

Baggrundsnotat for immunsuppressiva ved allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget vedr. terapiområde for immunsuppressiva ved organtransplantation under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	2. oktober 2014	Version: 1.0 Dok.nr: 170721 Offentliggjort: April 2015

1 Formål

Formålet med aktuelle baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for immunsuppressiva ved allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Herunder at danne basis for lægemiddelrekommandationen ved en beskrivelse af, hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

2 Resume

Immundæmpende behandling anvendes rutinemæssigt hos både børn og voksne ved knoglemarvstransplantation. Donor kan være enten familie eller fremmed (allogen). Når donorcellerne skal fungere i patienten er det vigtigt, at vævstyperne passer bedst muligt sammen. Der er nemlig risiko for en afstødning af de transplanterede stamceller eller "graft versus host disease" (GvHD). Ved GvHD reagerer donors immunceller uhensigtsmæssigt mod patientens celler. Ved knoglemarvstransplantation anvendes immundæmpende behandling i følgende situationer:

- a) Forebyggelse af graft versus host sygdom (GvHD) – tidsbegrænset behandlingsperiode
- b) Ved akut graft versus host disease (aGvHD) – tidsbegrænset behandlingsperiode
- c) Ved kronisk graft versus host disease (cGvHD) – i visse tilfælde livslang behandling

Følgende immundæmpende behandling er valgt på de respektive grupper:

Ad a) Hovedsageligt anvendes ciclosporin og metotrexat med eller uden anti-thymocytglobulin (ATG) eller tacrolimus og mycophenolat, afhængig af behandlingsprotokol.

Ad b) Standard behandling af aGvHD er metylprednisolon med calcineurininhibitor (CNI) afhængig af behandlingsprotokol.

Ad c) Ved behandling af cGvHD anvendes primært prednisolon med eller uden CNI afhængig af behandlingsprotokol.

3 Baggrund

3.1 Introduktion

Allogen HSCT anvendes primært til behandling af alvorlige hæmatologiske sygdomme, som maligne blodsygdomme (f.eks. leukæmi og maligne lymfoproliferative sygdomme), samt alvorlige medfødte og erhvervede immundefekter. Valget af allogen HSCT frem for andre behandlingsmodaliteter er en specialistopgave og foregår ud fra de nationale rekommandationer fastlagt af Dansk Hæmatologisk Selskab, der er offentliggjort på følgende adresse: <http://www.hematology.dk/index.php/vejledninger/knoglemarvstransplantation>.

Ved allogen HSCT undergår patienten initialt forbehandling med højdosis kemoterapi og evt. helkropsbestråling, såkaldt *konditionering*, for at fjerne resterende kræftceller, samt for at fjerne patientens egne immunforsvarsceller, især T-celler, for derved at hindre afstødning (*rejktion*) af donorcellerne. Umiddelbart efter konditioneringen indgives donorcellerne.

Hyppigst består konditioneringen af en kombination af flere modaliteter, hvis enkeltelementer bl.a. er baseret på patientkategorier (sygdommens art, patientalder og komorbiditet) og donorkategorier (vævstypetilgelighed og donorcelletype (mobiliseret perifert blod, knoglemarv, navlesnorsblod)). De enkelte delelementer i behandlingen – herunder profylaktisk immunosuppressiva – følger veldefinerede skemaer, der afhænger af hvilken behandlingsprotokol, der anvendes. Overordnet kan konditioneringen forud for allogen HSCT inddeles i såkaldt myeloablative og reduceret/non-myeloablative konditionering. Sidstnævnte ses til tider omtalt som "mini"-knoglemarvstransplantation, da den er mindre toksisk og reserveret til patienter ældre end 50-60 år og mere svagelige patienter, samt visse sygdomme, som f.eks. lymfomer.

Medens denne initiale behandling kan være forskellig fra protokol til protokol er behandlingen af komplikationerne, aGvHD og cGvHD, i højere grad uafhængig af protokol.

Donorcellerne består dels af stamceller, som skal etablere patientens nye knoglemarvsfunktion og dels af immunaktive celler (T, B og NK celler), som er essentielle for den såkaldte *graft versus leukæmi* (GvL) effekt, der på sigt er en meget væsentlig del af helbredelsen af patienter med maligne lidelser.

Hos en stor andel af patienterne vil det nye immunforsvar imidlertid ikke kun fjerne kræftceller, men vil også kunne angribe patienten uhensigtsmæssigt og føre til såkaldt *graft versus host sygdom* (GvHD). GvHD kan manifestere sig i en akut forløbende form (akut GvHD (aGvHD)), som oftest viser sig tidligt i forløbet (<100 dage efter transplantationen), med hududslæt, diarre, eller leverpåvirkning. aGvHD graderes efter sværhedsgrad og kan i svære tilfælde medføre høj mortalitet.

Immunosuppressiva anvendes profylaktisk ved allogen HSCT for at reducere aGvHD. aGvHD ses hyppigt efter allogen HSCT trods rutinemæssig brug af profylaktisk immunosuppressiva, og supplerende immunosuppressiva er ofte nødvendigt for at bremse GvHD aktiviteten.

Senere i forløbet (> 100 dage efter transplantationen) og ofte efter stop af profylaktisk immunosuppressiva kan der opstå kronisk GvHD (cGvHD). Ved cGvHD skal immunosuppressiva intensiveres eller genoptages og i alvorlige tilfælde (bl.a. ved lunge-GvHD) er mortaliteten høj. På grund af vedvarende cGvHD problemer modtager nogle patienter immunosuppressiv behandling i mange år og sommetider livslangt. Patogenesen ved cGvHD er ikke fuldt forstået, men involverer immunforsvarsceller og forværres særligt ved høj grad af vævstypetilgelighed mellem patient og donor.

Fælles for anvendelsen af de immunosuppressiva, der anvendes ved allogene HSCT, er risikoen for alvorlige komplikationer og bivirkninger. Det terapeutiske interval er smalt for immunosuppressiva anvendt ved allogene HSCT og både under- og overdosering medfører risiko for disse. En lang række af de immunosuppressiva, der har dokumenteret effekt i behandlingen med allogene HSCT, er ikke indregistreret til behandling på denne indikation. Det gælder både til behandling af voksne, men specielt inden for behandlingen af børn.

Jævnfør ovenstående inddrages gennemgangen af immunosuppressiva ved allogene HSCT i:

- A. Initial GvHD profylakse
- B. aGvHD: Første og anden linje behandling
- C. cGvHD: Første og anden linje behandling

3.2 Patientgrundlag

I Danmark er der i løbet af de sidste 3 år årligt foretaget ca. 140 allogene HSCT fordelt med henholdsvis 80, 25 og 35 transplantationer på Enhed for knoglemarvstransplantation, Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet, BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet samt Hæmatologisk afdeling R, Århus Universitetshospital. Heraf er ca. 75 non-myeloablative og ca. 65 myeloablative allogene HSCT. Ca. 75 % af patienterne behandles i henhold til de protokoller, der er beskrevet under afsnit 6 – resten indgår i protokollerede undersøgelser eller specielle behandlingsprotokoller.

I ca. 60 % af tilfældene anvendes en ubeslægtet donor. Blandt voksne, bliver mellem 40 og 60 % langtidsoverlevende, hvorimod langtidsoverlevelsen hos børn er op til 90 %. Både antallet af transplantationer og langtidsoverlevende er stigende. Ved udgangen af 2013 var der ca. 700 allogene HSCT overlevende i Danmark.

Alle ny-transplanterede patienter modtager rutinemæssigt GvHD profylakse de første 6 mdr. efter transplantation. Heraf vil ca. 50 % udvikle aGvHD med behov for 1. linje behandling og ca. 5 % vil få behov for yderligere 2. linjebehandling af aGvHD. I børnepopulationen udvikler ca. 35 % aGvHD.

I voksenpopulationen vil ca. 70 % være i live 6 måneder efter transplantationen. Heraf vil ca. 50 % udvikle cGvHD med behov for 1. linje behandling og godt halvdelen af disse vil også få behov for 2. linjebehandling, oftest i en varighed af 2-3 år (1,2).

Estimeret har ca. 25 % af de langtidsoverlevende behov for 1. linje cGVHD behandling og en mindre del behov for 2. linje cGVHD behandling. I børnepopulationen er behandlingskrævende cGVHD mere sjælden og optræder hos 2-3 nye patienter per år.

4 Lægemidler

Der er aktuelt identificeret nedenstående generiske lægemiddelstoffer inden for immun-dæmpende behandling ved allogene HSCT. Behandlingen med immunosuppressiva er ved allogene HSCT opdelt efter, hvorvidt der er tale om profylakse eller behandling for GVHD.

