Deeg HJ. Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2001 Dec 27;72(12):1924-9.
- Berger M, Pessolano R, Albiani R, Asaftei S, Barat V, Carraro F, Biasin E, Madon E, Fagioli F. Extracorporeal photopheresis for steroid resistant graft versus host disease in pediatric patients: a pilot single institution report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Oct;29(10):678-87.
- Bhatt S, Schulz G, Towerman A, Hente M, Shenoy S. Tocilizumab for the treatment of steroid refractory acute graft versus host disease: a pediatric experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Mar 1;22(3):S389-90. (Abstract).
- Busca A, Locatelli F, Lovisone E, Ottobrelli A, Boggio D, Novero D, Falda M. Treatment of severe refractory acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract with Campath-1H. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Sep;11(9):734-6.
- Busca A, Locatelli F, Marmont F, Ceretto C, Falda M. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2007 Jan;82(1):45-52.
- Calore E, Marson P, Pillon M, Tumino M, Tison T, Mainardi C, De Silvestro G, Rossin S, Franceschetto G, Carraro E, Pescarin M, Varotto S, Destro R, Gazzola MV, Basso G, Messina C. Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Childhood with Extracorporeal Photochemotherapy/Photopheresis: The Padova Experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Nov;21(11):1963-72.
- Carella AM, Beltrami G, Scalzulli PR, Carella AM Jr, Corsetti MT. Alemtuzumab can successfully treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGVHD). *Bone Marrow Transplant*. 2004 Jan;33(1):131-2.
- Carpenter PA, Macmillan ML. Management of acute graft-versus-host disease in children. *Pediatr Clin North Am*. 2010 Feb;57(1):273-95.
- Coltoff A, Lancman G, Kim S, Steinberg A. Vedolizumab for treatment of steroid-refractory lower gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Jul;53(7):900-904.
- Couriel D, Saliba R, Hicks K, Ippoliti C, de Lima M, Hosing C, Khouri I, Andersson B, Gajewski J, Donato M, Anderlini P, Kontoyiannis DP, Cohen A, Martin T, Giralt S, Champlin R. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood*. 2004 Aug 1;104(3):649-54.
- Danylesko I, Bukauskas A, Paulson M, et al. Anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin monoclonal antibody (vedolizumab) for the treatment of steroid-resistant severe intestinal acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(7):987-993.
- De Jong CN, Saes L, Klerk CPW, Van der Klift M, Cornelissen JJ, Broers AEC. Etanercept for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A single center experience. *PLoS One*. 2017 Oct 26;12(10):e0187184.
- Drobyski WR, Pasquini M, Kovatovic K, Palmer J, Douglas Rizzo J, Saad A, Saber W, Hari P. Tocilizumab for the treatment of steroid refractory graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Dec;17(12):1862-8.
- Dugan MJ, DeFor TE, Steinbuch M, Filipovich AH, Weisdorf DJ. ATG plus corticosteroid therapy for acute graft-versus-host disease: predictors of response and survival. *Ann Hematol*. 1997 Jul-Aug;75(1-2):41-6.
- Fløisand Y, Lazarevic VL, Maertens J, Mattsson J, Shah NN, Zachée P, Taylor A, Akbari M, Quadri S, Parfionovas A, Chen YB. Safety and Effectiveness of Vedolizumab in Patients with Steroid-Refractory Gastrointestinal Acute Graft-versus-Host Disease: A Retrospective Record Review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Apr;25(4):720-727.
- Funke VA, de Medeiros CR, Setúbal DC, Ruiz J, Bitencourt MA, Bonfim CM, Neto JZ, Pasquini R. Therapy for severe refractory acute graft-versus-host disease with basiliximab, a selective interleukin-2 receptor antagonist. *Bone Marrow Transplant*. 2006 May;37(10):961-5.
- Ganetsky A, Frey NV, Hexner EO, Loren AW, Gill SI, Luger SM, Mangan JK, Martin ME, Babushok DV, Drobyski WR, Smith J, Timlin C, Freyer CW, Stadtmauer EA, Porter DL. Tocilizumab for the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease of the lower gastrointestinal tract. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Feb;54(2):212-217.

