

**Diretrizes para profilaxia da  
Doença do enxerto contra hospedeiro  
Guidelines for prophylaxis of graft-versus-host disease**

Afonso Celso Vigorito<sup>1</sup>; Maria Cláudia Rodrigues Moreira<sup>2</sup>; Marcia de Matos Silva<sup>3</sup>; Rita de Cássia Barbosa da S Tavares<sup>2</sup>; Maria Elvira Pizzigatti Correa<sup>4</sup>; Vaneuza Araújo Moreira Funke<sup>5</sup>; João Valdetaro<sup>6</sup>; Mair Pedro de Souza<sup>7</sup>; Vergilio Antonio Rensi Colturato<sup>8</sup>; Marcos Augusto Mauad<sup>9</sup>; Lenira Maria Queiroz Mauad<sup>10</sup>; Luis Fernando S Bouzas<sup>11</sup>

**Autor Correspondente:** Afonso Celso Vigorito; Hemocentro de Campinas/Unicamp; Rua Carlos Chagas, 480; CEP 13083 878; Campinas – SP; TL: 19 3521 8740; email: afonso@unicamp.br

---

<sup>1</sup> Supervisor da Unidade de Transplante de Células Tronco Hematopoéticas do HC/Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP

<sup>2</sup> Médica do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer

<sup>3</sup> Dermatologista do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer

<sup>4</sup> Cirurgiã Dentista da Unidade de Transplante de Células Tronco Hematopoéticas do HC/Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP

<sup>5</sup> Médica Responsável pelo Programa de Doença do Enxerto contra Hospedeiro e seguimento de longo prazo do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

<sup>6</sup> Oftalmologista do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer

<sup>7</sup> Médico do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemonúcleo Regional de Jaú/  
Fundação Amaral Carvalho

<sup>8</sup> Coordenador do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemonúcleo Regional de Jaú/  
Fundação Amaral Carvalho

<sup>9</sup> Médico do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemonúcleo Regional de Jaú/  
Fundação Amaral Carvalho

<sup>10</sup> Ginecologista do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemonúcleo Regional de Jaú/  
Fundação Amaral Carvalho

<sup>11</sup> Diretor do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer.

## **Introdução**

A DECHa é uma causa importante de morbidade e mortalidade após o TCTH alogênico. São duas as razões principais que justificam a profilaxia da DECHa. Primeira, a DECHa moderada (grau II) ou grave (grau III-IV) está associada com o aumento da morbidade, com piora da sobrevida na manifestação grave. Segunda, pode não ocorrer resposta ao tratamento no momento da sua apresentação. Sem a profilaxia, a incidência da DECHa, clinicamente significativa, pode variar entre 70 a 100%, a depender do grau de incompatibilidade do HLA e do tipo de transplante<sup>1</sup>.

A profilaxia da DECHa tem como foco principal a imunossupressão das células T do doador, tanto farmacológica ou pela depleção dos linfócitos T. Não existe um regime padrão. A escolha deve ser baseada considerando a doença de base, o grau de incompatibilidade do HLA, o regime de condicionamento e as características do paciente<sup>2,3</sup>.

## **Tratamento baseado nos inibidores da Calcineurina**

A estratégia farmacológica para a prevenção da DECH é a inibição da enzima citoplasmática calcineurina, que é importante para a ativação dos linfócitos T. Os inibidores da calcineurina, ciclosporina e tacrolimo, tem mecanismos de ação, eficácia clínica e efeitos colaterais similares. Os efeitos adversos comuns são a hipomagnesemia, hipercalcemia, hipertensão e nefrotoxicidade. Efeitos colaterais graves incluem microangiopatia trombótica e neurotoxicidade, complicações que podem levar a suspensão precoce. Devido a nefrotoxicidade, outros medicamentos nefrotóxicos devem ser evitados. Caso ocorra, medicamentos alternativos devem ser utilizados (ex., sirolimo, e precursores do ácido micofenólico)<sup>4-6</sup>.