Initial GvHD profylakse

anti-lymphocytglobulin, hest (ATGAM - ikke registreret specialitet), L04AA03

anti-thymocytglobulin, kanin (ATG) L04AA04

ciclosporin L04AD01

metotrexat L04AX03

Behandling af GvHD

ciclosporin L04AD01
glucocorticoid H02AB
tacrolimus L04AD02

5 Metode

RADS har delvist arbejdet efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS (www.rads.dk).

5.1 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Nedenstående PICO anvendtes til litteratursøgning mhp at afklare følgende kliniske spørgsmål:

Hvilke lægemidler har bedst effekt ved henholdsvis Graft vs. Host Disease (GvHD) profylakse og GvHD behandling ved HSCT?

Patienter (P)

HSCT patienter
P₁: GvHD – profylakse
P₂: GvHD - behandling

Interventioner & komparatorer (I) og (C)*

I₁: methotrexat
I₂: thymoglobulin
I₃: rituximab
I₄: cyclosporine
I₅: tacrolimus
I₆: alemtuzumab
I₇: sirolimus
I₈: infliximab
I₉: mycophenolate mofetil
I₁₀: mycophenolic acid
I₁₁: prednisolone
I₁₂: prednisone
I₁₃: methylprednisolone
I₁₄: daclizumab
I₁₅: placebo

Effektmål (O)

O₁: komplet remission
O₂: patientoverlevelse
O₃: bivirkningsprofil

*Der er som led i RADS arbejde foretaget en generel og dermed bredere søgning mht. lægemiddelstoffer (I og C), uagtet at alle disse ikke anvendes inden for det transplanterede organ. Der er derfor forskel i antallet af lægemiddelstoffer i litteratursøgningens I og C i forhold til de anførte i afsnit 4.

5.2 Litteratursøgning og -udvælgelse

Analoge søgninger i henholdsvis Pubmed og Embase blev udført den 07. januar 2014. Der blev søgt 10 år tilbage plus løbende år sv.t. perioden 1.jan 2003 til januar 2014. Der blev søgt på engelsksprogede randomiserede kliniske studier og metaanalyser.

Følgende søgestrengte blev anvendt:

Pubmed

((bone marrow transplantation OR "hematopoietic stem cell transplantation") AND ("graft vs host disease" OR "graft vs host reaction")) AND ("cyclosporine"[MeSH] OR "tacrolimus"[MeSH] OR "everolimus"[Supplementary Concept] OR "sirolimus" [MeSH] OR "methotrexate"[MeSH] OR "alemtuzumab"[Supplementary Concept] OR "infliximab"[Supplementary Concept] OR "daclizumab"[Supplementary Concept] OR "mycophenolic acid"[MeSH] OR "mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept] OR "prednisolone"[MeSH] OR "prednisone"[MeSH] OR "methylprednisolone"[MeSH] OR "thymoglobulin"[Supplementary Concept] OR "rituximab"[Supplementary Concept])

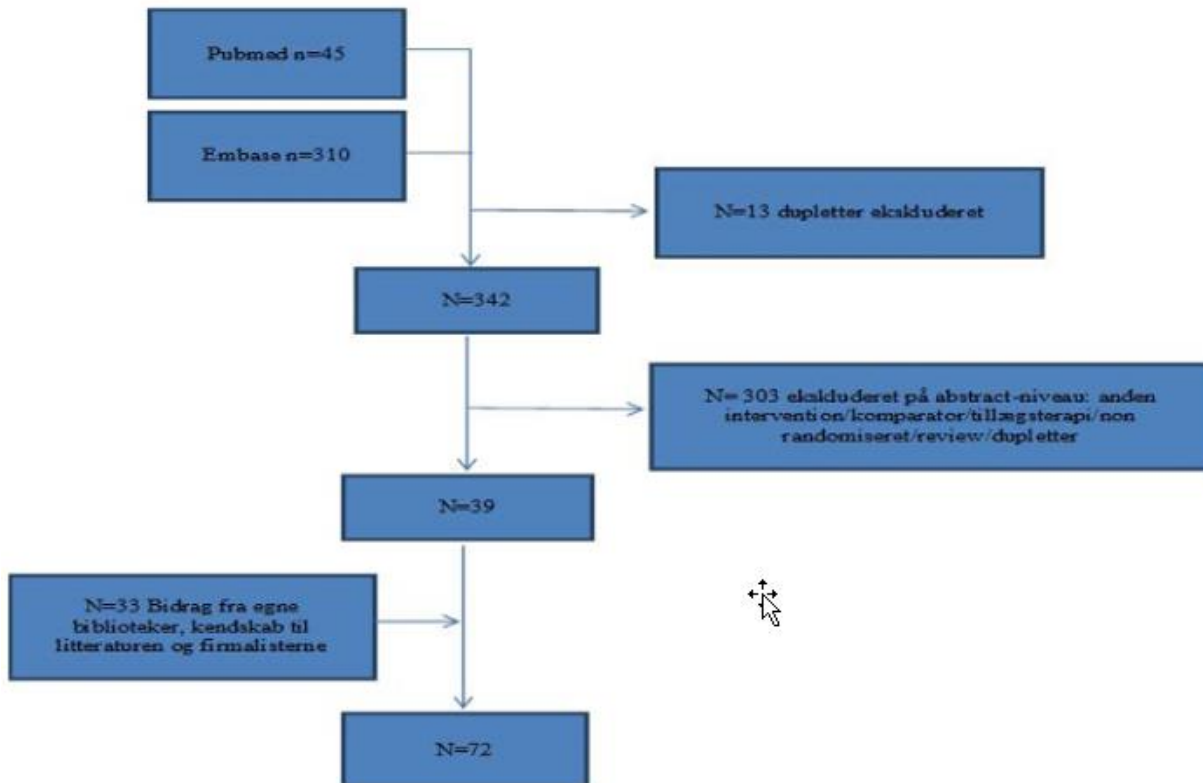
Filters: "randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR "clinical trials as topic"[MeSH: noexp] OR randomly[tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]); Publication date from 2003/01/01 to 2014/01/03; English

Embase

((Hematopoietic Stem cell Transplantation.mp. or hematopoietic stem cell transplantation/ AND graft versus host reaction.mp. or graft versus host reaction)/ AND (cyclosporin/ OR everolimus/ OR rapamycin/ OR methotrexate/ OR alemtuzumab/ OR infliximab/ OR daclizumab/ OR mycophenolic acid/ OR mycophenolic acid 2 morpholinoethyl ester/ OR prednisolone/ OR prednisone/ OR methylprednisolone/ OR thymocyte antibody/ OR rituximab/))

Filters: english language AND (clinical trial OR randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR evidence based medicine OR consensus development OR meta analysis OR outcomes research OR "systematic review") AND(yr="2003 -Current" AND article).

Selektionstræ



6 Vurdering af lægemidlerne

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, værdier og præferencer, compliance-/conveniencemæssige forhold samt aspekter vedr. lægemiddelhåndtering.

Jævnfør introduktionen er dette afsnit opdelt i tre:

- A. Initial GvHD profylakse
- B. aGvHD: Første og anden linje behandling
- C. cGvHD: Første og anden linje behandling

6.1 Effekt og bivirkninger

A: Initial GvHD profylakse:

Forebyggelse af akut GvHD ved farmakologisk eller non-farmakologisk hæmning af donor T-celle alloaktivitet er en integreret del af enhver allogen HSCT. Valg af GvHD profylakse er afhængig af grundsygdom (malign versus non-malign), grafttype (knoglemarv, perifere stamceller, navlesnor), vævstypeforlighed (søskende, ubeslægtet, anden beslægtet donor) og transplantationsmodalitet (standard myeloablative, non-myeloablative, haplotransplantation). I dette baggrundsnotat omtales udelukkende *farmakologisk* GvHD profylakse, som i de fleste tilfælde er retningsgivet i henhold til specifikke behandlingsprotokoller.

Der findes på området ganske få randomiserede kontrollerede undersøgelser og ingen entydige evidensbaserede anbefalinger, hvorfor der i særlig grad refereres til konsensus vejledninger fra European Blood and Marrow Transplantation group (EBMT) og Joint Accreditation Committee for ISCT (JACIE) (3).

Det skal således fremhæves at valg af immunsuppressiva sker på baggrund af

- 1) behandlingsprotokoller som led i videnskabeligt studie eller
- 2) lokale retningslinjer baseret på international konsensusvejledninger og på erfaring med pågældende kombination.