- Furlong T, Martin P, Flowers ME, Carnevale-Schianca F, Yatscoff R, Chauncey T, Appelbaum FR, Deeg HJ, Doney K, Witherspoon R, Storer B, Sullivan KM, Storb R, Nash RA. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Dec;44(11):739-48.
- Gatza E, Braun T, Levine JE, Ferrara JL, Zhao S, Wang T, Chang L, Harris A, Pawarode A, Kitko C, Magenau JM, Yanik GA, Couriel DR, Goldstein S, Connelly J, Reddy P, Paczesny S, Choi SW. Etanercept plus topical corticosteroids as initial therapy for grade one acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Sep;20(9):1426-34.
- Ghez D, Rubio MT, Maillard N, Suarez F, Chandesris MO, Delarue R, Deau- Fischer B, Varet B, Hermine O, Buzyn A. Rapamycin for refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2009 Nov 15;88(9):1081-7.
- González Vicent M, Ramirez M, Sevilla J, Abad L, Díaz MA. Analysis of clinical outcome and survival in pediatric patients undergoing extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid-refractory GVHD. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Nov;32(8):589-93.
- González Vicent M, Molina B, González de Pablo J, Castillo A, Díaz MÁ. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: Clinical and immunological results. *Am J Hematol*. 2019 Mar;94(3):319-326.
- Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, del Carmen Tarín-Arzaga L, González-Llano O, Gutiérrez-Aguirre H, Cantú-Rodríguez O, Jaime-Pérez J, Carrasco-Yalán A, Giralt S. Alemtuzumab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Jan;14(1):10-5.
- Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, Chanswangphuwana C, Efebera YA, Holler E, Litzow M, Ordemann R, Qayed M, Renteria AS, Reshef R, Wölfl M, Chen YB, Goldstein S, Jagasia M, Locatelli F, Mielke S, Porter D, Schechter T, Shekhovtsova Z, Ferrara JL, Levine JE. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Jan;22(1):4-10.
- Hashmi S, Ahmed M, Murad MH, Litzow MR, Adams RH, Ball LM, Prasad VK, Kebriaei P, Ringden O. Survival after mesenchymal stromal cell therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease: systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2016 Jan;3(1):e45-52.
- Hattori K, Doki N, Kurosawa S, Hino Y, Yamamoto K, Sakaguchi M, Harada K, Ikegawa S, Shingai N, Senoo Y, Igarashi A, Najima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Sakamaki H, Ohashi K. Mycophenolate mofetil is effective only for involved skin in the treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2017 Feb;96(2):319-321.
- Hellwig Y, Yoo YE, Reiß ML, Andres O, Braun M, Schlegel PG, Wölfl M. Fulminant skin GvHD with a cytokine pattern resembling of cytokine release syndrome successfully treated with multimodal immunosuppression including tocilizumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Nov;62(11):2033-5.
- Hoda D, Pidala J, Salgado-Vila N, Kim J, Perkins J, Bookout R, Field T, Perez L, Ayala E, Ochoa-Bayona JL, Raychaudhuri J, Alsina M, Greene J, Janssen W, Fernandez HF, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA. Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Aug;45(8):1347-51.
- Hings IM, Filipovich AH, Miller WJ, Blazar BL, McGlave PB, Ramsay NK, Kersey JH, Weisdorf DJ. Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short- versus long-term treatment. A prospective randomized trial. *Transplantation*. 1993 Sep;56(3):577-80.
- Iida M, Fukuda T, Uchida N, Murata M, Aotsuka N, Minagawa K, Ohashi K, Fukushima K, Kondo T, Eto T, Miyamoto T, Morishima Y, Nagamura T, Atsuta Y, Suzuki R. Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan. *Clin Transplant*. 2014 Sep;28(9):980-9.
- Jacobsohn DA, Hallick J, Anders V, McMillan S, Morris L, Vogelsang GB. Infliximab for steroid-refractory acute GVHD: a case series. *Am J Hematol*. 2003 Oct;74(2):119-24.
- Kanold J, Merlin E, Halle P, Paillard C, Marabelle A, Rapatel C, Evrard B, Berger C, Stephan JL, Galambrun C, Piguet C, D'Incan M, Bordigoni P, Deméocq F. Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion*. 2007 Dec;47(12):2276-89.
- Kapadia E, Wong E, Perez-Albuerne E, Jacobsohn D. Extracorporeal photopheresis performed on the CELLEX® compared with the UVAR-XTS® instrument is more efficient and better tolerated in children with steroid-refractory graft- versus-host disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Aug;62(8):1485-8.
- Khandelwal P, Lawrence J, Filipovich AH, Davies SM, Bleesing JJ, Jordan MB, Mehta P, Jodele S, Grimley MS, Kumar A, Myers K, Marsh RA. The successful use of alemtuzumab for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease in pediatric patients. *Pediatr Transplant*. 2014 Feb;18(1):94-102.
- Khandelwal P, Emoto C, Fukuda T, Vinks AA, Neumeier L, Dandoy CE, El-Bietar J, Chandra S, Davies SM, Bleesing JJ, Jordan MB, Mehta PA, Jodele S, Grimley MS, Kumar A, Myers KC, Marsh RA. A Prospective Study of Alemtuzumab as a Second-Line Agent for Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric and Young Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Dec;22(12):2220-2225.