Protocolos pediátricos para tratamento de doenças malignas recomendam a profilaxia de DECH somente com Ciclosporina A, iniciada no D-1, na dose de 1,5 mg/kg/dose 12/12 horas, infundida IV em 2 horas<sup>7,8</sup>. O grupo americano BMT-CTN recomenda, no TCTH de crianças com leucemia de alto risco, o uso de tacrolimo e Metotrexato 5 mg/m<sup>2</sup> nos D+1, D+3 e D+6<sup>9</sup>.

Crianças com doenças não malignas devem fazer profilaxia de DECH com duas drogas de maneira similar aos adultos, exceto a infusão de ciclosporina, que pode ser por via intravenosa contínua.

### **Ciclosporina e Metotrexato**

Os estudos clínicos randomizados demonstraram uma vantagem na sobrevida dos pacientes que receberam a combinação de ciclosporina e metotrexato, comparado com qualquer uma das drogas isoladas. O metotrexato é utilizado num período curto (dias +1, +3, +6 e +11 após o TCTH alogênico) e combinado com a ciclosporina, que é suspensa no fim dos 6 meses. A combinação da ciclosporina e metotrexato é o regime de profilaxia para a DECHa mais usado e o mais comum nos pacientes que recebem um regime de condicionamento mieloablativo<sup>2,10-16</sup>.

A ciclosporina é administrada a partir do dia -2 ou -1 do condicionamento. Nas primeiras semanas é geralmente dada endovenosamente. Durante este período a absorção oral da ciclosporina pode ser prejudicada devido a mucosite e lesões do TGI. A ciclosporina deve atingir uma concentração terapêutica alvo, que varia de acordo com o tempo após o transplante. Uma concentração terapêutica alvo de 200 a 300 mcg/L é adotada durante as primeiras 3 a 4 semanas; se não houver o aparecimento da DECHa, a concentração é diminuída para 100 a 200 mcg/L até 3 meses após o transplante e então inicia-se a redução

e suspensão no final do sexto mês, nos transplantes com doadores irmãos idênticos<sup>3</sup>. Nos transplantes com doadores irmãos não compatíveis, ou com doadores não aparentados compatíveis, pode ser necessário um período maior de utilização, algumas vezes anos. Uma redução mais lenta pode ser preferencial nos pacientes mais velhos para a prevenção da DECHc. Durante a redução os pacientes necessitam de vigilância em relação ao aparecimento da DECHc<sup>3</sup>.

O metotrexato é administrado nos dias +1, +3, +6, e +11. O leucovorin pode ser usado como resgate após o metotrexato. Pode ser usado 24h após cada dose do metotrexato, ou de acordo com o nível sérico. Neste caso, será administrado nos pacientes com valores maiores do que o esperado em determinados períodos (ex., níveis detectados após do dia +6 e + 11)<sup>3</sup>. Todos os esforços devem ser feitos para administrar a dose alvo do metotrexato. A dose do dia +11 deve ser omitida ou reduzida, caso haja qualquer toxicidade  $\geq$  a grau II. A urina deve ser alcalinizada para manter o PH urinário acima de 7.0 para facilitar a excreção e evitar a precipitação nos túbulos, que pode levar a insuficiência renal aguda<sup>3</sup>. A dose também deve ser reduzida em pacientes com hiperbilirrubinemia, mucosite grave ou insuficiência renal. Além do mais, coleção no terceiro espaço (ascite, derrame pleural) pode facilitar o acúmulo de altos níveis de metotrexato, que pode ser liberado lentamente para a circulação tempos após a dose inicial. Isto resulta numa eliminação prolongada e toxicidade tardia grave, principalmente na presença de comprometimento da função renal. Se possível, as coleções devem ser drenadas antes da administração<sup>3</sup>.

Outro cuidado com o metotrexato é a hepatotoxicidade. Um estudo no qual os pacientes receberam a combinação de metotrexato e ciclosporina, após condicionamento com bussulfano oral e ciclofosfamida, mostrou um aumento da incidência e morte relacionada

à síndrome de obstrução sinusoidal do fígado. Isto já não é mais uma preocupação com a transição do bussulfano oral para a formulação endovenosa<sup>17</sup>.