Den forebyggende behandling gives typisk i 3-6 måneder, hvorefter behandlingen aftrappes med henblik på ophør efter 6-9 måneder. Valg af profylakse afhænger i særlig grad af allogen HSCT type, hvorfor disse gennemgås i det følgende.

Standard myeloablative HSCT

Profylaktisk behandling ved standard myeloablative HSCT hviler på resultaterne fra randomiserede studier udført i 1970'erne i Seattle, hvor metotrexat (MTX) som monoterapi sammenlignedes med MTX/ciclosporin (CsA) ved matched søskende HSCT. Ved MTX/CsA fandtes dels signifikant færre akut GvHD grad 2-4 og grad 3-4, samt signifikant bedre overlevelsesserater (4). MTX/CsA er fortsat grundelementer i profylakse ved standard myeloablative HSCT ved både beslægtet og ubeslægtet donor (5-20).

Tacrolimus versus ciclosporin

Anvendelse af Tac i konventionel formulering i stedet for CsA har været testet klinisk i randomiserede fase 3 studier ved både søskende donor og ubeslægtet donor HSCT. Resultaterne viste lavere incidens af akut GvHD men samme incidenserater for kronisk GvHD og samme overlevelsesserater (21-23). Da der således ikke er væsentlig evidens for anvendelse af Tac frem for CsA, anbefaler European Society for Blood and Marrow Transplantation's (EBMT) konsensus guidelines, at hvert center anvender den calcineurininhibitor (CNI) der lokalt er størst klinisk erfaring med grundet snævert terapeutisk indeks, væsentlige interaktioner og bivirkningsprofil (3). I Danmark anvendes CsA. Uanset valg af CNI er dosering styret af regelmæssige målinger af serum-koncentrationer, også benævnt Therapeutic Drug Monitoring (TDM).

Mycophenolat

Mycophenolat (MMF) er undersøgt som supplement til profylakse med CNI og/eller MTX i standard myeloablative HSCT, men der er ikke fundet evidens for anvendelse ved standard allogene HSCT.

Anti-thymoglobulin

Yderligere reduktion af GvHD ved ubeslægtet donor HSCT kan muligvis opnås ved tillæg af ATG (ATG bruges i denne tekst om enhver form for anti-thymocyt- eller anti-lymfocyt-globulin, såfremt der refereres til et specifikt præparat vil det klart fremgå). Et italiensk randomiseret studie sammenlignede patienter konditioneret med helkropsbestråling og cyklophosphamid, samt GvHD profylakse bestående af MTX/CsA med eller uden ATG. Der var ingen signifikante forskelle i overlevelse eller relapsrisiko, men bedre lungefunktion blandt patienter i ATG armen (kumulativ incidens 51 % vs. 19 %, $p=0.005$) (24). I et nyligt større tysk randomiseret studie sammenlignedes ligeledes MTX+CsA alene med MTX/CsA/ATG. I ATG armen fandtes signifikant mindre både akut og kronisk GvHD (51 % vs. 33 %, $p=0.011$; 59 vs. 31 %, $p<0.0001$), samt en ikke signifikant forskel i overlevelse på 59 % vs. 52 % (25). I dette studie anvendtes ATG Fresenius, men en række andre anti-T celle antistoffer er i klinisk anvendelse, herunder Thymoglobulin, ATGAM og alemtuzumab. I et Cochrane review fra 2012 (26) inkluderedes seks randomiserede kliniske studier, herunder det førnævnte tyske studie.

I de inkluderede studier anvendtes både ATG Fresenius, Thymoglobulin og ATGAM. I metaanalysen fandtes signifikant reduceret incidens af akut men ikke af kronisk GvHD blandt patienter behandlet med ATG. Overall survival var ligeledes ens i de to grupper. Da både dette og andre studier med fokus på ATGs rolle som GvHD profylakse er meget heterogene (27-32), hvad angår dosis, timing og valg af ATG produkt, samt centrale HSCT parametre som patientkategori, donorvalg og brug af helkropsbestråling bygger valget af ATG de fleste steder på lokale retningslinjer (33).

Sirolimus

Anvendelse af sirolimus er teoretisk attraktivt, idet dette stof ikke influerer på regulatoriske T-celler, der anses for at være GvHD forebyggende. Der er til dato imidlertid kun gennemført en række ikke-randomiserede studier og endelig evidens for anvendelighed af sirolimus til GvHD profylakse afventes resultater af igangværende studier.

Delkonklusion

RADS anbefaler, at immunosuppressiv profylakse ved standard myeloablative allogene HSCT består af CsA kombineret med MTX. I få udvalgte situationer tillægges ATG.

Non-myeloablative HSCT

Ved non-myeloablative transplantation (RIC-HSCT) er kinetikken for udvikling af akut og kronisk GvHD anderledes end ved myeloablative HSCT og patientpopulationen er karakteriseret ved højere alder og komorbiditet (34).

En kombination af CNI og mycofenolatmofetil (MMF) i stedet for kombinationen af CNI og MTX er den mest anvendte, selvom der er uenighed om, hvorvidt der er forskel på behandlingsresultaterne ved de to former for profylakse (3,35-38). Rigshospitalet er medlem af det såkaldte "Seattle konsortium" (39), der har mange fælles protokoller og udveksler data og erfaring, og anvender på den baggrund helt overvejende konditionering med helkropsbestråling og fludarabin efterfulgt af profylakse med tac og MMF.

Delkonklusion

På baggrund af den nuværende praksis, som er baseret på international konsensus anbefales immunosuppressiv profylakse med tacrolimus konventionel formulering og MMF.

GvHD profylakse hos børn

Børn behandles helt overvejende med myeloablative allogene HSCT.

Der findes ingen randomiserede studier udført på børn alene, men de primære studier har inkluderet relativt mange børn og anvendelsen af GvHD profylakse i børnegruppen læner sig således op ad ovenstående studier på voksne (40). Generelt er der flere protokollerede behandlinger i børnegruppen og valg af GvHD profylakse følger disse retningslinjer som en integreret del af transplantationsprotokollen. Compliance i børnegruppen er væsentlig og betinget blandt andet af formuleringer, der kan doseres til selv helt små børn med vægt under 5-10 kg.

Delkonklusion

RADS anbefaler, ligesom hos voksne, at immunosuppressiv profylakse ved standard myeloablative allogene HSCT af børn er CsA kombineret med MTX. I udvalgte situationer tillægges ATG.

B: Behandling af aGvHD

Behandlingen af aGvHD anses kun i mindre grad for at være afhængig af den initiale konditionering og profylakse, og denne vejledning gælder derfor uanset initial behandling.

På trods af at aGvHD er en hyppig komplikation til allogene HSCT er der meget få prospektive randomiserede undersøgelser, der sammenligner forskellige behandlingsmuligheder. Behandlingsvejledninger bygger derfor langt væsentligst på sammenligning af responsrater for de forskellige anvendte behandlingsmodaliteter i de enkelte studier og konsensus i ekspertgrupper (3,41,42).

Sammenligning af studier, der bedømmer effekten af behandling af aGvHD er hæmmet af, at der blandt de enkelte studier er meget store forskelle i patientmaterialet mht. sygdom, behandlingsprotokol, alder, donorkompatibilitet, komorbiditet, samt en række andre faktorer, der er korreleret til risikoen for udviklingen af aGvHD og prognosen ved komplikationer. Endvidere er der kun få relevante studier, der fokuserer på behandlingen af børn.

Oftest inddeles patienter med aGvHD i risikogrupper efter en gradsinddeling (grad I-IV). Der findes flere veldefinerede metoder til graduering af aGvHD, med god korrelation til overall survival (43,44). Alle metoderne er angiveligt ligeværdige (45).

Vurderingen af de enkelte publikationer er for nærværende sket uden hensyntagen til metode anvendt til graduering af aGvHD. aGvHD grad I påvirker ikke overall survival, medens aGvHD grad II-IV er forbundet med dårligere overall survival. Derfor skelner de fleste vejledninger mellem rekommandationer for behandling af let (grad I) og svær (grad II-IV) aGvHD.

Siden 70'erne har den mest anerkendte behandling af svær aGvHD været høje doser af systemisk steroid. En gennemgang af de studier, der ligger til grund for dette, er ikke foretaget, idet stort set alle betragter denne behandling som standard.

Der er i litteraturen ikke enighed om, hvorledes et respons defineres – både komplet respons (CR), "overall responsratio" og overall survival (OS) efter en tidsperiode – er anvendt. Da OS ser ud til i høj grad at være korreleret til et hvilket som helst respons på behandling, har RADS valgt at vurdere de enkelte behandlinger ud fra respons som defineret af de, der har publiceret studiet.