Khandelwal P, Teusink-Cross A, Davies SM, Nelson AS, Dandoy CE, El-Bietar J, Marsh RA, Kumar AR, Grimley MS, Jodele S, Myers KC. Ruxolitinib as Salvage Therapy in Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Jul;23(7):1122-1127.

Khoury H, Kashyap A, Adkins DR, Brown RA, Miller G, Vij R, Westervelt P, Trinkaus K, Goodnough LT, Hayashi RJ, Parker P, Forman SJ, DiPersio JF. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with anti- thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant*. 2001 May;27(10):1059-64.

Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Lee NY, Suh JS, Lee KS, Lee KB. Different efficacy of mycophenolate mofetil as salvage treatment for acute and chronic GVHD after allogeneic stem cell transplant. *Eur J Haematol*. 2004 Jul;73(1):56-61.

Krejci M, Doubek M, Buchler T, Brychtova Y, Vorlicek J, Mayer J. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Ann Hematol*. 2005 Oct;84(10):681-5.

Kolb M, Bhatia M, Madina GG, Satwani P. Effective use of tocilizumab for the treatment of steroid-refractory gastrointestinal acute graft versus host disease in a child with very high levels of serum interleukin-6. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Feb;62(2):362-363.

Laisne L, Neven B, Dalle JH, Galambrun C, Esvan M, Renard C, Rialland F, Sirvent A, Gandemer V; Pediatric Group of SFGM-TC. Ruxolitinib in children with steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A retrospective multicenter study of the pediatric group of SFGM-TC. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Sep;67(9):e28233.

Levine JE, Paczesny S, Mineishi S, Braun T, Choi SW, Hutchinson RJ, Jones D, Khaled Y, Kitko CL, Bickley D, Krijanovski O, Reddy P, Yanik G, Ferrara JL. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2008 Feb 15;111(4):2470-5.

MacMillan ML, Weisdorf DJ, Davies SM, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, Wagner JE, Blazar BR. Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(1):40-6.

Macmillan ML, Couriel D, Weisdorf DJ, Schwab G, Havrilla N, Fleming TR, Huang S, Roskos L, Slavin S, Shadduck RK, Dipersio J, Territo M, Pavletic S, Linker C, Heslop HE, Deeg HJ, Blazar BR. A phase 2/3 multicenter randomized clinical trial of ABX-CBL versus ATG as secondary therapy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2007 Mar 15;109(6):2657-62.

Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Appelbaum FR, McDonald GB, Storb R, Hansen JA. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood*. 1991 Apr 15;77(8):1821-8.

Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, Litzow MR, Nieto Y, Savani BN, Schriber JR, Shaughnessy PJ, Wall DA, Carpenter PA. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Aug;18(8):1150-63.