### **Tacrolimo e Metotrexato**

Estudos clínicos não controlados, randomizados e um recente retrospectivo sugerem que a combinação do tacrolimo e metotrexato é pelo menos tão efetiva como a combinação de ciclosporina e metotrexato para a profilaxia da DECHa. Não há diferença na sobrevida ou recidiva nos receptores de TCTH com doadores aparentados e não aparentados idênticos e enxertos provenientes de medula óssea ou sangue periférico. Muitos centros usam o tacrolimo e a ciclosporina indistintamente<sup>18-22</sup>.

Um estudo retrospectivo recente da Sociedade Japonesa de TCTH comparou a eficácia da ciclosporina ou tacrolimo, associado ao metotrexato, na profilaxia da DECH aguda e nos resultados do TCTH. Foram incluídos pacientes com mais de 16 anos com leucemias, após TCTH com medula óssea e sangue periférico de doadores aparentados idênticos, medula óssea de doadores não aparentados idênticos, ou um alelo não idêntico, ou cordão umbilical com até dois antígenos não idênticos. No grupo dos doadores aparentados idênticos e não aparentados, a associação do tacrolimo e metotrexato reduziu o risco da DECH aguda II-IV (HR 0.58,  $P = 0.006$  e HR 0.77,  $P = 0.015$ , respectivamente), sem comprometer os outros resultados do TCTH. No grupo do cordão umbilical, o tacrolimo e metotrexato reduziram o risco de mortalidade não relacionada à recidiva (HR 0.63,  $P = 0.027$ ) e da DECHc (HR 0.60,  $P = 0.02$ ), sem afetar a DECHa II-IV (HR 0.83,  $P = 0.21$ )<sup>23</sup>.

Um estudo do *CIBMTR* explorou o efeito do regime da profilaxia original da DECH e do grau máximo da DECHa nos resultados do TCTH, após o diagnóstico da DECHa II-IV. Foram avaliados pacientes entre os anos de 1999-2001, 2002-2005 e 2006-2010, com

leucemias e mielodisplasia, que receberam um TCTH do sangue periférico, ou medula óssea, de doadores aparentados ou não aparentados e que desenvolveram DECHa II-IV. Houve uma melhora da sobrevida global e mortalidade relacionada ao tratamento com o passar dos anos. A análise multivariada mostrou uma melhora significativa na sobrevida global ( $P=0.003$ ) e mortalidade relacionada ao tratamento ( $P=0.008$ ) somente nos pacientes que receberam a profilaxia com esquemas que incluíam o tacrolimo para a profilaxia da DECH. O efeito foi ainda maior entre os pacientes com DECHa grau II. Os autores concluíram que houve melhora da sobrevida dos pacientes com DECHa tratados com tacrolimo<sup>24</sup>.

### **Tacrolimo e Sirolimo**

A combinação do tacrolimo e sirolimo é uma opção de profilaxia sem o metotrexato, quando existe a preocupação da mucosite. Entretanto, o sirolimo está associado com a síndrome de obstrução sinusoidal após os regimes de condicionamento mieloablativos, especialmente com doses ablativas de bussulfano<sup>25</sup>. Estes dados sugerem que doses mieloablativas do bussulfano não devem ser usadas em esquemas de imunossupressão que empregam o sirolimo<sup>26</sup>.

O sirolimo e o tacrolimo são similares estruturalmente e ligam-se às mesmas proteínas intracelulares, mas possuem mecanismos imunossupressores diferentes. O sirolimo inibe o crescimento *in vitro* de células linfóides e também suprime o crescimento induzido por citocinas<sup>25,26</sup>.

Em um estudo de fase II o tacrolimo foi empregado em combinação com o sirolimo e baixa dose de metotrexato, para a profilaxia da DECH em TCTH com doadores aparentados e não aparentados, não compatíveis, com uma baixa frequência de DECHa

<sup>27</sup>. Numa tentativa de minimizar a toxicidade do metotrexato, estudos subsequentes de fase II usaram o tacrolimo e o sirolimo, sem o metotrexato, em TCTH com doadores aparentados e não aparentados compatíveis. Os resultados mostraram que não houve diferença na enxertia entre os TCTH aparentados e não aparentados e baixa incidência da DECHa e MRT<sup>28,29</sup>.