Behandling af aGvHD grad I.

Da aGvHD grad I ikke medfører overdødelighed ved den individualiserede behandling som beskrevet nedenfor, er der kun få studier der fokuserer på dette, og ofte ekskluderes patienter med lettere grader af aGvHD fra studier over behandling af aGvHD. Behandlingsvalg varierer bl.a. efter lokalisationen af aGvHD, tid efter transplantation, donors vævstypekompatibilitet, patientens bivirkninger og omfatter observation uden behandling (f.eks. let lever- eller hud-aGvHD, let aGvHD sent efter HSCT eller hos patient i høj-risiko for relaps), topisk behandling med steroider (f.eks. hud eller mundhule), behandling med CNI (f.eks. patienter med tidligere aGvHD), optimering af CNI dosis såfremt patienten er i behandling med CNI (f.eks. patienter i CNI behandling uden bivirkninger), eller lysbehandling (hudaffektioner).

Delkonklusion

AGvHD grad I behandles individuelt.

Primær behandling af aGvHD grad II-IV

Ved anvendelse af systemisk højdosis steroid er der beskrevet responsrater på mellem 54 og 86 % 6 måneders overall survival i 10 studier omfattende patientantal på mellem 14 og 864. (42,46). Der findes to centrale studier vedrørende initialdosis af steroid. En prospektiv randomiseret undersøgelse, der sammenligner resultaterne ved brug af henholdsvis metylprednisolon 2 mg/kg og 10 mg/kg initialt. Der var ingen forskel på resultaterne af de to forskellige behandlinger (47). I den anden publikation opgjorde man resultaterne af en initial dosis prednisolon-ekvivalent på henholdsvis 1 mg/kg og 2 mg/kg, og fandt ingen forskel på resultaterne ved de to forskellige doseringer. Forfatterne konkluderede selv, at der var for få aGvHD grad III-IV til at drage konklusioner om effekten på svær GvHD(48).

Vedrørende behandlingsvarigheden er der et enkelt prospektivt randomiseret studie, der sammenligner to aftrappingshastigheder. Der var ingen forskel på OS resultaterne ved henholdsvis langsom og hurtig (median 86 dage) aftrapping (49).

I flere veltillæggte studier er effekten af højdosis steroid testet overfor en kombination af steroid og henholdsvis infliximab, etanercept, ATG, basiliximab og daclizumab (50-56). Dertil har man i enkelt-armede studier studeret kombinationer af højdosis steroid med henholdsvis MMF, pentostatin og denileukin(57,58) uden at finde en øget effekt af kombinationen.

Derudover er der mange mindre studier med enkeltstofbehandling med andre medikamina eller kombinationer – igen uden sikker behandlingsgevinst (42,59-61).

I stort set alle disse studier kombineres behandlingen med CNI i optimal dosering. Det er implicit i alle studier, at rettidig diagnostik og start af behandling er vigtigt.

Delkonklusion

På baggrund af ovenstående anbefaler RADS, at den initiale behandling af aGvHD grad II-IV er at supplere den givne CNI (cyclosporin eller tacrolimus) GvH profylakse med metylprednisolon 2 mg/kg, aftrappet til 0 mg 90 dage efter opnået respons.

Steroidrefraktær aGvHD grad II-IV

Steroidrefraktær svær aGvHD er en tilstand med meget høj dødelighed og er svær at behandle. En lang række forskellige behandlinger er rapporteret i litteraturen (62,63), men oftest med meget små patientserier. Fælles for disse behandlinger er, at de er behæftet med en betydelig risiko for toksicitet, at de kræver erfaring med den valgte behandling, og at de ofte kræver specialiseret udstyr. Oftest fortsættes samtidig behandling med både CNI og steroid.

I fravær af solid evidens behandles steroidrefraktær aGvHD ud fra respons på tidligere behandlinger, toksicitet, centrets erfaring, og tilgængelighed af behandling.

Delkonklusion

Behandlingen af steroidrefraktær aGvHD vælges ud fra: Patientens respons på tidligere behandlinger, toksicitet, centrets erfaring, og tilgængelighed af behandlingen.

C: Behandling af kronisk GvHD

cGvHD er associeret med betydelig morbiditet og mortalitet (64). Behandlingen af cGvHD er ikke i særlig grad afhængig af forudgående konditioneringsregime eller forskellig fra børn til voksne. Eksakt diagnosticering og graduering af cGvHD er endnu ikke standardiseret, hvilket besværliggør tolkning af studier. cGvHD kriterier fra det amerikanske National Institute of Health anbefales ofte, men anvendes i praksis sjældent (65,66).

Opstart af immunosuppressiva ved cGvHD baseres på flere parametre og er afhængig af involverede organer, progressionshastighed og sværhedsgrad af cGvHD, men også af relapsrisiko og ønsket graft vs. leukæmi (GvL)-effekt, idet immunosuppressiva kan øge risikoen for genoplussen af den maligne sygdom.

1. linje behandling:

Der er bred konsensus vedrørende anvendelse af glukokortikosteroid som 1. linjebehandling af cGvHD (3)(67,68)(69)(1). Der eksisterer ikke randomiserede studier af forskellige startdoser og aftrappingsprotokoller, men en startdosis svarende til 1 mg/kg prednisolon givet i 2-4 uger indtil respons efterfulgt af aftrapping over 6-12 måneder anbefales. Et ældre randomiseret studie af myeloablative allogene HSCT patienter med knoglemarvsdonorer evaluerede effekten af 1. linje behandling af cGvHD med prednisolon versus prednisolon+CsA og fandt ingen signifikante fordele herved, fraset færre patienter (13 vs 22 %) med avaskulær knoglenekrose (70).

Kombinationen af prednisolon og CNI kan overvejes ved nydiagnostiseret cGvHD hos patienter med større risiko for prednisolonbivirkninger (diabetes, osteoporose, osteonekrose, neuropati og psykiske lidelser). Der findes ingen sammenlignende studier af CsA versus Tac i konventionel formulering i behandling af cGvHD, men indirekte evidens foreslår, at de kan sidestilles (69). Ofte vil valget af CNI afhænge af patientens initiale GvHD profylakse, men individuelle hensyn til eksempelvis bivirkninger kan være afgørende for det endelige valg af CNI.

3-stof immunosuppressiv behandling som førstelinjebehandling af cGvHD (prednisolon og CNI og kombineret enten med MMF, sirolimus eller azathioprin) kan ikke anbefales (69).

Delkonklusion

Ingen andre immunosuppressiva har vist sig bedre egnet som 1. linjebehandling af cGvHD end prednisolon, evt. suppleret med steroidbesparende CNI. RADS anbefaler derfor denne behandling.

2. linje behandling:

Valg af 2. linjebehandling til steroidrefraktær cGvHD eller steroid og CNI intolerance er ikke testet i randomiserede studier og guidelines er udelukkende baseret på konsensusrapporter og fase 2 studier med begrænset evidens.

Flere immunosuppressiva er i spil og valget er afhængig af bl.a. cGvHD lokalisation, bivirkningsprofil, patientpræference og tilgængelighed og, ikke mindst, af centererfaring. Blandt de hyppigst valgte er: CNI (i form af CsA eller Tac i konventionel formulering), MMF, sirolimus og ekstrakorporal fotoforese og blandt de sjældent anvendte er rituximab, imatinib, infliximab, metotrexat (1,41,67,68,71).

Delkonklusion

Valg af 2. linje behandling af steroid refraktær cGvHD er afhængig af bl.a. lokalisation, bivirkningsprofil, patientpræference og tilgængelighed og, ikke mindst, af centererfaring. RADS anbefaler individualiseret behandling.

6.2 Værdier og præferencer

Da behandlingen med immunosuppressiva ved allogene HSCT bygger på et ret ringe evidensgrundlag er der internationalt bred enighed om følgende: Behandlingen bør centraliseres. Der skal være nedskrevne lokale retningslinjer for behandling med immunosuppressiva ved HSCT, herunder retningslinjer vedrørende de hyppigste sygdomme, donortyper, stamceller og individuelle patientrelaterede faktorer, ligesom der bør være beskrivelse af understøttende behandling, så som infektionsprofylakse og -overvågning. I valget af GvHD profylakse vægtes centererfaring med den valgte behandling højt.

RADS er enig i disse anbefalinger og anbefaler at de følges.