Martínez C, Solano C, Ferrá C, Sampol A, Valcárcel D, Pérez-Simón JA; Spanish Group for Stem Cell Transplantation (Grupo Español de Trasplante Hemopoyético y Terapia Celular). Alemtuzumab as treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: results of a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 May;15(5):639-42.

Massenkeil G, Rackwitz S, Genvresse I, Rosen O, Dörken B, Arnold R. Basiliximab is well tolerated and effective in the treatment of steroid- refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Dec;30(12):899-903.

McCaul KG, Nevill TJ, Barnett MJ, Toze CL, Currie CJ, Sutherland HJ, Conneally EA, Shepherd JD, Nantel SH, Hogge DE, Klingemann HG. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with rabbit antithymocyte globulin. *J Hematother Stem Cell Res*. 2000 Jun;9(3):367-74.

Merlin E, Paillard C, Rochette E, David A, Isfan F, Doré E, Deméocq F, Kanold J. Extracorporeal photochemotherapy as second- or first-line therapy of acute GVHD? *Bone Marrow Transplant*. 2010 May;45(5):963-5.

Messina C, Locatelli F, Lanino E, Uderzo C, Zaccello G, Cesaro S, Pillon M, Perotti C, Del Fante C, Faraci M, Rivabella L, Calore E, De Stefano P, Zecca M, Giorgiani G, Brugiolo A, Balduzzi A, Dini G, Zanesco L, Dall'Amico R. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2003 Jul;122(1):118-27.

Meunier M, Bulabois CE, Thiebaut-Bertrand A, Itzykson R, Carre M, Carras S, Garban F, Cahn JY. Alemtuzumab for severe steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Sep;20(9):1451-4.

Mielcarek M, Furlong T, Storer BE, Green ML, McDonald GB, Carpenter PA, Flowers ME, Storb R, Boeckh M, Martin PJ. Effectiveness and safety of lower dose prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial. *Haematologica*. 2015 Jun;100(6):842-8.

Nadeau M, Perreault S, Seropian S, Foss F, Isufi I, Cooper DL. The use of basiliximab-infliximab combination for the treatment of severe gastrointestinal acute GvHD. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Feb;51(2):273-6.