Um estudo randomizado fase III comparou o tacrolimo e sirolimo com o tacrolimo e metotrexato em 304 pacientes submetidos a um TCTH aparentado compatível. Quando comparado com o tacrolimo e metotrexato, o grupo do tacrolimo e sirolimo foi associado com taxas similares de DECHa II-IV, DECHc, sobrevida livre de recidiva e sobrevida global em 2 anos. O grupo tacrolimo e sirolimo foi associado com pega mais rápida de neutrófilos, plaquetas e menos mucosite<sup>30</sup>.

Um estudo similar randomizado fase III em crianças com leucemia linfoblástica aguda que avaliou o tacrolimo e metotrexato, com ou sem sirolimo, mostrou que a adição do sirolimo resultou em menos DECHa grau II a IV, mais síndrome da obstrução sinusoidal hepática e nenhuma diferença na sobrevida global<sup>9</sup>.

Os dados iniciais indicaram que a associação sirolimo e tacrolimo e baixa dose de metotrexato apresentaram toxicidade tolerável e frequência baixa de DECHa<sup>27</sup>. Em contraste aos efeitos colaterais comuns da ciclosporina e do tacrolimo, a nefrotoxicidade é raramente encontrada com o sirolimo, embora possa potencializar a nefrotoxicidade da ciclosporina. O sirolimo tem toxicidade gastrointestinal, incluindo elevação das enzimas hepáticas e diarreia<sup>26-30</sup>. Também está associado com aumento da incidência da síndrome de obstrução sinusoidal hepática quando associado à ciclofosfamida/irradiação corporal total, bussulfano e uso concomitante do metotrexato<sup>25</sup>. Outras toxicidades incluem hipertrigliceridemia, leucopenia, plaquetopenia, alteração na pressão arterial, cefaleia e náuseas<sup>31</sup>.

## **Precusores do Ácido Micofenólico (micofenolato de mofetila ou sódio) e Inibidor de Calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo)**

Estudos clínicos randomizados sugerem que um precursor do ácido micofenólico associado a um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) é tão efetivo quanto a associação de metotrexato e inibidor de calcineurina para a prevenção de DECHA e está associado com redução da mucosite e melhora da enxertia<sup>32,33</sup>. Esta combinação é geralmente mais usada para os pacientes que recebem regime de condicionamento não mieloablativo e de intensidade reduzida<sup>3</sup>. Em um estudo de fase II, o uso do micofenolato, sem o inibidor de calcineurina (Ex. micofenolato com sirolimo) não foi efetivo para reduzir a DECH<sup>34</sup>. Entretanto, outro estudo de fase II, após um duplo transplante de cordão umbilical, com intensidade reduzida, mostrou que a associação do sirolimo com o micofenolato, quando comparado à associação ciclosporina e micofenolato, foi bem tolerada e resultou em frequências similares de DECHA II-IV e III-IV e sem diferença na sobrevida global, sobrevida livre de doença e mortalidade não associada a recidiva<sup>35</sup>. Um pequeno estudo de fase II comparou a ciclosporina mais micofenolato, com tacrolimo mais micofenolato, na profilaxia da DECH após um transplante de intensidade reduzida com cordão umbilical. Os pacientes que receberam tacrolimo mais micofenolato tiveram uma tendência de menor incidência de DECHA II-IV sem diferença na sobrevida global, sobrevida livre de progressão, mortalidade não associada à recidiva e recidiva<sup>36</sup>.

Estudos prospectivos de fase I/II, retrospectivos, randomizados e uma metanálise sugeriram que a combinação do micofenolato a um inibidor de calcineurina tem eficácia similar aos regimes com metotrexato para a prevenção da DECHA nos pacientes submetidos a condicionamento mieloablativos<sup>32-34,37-40</sup>.