Derudover er der i Danmark samarbejdsaftaler mellem behandlingscentrene, der sikrer at man overordnet følger de samme retningslinjer for brug af immunosuppressiva, at man mødes og diskuterer relevante problemstillinger vedrørende allogene HSCT mindst én gang årligt og at relevante faktorer af betydning for mortalitet og morbiditet indberettes til EBMT og IBMTR mindst svarende til MED-A/TED-1 skema, herunder bl.a. patientdata, donortype og behandlingsprotokol. Endeligt stiler man i henhold til samarbejdsaftalerne mod international akkreditering (JACIE) af centrene.

RADS er enige i behovet for samarbejdsaftaler med det beskrevne indhold.

6.3 Compliance/convenience

Man har i flere sammenhænge diskuteret om depotformuleringer af Tac bedrer compliance og convenience hos allogene transplanterede patienter. Denne diskussion er for nuværende uinteressant for HSCT patienter, idet depotformulering ikke i tilstrækkelig grad er testet til behandling af HSCT patienter og derfor ikke kan anbefales.

6.4 Håndtering af lægemidlerne

Der er foretaget en struktureret gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne. RADS konkluderer, at der blandt de gennemgåede lægemidler, ikke er håndteringsmæssige faktorer, som er afgørende for valg af lægemiddel. I det følgende er fremhævet aspekter, der af patientsikkerhedsmæssige hensyn kræver særlig opmærksomhed.

Cytostatika

Enkelte af lægemidlerne omfattet af denne vejledning er cytostatika. Der henvises til Arbejdstilsynets vejledning D.2.12, som beskriver, hvorledes arbejde med disse lægemidler kan foregå på en forsvarlig måde.

Parenterale lægemidler

De parenterale lægemidler er alle potentielt forbundet med risiko for dispenseringsfejl, idet ingen er "klart til brug". Flere af lægemidlerne, kræver brug af særligt teknisk udstyr, hvilket fordrer yderligere opmærksomhed for at undgå fejl. Ud fra et patientsikkerhedsmæssigt synspunkt vil få trin i dispenseringsprocessen og få eller ingen krav til særligt teknisk udstyr være at foretrække. FU vurderer dog ikke, at disse faktorer er afgørende for valg af lægemiddel, idet de parenterale lægemidler vil håndteres af faglært personale på sygehusene.

Perorale lægemidler

Flere af de orale lægemidler, bør opbevares i den originale pakning og/eller blisterpakning for at beskytte mod lys og fugt. Kravene til opbevaring begrænser muligheden for at anvende doseringsæske. Dette er særligt uheldigt, for transplanterede patienter, som ofte vil være i livslang behandling med et stort antal lægemidler og hvor en doseringsæske kan være et værktøj til bedre adherence. FU opfordrer producenterne til at søge en løsning herpå.

For sirolimus og Tac er biotilgængeligheden påvirket af samtidig fødeindtagelse, og lægemidlerne skal derfor indtages konsekvent før, under eller efter mad for at mindske variabiliteten.

Det er væsentligt, at der er passende perorale lægemiddelformer tilgængelige, der er enkle at klargøre, dosere og administrere i hjemmet. Dette forhold er særligt afgørende i behandlingen af børn, hvor de traditionelle faste lægemiddelformer ofte ikke er anvendelige.

Det skal være muligt at fortsætte den immunsuppressive behandling under perioder, hvor indtag af almindelig tabletter ikke er muligt, f.eks. under en indlæggelse. Derfor er der behov

for, at lægemiddelstoffer, der anvendes i vedligeholdelsesbehandlingen, også findes i lægemiddelformer, der kan administreres i.v. eller via sonde.

Forveksling

Dansk Patient Sikkerheds Database (DPSD) indeholder rapporter om utilsigtede hændelser, der beskriver forvekslinger af immunsuppressiva. I flere af disse tilfælde er der sket forveksling mellem forskellige perorale lægemiddelformer af mycophenolat (cellcept/ Myfortic).

RADS er bekymret for om hyppige præparatskift kan øge risikoen for forvekslinger og/eller føre til nedsat adherence hos patienterne. For flere af lægemidlerne er der tale om langtidsbehandling, hvor adherence er afgørende for at undgå behandlingssvigt. Der er ikke evidens for, at generisk substitution hos polyfarmacipatienter generelt nedsætter adherence (72). DPSD indeholder dog rapporter om utilsigtede hændelser, hvor transplanterede patienter, undlod at indtage medicin eller indtog dobbelt dosis som følge af at være skiftet til et synonymt lægemiddel med nyt navn.

Det er vigtigt, at der er opmærksomhed på, at forvekslingsfejl og nedsat adherence kan få fatale følger for de transplanterede patienter. Derfor skal der udvises stor omhu ved håndtering af disse lægemidler, og evt. præparatskift skal ledsages af omhyggelig information til de involverede parter og til patienterne.

RADS opfordrer producenterne til at navngive lægemidlerne ved de generiske navne for at mindske forvirring i forbindelse med synonymsubstitution og dermed nedsætte risikoen for medicineringsfejl.

Generisk substitution

Calcineurinhæmmerne (CNI) CyA og Tac er kendetegnet ved et snævert terapeutisk interval, som kræver rutinemæssig monitorering af blodprøver for at sikre korrekt plasma-koncentrationen af lægemidlet.

For begge CNI gælder, at generisk substitution ikke er mulig (perorale præparater), og patienterne bør fastholdes på et generisk præparat og én lægemiddelform. Skift mellem forskellige orale formuleringer eller generiske præparater skal foretages med forsigtighed og under monitorering af blodværdier.

Ved præparatskift som følge af EU-udbud skal klinikken håndtere flere ikke-substituerbare generika. Denne situation øger risikoen for forvekslinger og kræver, at der udvises særlig opmærksomhed ved ordination, administration og udlevering for at undgå fejl. Forvekslingsfejl vil kunne få alvorlige konsekvenser for de berørte patienter, herunder i værste tilfælde behandlingssvigt, afstødning af transplantatet og alvorlig GvHD.

RADS henstiller til, at der ved planlægning af EU-udbud tages hensyn til de ressourcemæssige og patientsikkerhedsmæssige konsekvenser, der er forbundet med præparatskifte inden for immunosuppressiva og anbefaler, at EU-udbud fremover laves med længst mulig aftaleperiode.

6.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

Advagraf – eller andre tacrolimus dispenseringer med protraheret virkning, er ikke testet i tilstrækkeligt omfang til behandling ved HSCT – og bør ikke bruges.

Mycophenolat ved HSCT er i langt overvejende grad anvendt som mycophenolat mofetil. Der er ikke tilstrækkelig erfaring med Mycophenolat-natrium saltet til at anvende dette som førstevalgspræparat.

RADS anbefaler således:

Profylakse:

Den immunosuppressive profylakse ved standard myeloablative allogene HSCT er CsA kombineret med MTX. I udvalgte situationer tillægges ATG.

Den immunosuppressive profylakse ved non-myeloablative HSCT er tacrolimus og MMF.

Akut GvHD:

Behandlingen af aGvHD grad I individualiseres.

Den initiale behandling af aGvHD grad II-IV er metylprednisolon 2 mg/kg, aftrappet til 0 mg 90 dage efter opnået respons, kombineret med CNI anvendt ved GVHD profylakse.

Behandlingen af steroid refraktær aGvHD individualiseres.

Første linje behandling af cGvHD er prednisolon, evt. kombineret med CNI.

Anden linje behandling af steroid/CNI refraktær/intolerant cGvHD individualiseres.

Behandling med standard myeloablativ HSCT - børn og voksne. Vævstypematched søskendedonor

	GvHD profylakse	1. linie behandling af akut GvHD II-IV	1. linie behandling af kronisk GvHD
Anbefales	Ciclosporin kombineret med metotrexat	Metylprednisolon kombineret med ciclosporin	Prednisolon +/- Ciclosporin
Kan overvejes	Erstatning af ciclosporin med tacrolimus	Erstatning af ciclosporin med tacrolimus	Erstatning af ciclosporin med tacrolimus

Behandling med standard myeloablativ HSCT - børn og voksne. Udvalgte situationer

	GvHD profylakse	1. linie behandling af akut GvHD II-IV	1. linie behandling af kronisk GvHD
Anbefales	Ciclosporin kombineret med metotrexat og ATG	Metylprednisolon kombineret med ciclosporin	Prednisolon +/- ciclosporin
Kan overvejes	Erstatning af ciclosporin med tacrolimus	Erstatning af ciclosporin med tacrolimus	Erstatning af ciclosporin med tacrolimus

Behandling med non-myeloablativ HSCT - voksne. Vævstypematched søskendedonor/ubeslægtede donorer

	GvHD profylakse	1. linie behandling af akut GvHD II-IV	1. linie behandling af kronisk GvHD
Anbefales	Tacrolimus kombineret med mycophenolat*	Metylprednisolon kombineret med tacrolimus og mycophenolat	Prednisolon +/- tacrolimus
Kan overvejes	Erstatning af tacrolimus med ciclosporin	Erstatning af tacrolimus med ciclosporin	Erstatning af tacrolimus med ciclosporin

*Dosering og aftrapningshastighed af mycophenolat afhænger af, om det er en beslægtet eller ubeslægtet donor.