- Onishi C, Ohashi K, Sawada T, Nakano M, Kobayashi T, Yamashita T, Akiyama H, Sakamaki H. A high risk of life-threatening infectious complications in mycophenolate mofetil treatment for acute or chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2010 Apr;91(3):464-70.
- Pai V, Abu-Arja R, Auletta JJ, Rangarajan HG. Successful treatment of steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease with adjuvant vedolizumab therapy in a pediatric allogeneic stem cell transplant recipient. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Aug;67(8):e28298.
- Park JH, Lee HJ, Kim SR, Song GW, Lee SK, Park SY, Kim KC, Hwang SH, Park JS. Etanercept for steroid-refractory acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J Intern Med*. 2014 Sep;29(5):630-6.
- Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, Morreale G, Bonifazi F, Olivieri A, Ciceri F, Milone G, Cesaro S, Bandini G, Dini G, Corradini P, Fanin R. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2004 Nov;89(11):1352-9.
- Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, Ciceri F, Cornelissen J, Malladi R, Duarte RF, Giebel S, Greinix H, Holler E, Lawitschka A, Mielke S, Mohty M, Arat M, Nagler A, Passweg J, Schoemans H, Socié G, Solano C, Vrhovac R, Zeiser R, Kröger N, Basak GW. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020 Feb;7(2):e157-e167.
- Perotti C, Del Fante C, Tinelli C, Viarengo G, Scudeller L, Zecca M, Locatelli F, Salvaneschi L. Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: a longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion*. 2010 Jun;50(6):1359-69.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hovs J, Thomas ED. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Jun;15(6):825-8.
- Rao K, Rao A, Karlsson H, Jagani M, Veys P, Amrolia PJ. Improved survival and preserved antiviral responses after combination therapy with daclizumab and infliximab in steroid-refractory graft-versus-host disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Jun;31(6):456-61.
- Roddy JV, Haverkos BM, McBride A, Leininger KM, Jaglowski S, Penza S, Klisovic R, Blum W, Vasu S, Hofmeister CC, Benson DM, Andritsos LA, Devine SM, Efebera YA. Tocilizumab for steroid refractory acute graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(1):81-5.
- Salvaneschi L, Perotti C, Zecca M, Bernuzzi S, Viarengo G, Giorgiani G, Del Fante C, Bergamaschi P, Maccario R, Pession A, Locatelli F. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. *Transfusion*. 2001 Oct;41(10):1299-305.
- Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2121–2126.
- Sleight BS, Chan KW, Braun TM, Serrano A, Gilman AL. Infliximab for GVHD therapy in children. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Sep;40(5):473-80. doi: 10.1038/sj.bmt.1705761. Epub 2007 Jul 9. PMID: 17618323.
- Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, Uharek L, Hopfenmüller W, Thiel E, Blau IW. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2005, Aug;130(4):568-74.
- Schneider AM, Weghuber D, Hetzer B, Entenmann A, Müller T, Zimmermann G, Schütz S, Huber WD, Pichler J. Vedolizumab use after failure of TNF- α antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2018 Sep 15;18(1):140.
- Schnitzler M, Hasskarl J, Egger M, Bertz H, Finke J. Successful treatment of severe acute intestinal graft-versus-host resistant to systemic and topical steroids with alemtuzumab. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Aug;15(8):910-8.
- Schub N, Günther A, Schrauder A, Claviez A, Ehlert C, Gramatzki M, Repp R. Therapy of steroid-refractory acute GVHD with CD52 antibody alemtuzumab is effective. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Jan;46(1):143-7.
- Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, Schmitt-Graeff A, Chen S, Mueller T, Verbeek M, Fischer J, Otten V, Schmickl M, Maas-Bauer K, Finke J, Peschel C, Duyster J, Poeck H, Zeiser R, von Bubnoff N. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood*. 2014 Jun 12;123(24):3832-42.
- Takami A, Mochizuki K, Okumura H, Ito S, Suga Y, Yamazaki H, Yamazaki M, Kondo Y, Asakura H, Nakao S. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2006 Jan;83(1):80-5.
- Tan Y, Xiao H, Wu D, Luo Y, Lan J, Liu Q, Yu K, Shi J, He J, Zheng W, Lai X, Zhu Y, Du K, Ye Y, Zhao Y, Zheng G, Hu Y, Han X, Zheng Y, Wei G, Cai Z, Huang H. Combining therapeutic antibodies using basiliximab and etanercept for severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A multi-center prospective study. *Oncoimmunology*. 2017 Jan 6;6(3):e1277307.
- Tey SK, Vuckovic S, Varelias A, Martins JP, Olver S, Samson L, Sturgeon E, Leach J, Avery J, Nakagaki M, Butler JP, Curley C, Morton AJ, Durrant ST, Kennedy GA, Hill GR. Pharmacokinetics and immunological outcomes of alemtuzumab-based treatment for steroid-refractory acute GvHD. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Aug;51(8):1153-5.

Uberti JP, Ayash L, Ratanatharathorn V, Silver S, Reynolds C, Becker M, Reddy P, Cooke KR, Yanik G, Whitfield J, Jones D, Hutchinson R, Braun T, Ferrara JL, Levine JE. Pilot trial on the use of etanercept and methylprednisolone as primary treatment for acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Sep;11(9):680-7.

Uygun V, Karasu G, Daloğlu H, Öztürkmen S, Kılıç SÇ, Yalçın K, Çelen SS, Hazar V, Yeşilipek A. Ruxolitinib salvage therapy is effective for steroid-refractory graft-versus-host disease in children: A single-center experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Apr;67(4):e28190.

Uygun V, Daloglu H, Karasu G, Hazar V, Yeşilipek A. Safety and Outcomes of Extracorporeal Photopheresis With the Therakos Cellex System for Graft-Versus-Host Disease in Pediatric Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Apr;37(3):209-14.