Os efeitos colaterais são baixos. O maior efeito é a neutropenia. Efeitos colaterais no TGI também são descritos. A dose de 15mg/kg/dose 12/12 horas é a mais comumente empregada e a profilaxia é continuada por um a três meses, dependendo do doador<sup>32,33,38</sup>. Na pediatria, nos transplantes não aparentados com cordão umbilical e nos transplantes haploidênticos a dose recomendada é de 15 mg/kg/dose 8/8 horas, no máximo 1 g VO 8/8 horas. No transplante com sangue de cordão, o MMF é iniciado no D-3 e administrado até D+30 ou 7 dias após a pega, o que for mais tardio; no haploidêntico, MMF é administrado até o D+35<sup>41</sup>. É muito importante a disponibilidade da formulação intravenosa do micofenolato mofetila, pois muitos pacientes têm mucosite importante ou vômitos que impedem a administração por via oral.

## **Tratamento baseado na depleção de células T**

### **Globulina Antitimocítica**

A globulina antitimocítica (ATG) pode ser adicionada nos regimes de profilaxia para os pacientes submetidos a um TCTH com doadores não aparentados, aparentados com irmãos idênticos e sangue periférico, haploidênticos, com condicionamento mieloablativo ou de intensidade reduzida<sup>3,42,43</sup>. ATG é uma imunoglobulina policlonal contra os linfócitos T humanos. O interesse na profilaxia da DECH é baseado no conceito de que a DECH é causada por linfócitos T do doador.

Uma meta-análise da *Cochrane* de 2012, que investigou o uso da ATG para a profilaxia da DECH, incluiu dados de 6 estudos randomizados com um total de 568 pacientes submetidos a um TCTH alogênico com doadores não aparentados<sup>44</sup>. A adição do ATG não melhorou a sobrevida global (HR 0,88; 95% CI 0,67-1,15), não aumentou a incidência de recidiva (RR 1,13; 95% CI 0,75-1,68) e a mortalidade não associada à

recidiva (HR 0,82; 95% CI 0,55 -1,24). Os pacientes que receberam ATG tiveram menor incidência de DECH grave (II-IV) (RR 0,68; 95% CI 0,55-0,85). A incidência de DECHc não pode ser avaliada.

Outra meta-análise de 2017, que também avaliou a eficácia do ATG para a prevenção da DECH, incluiu 6 estudos randomizados com um total de 845 pacientes que receberam um TCTH alogênico com doadores aparentados, enxerto sangue periférico e não aparentados, enxerto medula e sangue periférico<sup>43</sup>. A incidência da DECHa e DECHc foi significativamente menor nos braços do ATG (RR 0,75 e 0,54, respectivamente). Não houve diferença na sobrevida global, recidiva e mortalidade não associada à recidiva. Entretanto, houve aumento na incidência da reativação dos vírus CMV e Epstein-Barr (RR 1,25 e 1,33).

Estudos randomizados em TCTH alogênicos com doadores não aparentados sugerem que a ATG é efetiva para diminuir a DECHa e DECHc, sem aumento da recidiva e mortalidade não associada à recidiva que, porém, não se traduziram em aumento da sobrevida global<sup>45-48</sup>. Entretanto, o impacto na diminuição da DECHc é importante e contribui para melhorar a qualidade de vida dos pacientes<sup>49,50</sup>. ATG está associada com aumento da doença linfoproliferativa pós transplante<sup>51</sup>.

Um estudo do grupo de trabalho de leucemia aguda do *European Group for Blood and Marrow Transplantation* mostrou uma melhora da sobrevida livre de leucemia e sobrevida global, nos TCTH aparentados com irmãos idênticos, sangue periférico e com condicionamento de intensidade reduzida. A melhora da sobrevida ocorreu quando o ATG foi associado à ciclosporina e não à associação da ciclosporina ao micofenolato ou metotrexato. Na análise multivariada, a ausência do ATG foi o único fator associado com um risco maior da DECHc ( $P=0.005$ ), enquanto a tripla imunossupressão, sem ATG, foi associada com aumento do risco de recidiva ( $P=0.003$ )<sup>52</sup>. Outro estudo randomizado