7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

RADS har for dette terapiområde ikke fundet anledning til at sidestille de gennemgåede lægemiddelstoffer og de respektive formuleringer.

8 kriterier for igangsætning af behandling

Den initiale immunosuppressive profylakse iværksættes i forbindelse med påbegyndelse af allogen HSCT i henhold til skema afsnit 6.5.

Behandling af aGvHD grad II-IV startes hurtigst mulig efter diagnose.

Behandling af cGvHD påbegyndes, når den gavnlige effekt af behandlingen formodes at overstige bivirkningerne immunosuppressive.

9 Monitorering af effekten

Monitorering af effekt af immunosuppression kan generelt kun gøres indirekte gennem følgende mål:

- Koncentration af ciclosporin, tacrolimus eller sirolimus i blod (*Therapeutic Drug Monitoring*)
- Tilbøjelighed til rejektion, GvHD, infektion, samt overlevelseshparametre (transplantation related mortality (TRM) og overall survival (OS))
- Monitorering af medikamentelle bivirkninger (f.eks. lever- og nyrepåvirkning)

Koncentration for CsA og Tac i blod måles i microg/L. Bemærk at disse tilstræbte koncentrationer kan variere på baggrund af forskellige protokoller med bl.a. forskellige risici for rejektion, samt afhængig af tidspunktet efter alloge HSCT og ud fra individuelle hensyn, som tilbøjelighed til bivirkninger i form af nyrepåvirkning, paræstesier, CNS bivirkninger og endelig på baggrund af risiko for relaps af grundsygdommen.

Sædvanlige grænser for immunosuppressiv behandling med CNI og sirolimus som rejektions- og GvHD profylakse og GvHD behandling ved alloge HSCT er inden start på aftrapning (dalværdier):

- | | | |
|---|--------------|------------------|
| • | Ciclosporin: | 200-400 microg/L |
| • | Tacrolimus: | 5-15 microg/L |
| | Sirolimus: | 3-12 microg/L |

10 Kriterier for skift af behandling

Ved profylakse og behandling af GvHD er de hyppigste årsager til skift af behandling toksicitet og behandlingssvigt i form af manglende kontrol over GvHD. Ved anvendelse af CNI, kan bivirkninger som f.eks nyrepåvirkning, neurotoxicitet, thrombotisk mikroangiopati eller gastrointestinale bivirkninger nødvendiggøre skift til alternativ CNI behandling eller skift til anden immunosuppressiv behandling.

Ved svigt af den primære behandling for akut eller kronisk GvHD, vil man ofte intensivere den immunosuppressiv behandling ved tilføjelse af andre immunosuppressiva og/eller dosisøgning.

11 Kriterier for seponering af behandling

Den initiale profylakse med immunosuppressiva aftrappes efter nedenstående skema, såfremt der ikke er tegn på GvHD. Behandlingen af aGvHD grad II-IV aftrappes over 3 mdr. såfremt, der ikke er tegn på GvHD. Behandlingen af cGvHD aftrappes efter 6-12 mdr, såfremt der ikke er tegn på behandlingskrævende GvHD,

12 Behandlingsalgoritme

GvHD profylakse standard myeloablativ HSCT

Lægemiddel	Dosis	Behandlingsvarighed
Metotrexat (GvHD profylakse)	Dag +1, 15 mg/m ² , dag +3 10 mg/m ² , dag +6 10 mg/m ² , dag +11 10 mg/m ² . Suppleres med Isovorin	
Ciclosporin A	Initialdosis 12,5 mg/kg/dag eller ækvivalent i.v. dosis. Endelig dosis styret efter TDM	Dag-1 til dag 180-210
Tacrolimus konventionel formulering	Initialdosis 0,125 mg/kg/dag eller ekvivalent i.v. dosis. Endelig dosis styret efter TDM	Dag-1 til dag 180-210
ATG	Dosering afhængig af præparat valg	Dag -5, -4 og -3

GvHD profylakse, non-myeloablativ allogene HSCT

Lægemiddel	Dosis	Behandlingsvarighed
Tacrolimus konventionel formulering	Initial dosis 0,06 mg/kg x 2. Endelig dosis styret efter TDM	Dag-3 til dag 180, aftrappes fra henholdsvis dag 56 (søskendedonor) og dag 100 (ubeslægtet donor)
Mycophenolat	Beslægtet donor: 15 mg/kg x 2	Dag-0 til dag -28
Mycophenolat	Ubeslægtet donor: 15 mg/kg x 3	Aftrappes efter skema fra dag 30 til dag 180

Behandling af aGvHD grad II-IV

Lægemiddel	Dosis	Behandlingsvarighed
Metylprednisolon	2 mg/kg fordelt på 3 doser	Aftrappes til 0 mg, 90 dage efter opnået respons
Tacrolimus konventionel formulering	Initial dosis 0,06 mg/kg x 2. Endelig dosis styret efter TDM	
Ciclosporin A	Initialdosis 12,5 mg/kg/dag eller ekvivalent i.v. dosis. Endelig dosis styret efter TDM	

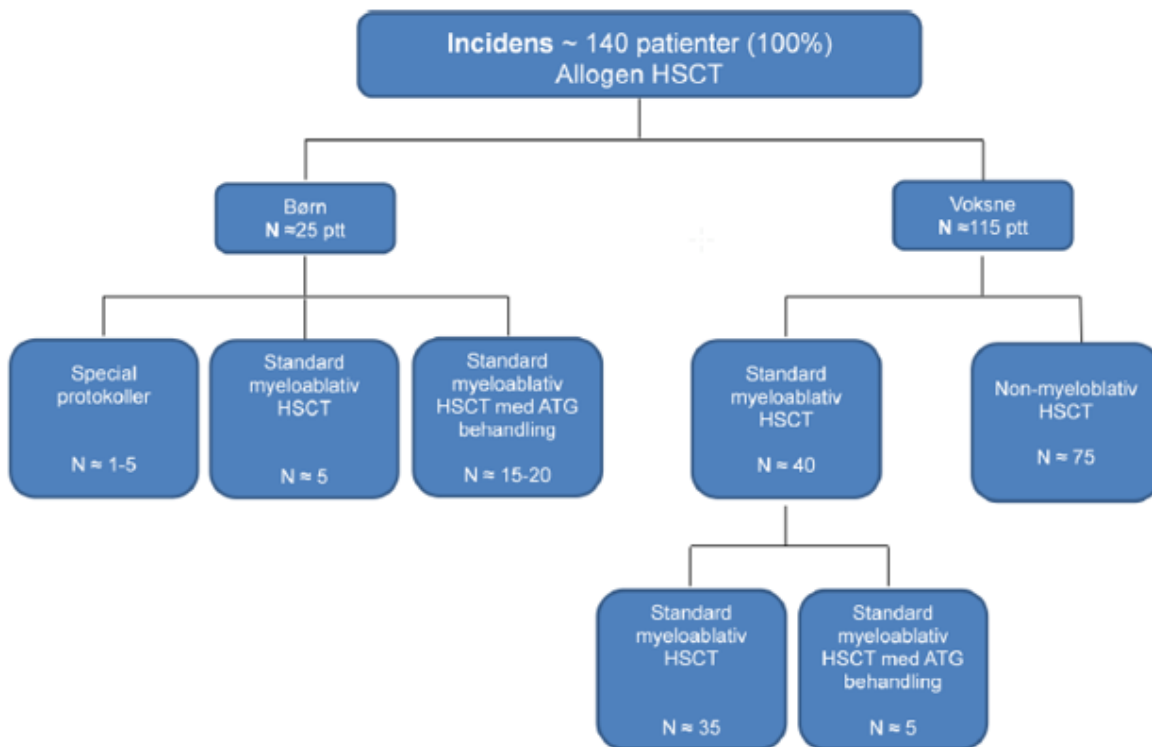
Behandling af cGvHD

Lægemiddel	Dosis	Behandlingsvarighed
Prednisolon*	1 mg/kg	Efter 2-4 uger aftrappes til 0 over 6-12 måneder

*Kan evt. kombineres med CNI

13 Monitorering af lægemiddelforbruget

Nedenstående figur er en overordnet illustration af antal voksne og børn, der årligt modtager allogen stamcelletransplantation og i hvilket behandlingsregime.