Van Lier YF, Davids M, Haverkate NJE, de Groot PF, Donker ML, Meijer E, Heubel-Moenen FCJ, Nur E, Zeerleder SS, Nieuwdorp M, Blom B, Hazenberg MD. Donor fecal microbiota transplantation ameliorates intestinal graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Sci Transl Med*. 2020 Aug 12;12(556).

Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, Majolino I, Scimè R, Locatelli F, Giorgiani G, Arcese W, Iori AP, Falda M, Bosi A, Miniero R, Alessandrino P, Dini G, Rotoli B, Bacigalupo A. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 1998 Oct 1;92(7):2288-93.

Van Lint MT, Milone G, Leotta S, Uderzo C, Scimè R, Dallorso S, Locasciulli A, Guidi S, Mordini N, Sica S, Cudillo L, Fagioli F, Selleri C, Bruno B, Arcese W, Bacigalupo A. Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood*. 2006 May 15;107(10):4177-81.

Varadi G, Or R, Slavin S, Nagler A. In vivo CAMPATH-1 monoclonal antibodies: a novel mode of therapy for acute graft-versus-host disease. *Am J Hematol*. 1996 Jul;52(3):236-7.

Wandroo F, Auguston B, Cook M, Craddock C, Mahendra P. Successful use of Campath-1H in the treatment of steroid refractory liver GvHD. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Aug;34(3):285-7.

Wang JZ, Liu KY, Xu LP, Liu DH, Han W, Chen H, Chen YH, Zhang XH, Zhao T, Wang Y, Huang XJ. Basiliximab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc*. 2011 Jun;43(5):1928-33. Xhaard A, Rocha V, Bueno B, de Latour RP, Lenglet J, Petropoulou A, Rodriguez-Otero P, Ribaud P, Porcher R, Socié G, Robin M. Steroid-refractory acute GVHD: lack of long-term improved survival using new generation anticytokine treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Mar;18(3):406-13.

Winther-Jørgensen S, Nygaard M, Heilmann C, Ifversen M, Sørensen K, Müller K, Masmas T. Feasibility of extracorporeal photopheresis in pediatric patients with graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2019 Jun;23(4):e13416.

Yalzin FF, Hefazi M, McCullough K, Litzow MR, Hogan WJ, Wolf R, Alkhateeb H, Kansagra A, Damlaj M, Patnaik MM. Safety and Efficacy of Infliximab Therapy in the Setting of Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Sep;23(9):1478-1484.

Yang J, Cheuk DK, Ha SY, Chiang AK, Lee TL, Ho MH, Chan GC. Infliximab for steroid refractory or dependent gastrointestinal acute graft-versus-host disease in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012 Nov;16(7):771-8. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01756.x. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22905718.

Yanik GA, Grupp SA, Pulsipher MA, Levine JE, Schultz KR, Wall DA, Langholz B, Dvorak CC, Alangaden K, Goyal RK, White ES, Collura JM, Skeens MA, Eid S, Pierce EM, Cooke KR. TNF-receptor inhibitor therapy for the treatment of children with idiopathic pneumonia syndrome. A joint Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium and Children's Oncology Group Study (ASCT0521). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jan;21(1):67-73.

Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, Szer J, Wagner EM, Zuckerman T, Mahuzier B, Xu J, Wilke C, Gandhi KK, Socié G; REACH2 Trial Group. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1800-1810.

Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, Spoerl S, Ditschkowski M, Ecsedi M, Sockel K, Ayuk F, Ajib S, de Fontbrune FS, Na IK, Penter L, Holtick U, Wolf D, Schuler E, Meyer E, Apostolova P, Bertz H, Marks R, Lübbert M, Wäsch R, Scheid C, Stölzel F, Ordemann R, Bug G, Kobbe G, Negrin R, Brune M, Spyridonidis A, Schmitt-Gräff A, van der Velden W, Huls G, Mielke S, Grigoleit GU, Kuball J, Flynn R, Ihorst G, Du J, Blazar BR, Arnold R, Kröger N, Passweg J, Halter J, Socié G, Beelen D, Peschel C, Neubauer A, Finke J, Duyster J, von Bubnoff N. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia*. 2015 Oct;29(10):2062-8.