Et groft gennemsnitligt estimat over behov for standard immunosuppressiv behandling er opgivet herunder.

Børn:

- 25 modtager CsA i 6 måneder, daglig dosis ca. 200 mg.
- 8 modtager højdosis prednisolon for akut GvHD i ca. 3 mdr, dosis ca. 2 mg/kg/dag under aftrapning
- 20 modtager ATG.

Voksne:

Myeloablativ:

- 65 modtager CsA i 6 måneder, daglig dosis ca. 400 mg
- 35 modtager højdosis prednisolon for akut GvHD i ca. 3 mdr, dosis ca. 2 mg/kg/dag under aftrapning
- 5 modtager ATG

Non-myeloablativ:

- 75 modtager tacrolimus i 6 måneder, daglig dosis ca. 3 mg.
- 75 modtager MMF i ca. 2 mdr, daglig dosis 2,5 gram
- 40 modtager højdosis prednisolon for akut GvHD i ca. 3 mdr, dosis ca. 2 mg/kg/dag under aftrapning

Kronisk GvH behandling:

Ud af ca. 700 overlevende efter transplantation, vil ca. 175 have behov for kontinuerlig CNI (Tacrolimus (daglig dosis ca. 2 mg): ca. 105 patienter eller CsA (daglig dosis ca. 200 mg): ca. 70 patienter) i kombination med steroid.

14 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Det anbefales, at der sker en ny vurdering, når der foreligger resultater, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, og når relevante nye stoffer er godkendt.

15 Referencer

- (1) Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008 Oct 1;112(7):2667-2674.
- (2) Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2014 Nov 14.
- (3) Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant* 2014 Feb;49(2):168-173.
- (4) Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986 Mar 20;314(12):729-735.
- (5) Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, Andresen S, Rybicki L, Kuczkowski E, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004 Oct;34:621-65.
- (6) Kohno A, Morishita Y, Iida H, Sakamaki H, Yokozawa T, Kitaori K, et al. Low-dose cyclosporin A with short-term methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings: a prospective phase II study in Japanese patients. *Int J Hematol* 2006 Jul;84:83-9.

- (7) Levine JE, Blazar BR, DeFor T, Ferrara JLM, Weisdorf DJ. Long-Term follow-up of a Phase I/II Randomized, Placebo-Controlled Trial of Palifermin to Prevent Graft-versus-Host Disease (GVHD) after Related Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (HCT). *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008 September;14:1017-1021.
- (8) McCann S, Passweg J, Bacigalupo A, Locasciulli A, Locatelli F, Ryan J, et al. The influence of cyclosporin alone, or cyclosporin and methotrexate, on the incidence of mixed haematopoietic chimaerism following allogeneic sibling bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplant* 2007 January;39:109-114.
- (9) Mengarelli A, Iori AP, Romano A, Cerretti R, Cerilli L, De Propriis MS, et al. One-year cyclosporine prophylaxis reduces the risk of developing extensive chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 2003 Mar;88:315-23.
- (10) Parmar S, Andersson BS, Couriel D, Munsell MF, Fernandez-Vina M, Jones RB, et al. Prophylaxis of graft-versus-host disease in unrelated donor transplantation with pentostatin, tacrolimus, and mini-methotrexate: A phase I/II controlled, adaptively randomized study. *Journal of Clinical Oncology* 2011 20 Jan;29:294-302.
- (11) Pidala J, Kim J, Jim H, Kharfan-Dabaja M, Nishihori T, Fernandez HF, et al. A randomized phase II study to evaluate tacrolimus in combination with sirolimus or methotrexate after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica* 2012 01 Dec;97:1882-1889.
- (12) Pulsipher MA, Wall DA, Grimley M, Goyal RK, Boucher KM, Hankins P, et al. A Phase I/II study of the safety and efficacy of the addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate graft versus host disease prophylaxis after allogeneic haematopoietic cell transplantation in paediatric acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Br J Haematol* 2009 December;147:691-699.
- (13) Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2009 Apr;43:643-53. doi: 10.1038/bmt.2008.373. Epub 2008 Nov 10.
- (14) Ringdén O, Remberger M, Dahllof G, Garming-Legert K, Karlsson H, Svenberg P, et al. Sirolimus and tacrolimus as immune prophylaxis compared to cyclosporine with or without methotrexate in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for non-malignant disorders. *Eur J Haematol* 2011 Dec;87:503-9. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01685.x. Epub 2011 Oct 2.
- (15) Rodriguez R, Nakamura R, Palmer JM, Parker P, Shayani S, Nademanee A, et al. A phase II pilot study of tacrolimus/sirolimus GVHD prophylaxis for sibling donor hematopoietic stem cell transplantation using 3 conditioning regimens. *Blood* 2010 04 Feb;115:1098-1105.
- (16) Solomon SR, Nakamura R, Read EJ, Leitman SF, Carter C, Childs R, et al. Cyclosporine is required to prevent severe acute GVHD following T-cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003 May I;31:783-788.
- (17) Sorrow ML, Leisenring W, Deeg HJ, Martin PJ, Storb R. Twenty-year follow-up of a controlled trial comparing a combination of methotrexate plus cyclosporine with cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients administered HLA-identical marrow grafts for leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005 Oct;11:814-85.

- (18) Uchida N, Wake A, Nakano N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, et al. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: A matched pair comparison with tacrolimus alone. *Transplantation* 2011 15 Aug;92:366-371.
- (19) Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, et al. Tacrolimus/Methotrexate versus cyclosporine/methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia who received bone marrow transplantation from unrelated donors: results of matched pair analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 Dec;15:1603-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.08.012. Epub 2009 Oct 4.
- (20) Sorrow ML, Leisenring W, Deeg HJ, Martin PJ, Storb R. Re: Twenty-year follow-up in patients with aplastic anemia given marrow grafts from HLA-identical siblings and randomized to receive methotrexate/cyclosporine or methotrexate alone for prevention of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005 Jul;11:567-58.
- (21) Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiora D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998 Oct 1;92(7):2303-2314.
- (22) Oshima K, Sato M, Terasako K, Kimura S, Okuda S, Kako S, et al. Target blood concentrations of CYA and tacrolimus in randomized controlled trials for the prevention of acute GVHD after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010 Apr;45:781-2. doi: 10.1038/bmt.2009.213. Epub 2009 Aug 24.
- (23) Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000 Sep 15;96(6):2062-2068.
- (24) Bacigalupo A, Lamparelli T, Barisione G, Bruzzi P, Guidi S, Alessandrino PE, et al. Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006 May;12:560-55.
- (25) Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2009 Sep;10:855-64. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70225-6. Epub 2009 Aug 18.
- (26) Theurich S, Fischmann H, Shimabukuro-Vornhagen A, Chemnitz JM, Holtick U, Scheid C, et al. Polyclonal anti-thymocyte globulins for the prophylaxis of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell or bone marrow transplantation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Sep 12;9:CD009159.
- (27) Bashir Q, Munsell MF, Giralto S, De PS, Sharma M, Couriel D, et al. Randomized phase II trial comparing two dose levels of thymoglobulin in patients undergoing unrelated donor hematopoietic cell transplant. *Leukemia and Lymphoma* 2012 May;53:915-919.

- (28) Finke J, Heim DA, Bornhauser M, Schneeberger H, Borner G, Gamperl HJ, et al. Prognostic Factors Affecting Outcome after Allogeneic Transplantation for Hematological Malignancies from Unrelated Donors: Results from a Randomized Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012 November;18:1716-1726.
- (29) Mohty M, Bay JO, Faucher C, Choufi B, Bilger K, Tournilhac O, et al. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen. *Blood* 2003 15 Jul;102:470-476.
- (30) Norlin AC, Remberger M. A comparison of Campath and Thymoglobulin as part of the conditioning before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2011 January;86:57-66.
- (31) Peinemann F, Bartel C, Grouven U. First-line allogeneic hematopoietic stem cell transplantation of HLA-matched sibling donors compared with first-line ciclosporin and/or antithymocyte or antilymphocyte globulin for acquired severe aplastic anemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jul 23;7:CD006407.:10.1002/14651858.CD006407.pub2.
- (32) Rodriguez R, Nademanee A, Palmer JM, Parker P, Nakamura R, Snyder D, et al. Thymoglobulin, CYA and mycophenolate mofetil as GVHD prophylaxis for reduced-intensity unrelated donor hematopoietic cell transplantation: beneficial effect seen on chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2010 Jan;45:205-7. doi: 10.1038/bmt.2009.112. Epub 2009 Jun 8.
- (33) Theurich S, Fischmann H, Chakupurakal G, Shimabukuro-Vornhagen A, Chemnitz JM, Holtick U, et al. Anti-thymocyte globulins for post-transplant graft-versus-host disease prophylaxis-A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013 Oct;88(1):178-186.
- (34) Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers MED, Maloney DG, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003 15 Jul;102:756-762.
- (35) Lim ZY, Pearce L, Ho AY, Barber L, Ingram W, Usai M, et al. Delayed attainment of full donor chimerism following alemtuzumab-based reduced-intensity conditioning haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes is associated with improved outcomes. *Br J Haematol* 2007 August;138:517-526.
- (36) Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood* 2003 15 Feb;101:1620-1629.
- (37) Okamura A, Yamamori M, Shimoyama M, Kawano Y, Kawano H, Kawamori Y, et al. Pharmacokinetics-based optimal dose-exploration of mycophenolate mofetil in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2008 July;88:104-110.
- (38) Perkins J, Field T, Kim J, Kharfan-Dabaja M, Fernandez H, Ayala E, et al. A Randomized Phase II Trial Comparing Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil to Tacrolimus and Methotrexate for Acute Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010 July;16:937-947.

- (39) Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, Sorrow ML, Blume K, Niederwieser D, et al. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2013 20 Apr;31:1530-1538.
- (40) Koga Y, Nagatoshi Y, Kawano Y, Okamura J. Methotrexate vs Cyclosporin A as a single agent for graft-versus-host disease prophylaxis in pediatric patients with hematological malignancies undergoing allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings: a single-center analysis in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2003 Jul;32:171-16.
- (41) Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012 Jul;158(1):30-45.
- (42) Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. 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):1150-1163.
- (43) Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995 Jun;15(6):825-828.
- (44) Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997 Jun;97(4):855-864.
- (45) Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood* 2005 Aug 15;106(4):1495-1500.
- (46) Salmasian H, Rohanizadegan M, Banihosseini S, Rahimi Darabad R, Rabbani-Anari M, Shakiba A, et al. Corticosteroid regimens for treatment of acute and chronic graft versus host disease (GvHD) after allogenic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20:CD005565. doi: 10.1002/14651858.CD005565.pub2.
- (47) Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, Majolino I, Scime R, Locatelli F, et al. 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):2288-2293.
- (48) Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, Carpenter PA, McDonald GB, Deeg HJ, et al. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood* 2009 Mar 26;113(13):2888-2894.
- (49) Hings IM, Filipovich AH, Miller WJ, Blazar BL, McGlave PB, Ramsay NK, et al. Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short- versus long-term treatment. A prospective randomized trial. *Transplantation* 1993 Sep;56(3):577-580.

- (50) Cahn JY, Bordigoni P, Tiberghien P, Milpied N, Brion A, Widjenes J, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with methylprednisolone and cyclosporine with or without an anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody. A multicenter phase III study. *Transplantation* 1995 Nov 15;60(9):939-942.
- (51) Cragg L, Blazar BR, Defor T, Kolatker N, Miller W, Kersey J, et al. A randomized trial comparing prednisone with antithymocyte globulin/prednisone as an initial systemic therapy for moderately severe acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6(4A):441-447.
- (52) Cuthbert RJ, Phillips GL, Barnett MJ, Nantel SH, Reece DE, Shepherd JD, et al. Anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody (BT 563) in the treatment of severe acute GVHD refractory to systemic corticosteroid therapy. *Bone Marrow Transplant* 1992 Nov;10(5):451-455.
- (53) Przepiorka D, Kernan NA, Ippoliti C, Papadopoulos EB, Giralt S, Khouri I, et al. Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. *Blood* 2000 Jan 1;95(1):83-89.
- (54) Willenbacher W, Basara N, Blau IW, Fauser AA, Kiehl MG. Treatment of steroid refractory acute and chronic graft-versus-host disease with daclizumab. *Br J Haematol* 2001 Mar;112(3):820-823.
- (55) Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, Bolanos-Meade J, Carter S, Difronzo N, et al. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood* 2009 Jul 16;114:511-7. doi: 10.1182/blood-2009-03-212290. Epub 2009 May 14.
- (56) Couriel DR, Saliba R, de Lima M, Giralt S, Andersson B, Khouri I, et al. A Phase III Study of Infliximab and Corticosteroids for the Initial Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009 December;15:1555-1562.
- (57) Basara N, Blau WI, Romer E, Rudolphi M, Bischoff M, Kirsten D, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1998 Jul;22(1):61-65.
- (58) Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Lee NY, Suh JS, Lee KS, et al. Different efficacy of mycophenolate mofetil as salvage treatment for acute and chronic GVHD after allogeneic stem cell transplant. *Eur J Haematol* 2004 July;73:56-61.
- (59) Chien JW, Sakai M, Gooley TA, Schoch HG, McDonald GB. Influence of oral beclomethasone dipropionate on early non-infectious pulmonary outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Results from two randomized trials. *Bone Marrow Transplant* 2010 February;45:317-324.
- (60) Kharfan-Dabaja M, Cutler CS. Rituximab for prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2011 May;93:578-85. doi: 10.1007/s12185-011-0855-2. Epub 2011 May 7.

- (61) Martin PJ, Furlong T, Rowley SD, Pergam SA, Lloid M, Schubert MM, et al. Evaluation of Oral Beclomethasone Dipropionate for Prevention of Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012 June;18:922-929.
- (62) Roy J, McGlave PB, Filipovich AH, Miller WJ, Blazar BR, Ramsay NK, et al. Acute graft-versus-host disease following unrelated donor marrow transplantation: failure of conventional therapy. *Bone Marrow Transplant* 1992 Jul;10(1):77-82.
- (63) Ho VT, Zahrieh D, Hochberg E, Micale E, Levin J, Reynolds C, et al. Safety and efficacy of denileukin diftitox in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004 15 Aug;104:1224-1226.
- (64) Lee S, Cook EF, Soiffer R, Antin JH. Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8(8):444-452.
- (65) Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, Hirschfeld S, Farrell A, Rizzo JD, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. Design of Clinical Trials Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006 May;12(5):491-505.
- (66) Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:134-141.
- (67) Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012 Jul;158(1):46-61.
- (68) Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J, Clark A, Amrolia P, Jackson G, et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012 Jul;158(1):62-78.
- (69) Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 Dec;16(12):1611-1628.
- (70) Koc S, Leisenring W, Flowers ME, Anasetti C, Deeg HJ, Nash RA, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 2002 Jul 1;100(1):48-51.
- (71) Teshima T, Nagafuji K, Henzan H, Miyamura K, Takase K, Hidaka M, et al. Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2009 September;90:253-260.
- (72) Olesen C, Harbig P, Barat I, Damsgaard EM. Generic substitution does not seem to affect adherence negatively in elderly polypharmacy patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013 Oct;22(10):1093-1098.

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand, Søren Schwartz Sørensen, Professor, overlæge, dr. med., Dansk transplantationsselskab/Region Hovedstaden</p> <p>Næstformand, Bendt Nielsen, Overlæge, dr. med. Inviteret af formanden</p> <p>Ilse Christiansen, Speciale- og uddannelsesansvarlig overlæge, Dr. Med., PKL, MLP, Region Nordjylland</p> <p>Hans Eiskjær, Overlæge, dr. med, Region Midtjylland</p> <p>Claus Bistrup, Overlæge, ph.d, Region Syddanmark</p> <p>Peter Thye-Rønn, Specialeansvarlig overlæge, ph.d, Region Sjælland</p> <p>Troels Korshøj Bergmann, Læge, ph.d, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Tania Truelshøj, Klinisk Farmaceut, Cand.pharm., Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Jannik Helweg-Larsen, Overlæge, dr. med., Dansk Infektionsmedicinsk Selskab</p> <p>Marianne Ifversen, Overlæge, ph.d, Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p>Niels Smedegaard Andersen, Overlæge, dr. med, ph.d, Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p>Finn Gustafsson, Overlæge, Dansk Transplantationsselskab, hjertetransplantation</p> <p>Martin Iversen, Overlæge, dr. med., Dansk Transplantationsselskab, lungetransplantation</p> <p>Allan Rasmussen, Overlæge, dr. med., Dansk Transplantationsselskab, levertransplantation</p> <p>Stinne Kvist, Ledende overlæge, ph.d., MPA, Inviteret af formanden</p> <p>Luit Penninga, 1. reservelæge Inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	---

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	Oktober 2014	