incluiu 168 pacientes com leucemias agudas, ATG no condicionamento mieloablativo, enxerto proveniente do sangue periférico de doadores irmãos idênticos e profilaxia da DECH com ciclosporina e metotrexato. Após uma mediana de acompanhamento de 24 meses, a adição do ATG diminuiu a incidência cumulativa da DECHc (32% versus 69%) e uma maior porcentagem de pacientes descontinuaram a ciclosporina (91% versus 39%). A DECHa, sobrevida livre de recidiva e sobrevida global em 2 anos foram similares entre os grupos. A reativação dos vírus CMV e Epstein-Barr foram semelhantes e não houve casos de doença linfoproliferativa pós transplante<sup>42</sup>.

## **Métodos experimentais**

### **Ciclofosfamida**

Um estudo prospectivo de fase I e outro retrospectivo, multicêntrico, mostraram que altas doses de ciclofosfamida (50 mg/kg por dia nos dias 3 e 4 pós transplante), associada ao tacrolimo e micofenolato, foi seguro e efetivo na prevenção da DECH e rejeição<sup>53,54</sup>. Estes estudos incluíram pacientes que receberam condicionamento não mieloablativo, com medula óssea, sem depleção de células T e com doadores aparentados não compatíveis<sup>53,54</sup>. Outra análise retrospectiva avaliou pacientes adultos entre 50 e 75 anos que receberam um TCTH haploidêntico, com medula óssea, condicionamento não mieloablativo e altas doses de ciclofosfamida pós transplante. A DECHa e DECHc ocorreu em 33% e 10%, respectivamente. A estimativa de DECHa 3/4 e a mortalidade não associada a recidiva em 6 meses foi 3% e 8%, respectivamente<sup>55</sup>.

Estudos prospectivos de fase II e um retrospectivo também mostraram que apenas as altas doses de ciclofosfamida (50 mg/kg por dia nos dias 3 e 4 pós transplante) reduziram a

incidência da DECHa e DECHc nos TCTH mieloablativos, com medula óssea ou sangue periférico, de doadores aparentados e não aparentados compatíveis<sup>56-60</sup>.

Estes dados sugerem que o uso de altas doses da ciclofosfamida após um TCTH não mieloablativo, com doadores aparentados não compatíveis, ou ablativo, com doadores aparentados e não aparentados compatíveis, resulta numa remoção seletiva de células T do doador aloreativas, com o efeito mais dramático na redução da incidência da DECHc.

### **Irradiação Linfóide Total/ATG**

A associação da irradiação linfóide total e ATG seguido de TCTH alogênico, com sangue periférico e profilaxia com ciclosporina e micofenolato, parece minimizar a DECHa sem comprometer o efeito enxerto versus tumor. Os linfócitos T reguladores são relativamente insensíveis à radiação<sup>61</sup>. Uma expansão deste estudo de fase II e outro multicêntrico com as mesmas características, mostraram incidências baixas de DECHa, DECHc e mortalidade não associada à recidiva, também sem comprometer o efeito enxerto versus tumor<sup>62,63</sup>. Um estudo randomizado de fase II com TCTH alogênicos, não mieloablativos, comparou a irradiação linfóide total associada a ATG com a fludarabina associada a irradiação corporal total. Os pacientes que receberam irradiação linfóide total e ATG tiveram incidência menor de DECHc e sobrevida global similar, mas às custas de maior incidência de recidiva<sup>64</sup>.

### **Tocilizumabe**

O tocilizumabe é um anticorpo anti-interleucina 6 usado no tratamento da DECH refratária a corticoide. Um estudo de fase I/II com TCTH alogênico com doadores irmãos idênticos, ou não aparentados idênticos, utilizou uma única dose de tocilizumabe associada à profilaxia padrão da DECH com ciclosporina e metotrexato. A DECHa 2-4 em pele ocorreu em 10% dos pacientes e no trato gastrointestinal em 8%. Nenhum paciente desenvolveu DECHa no fígado<sup>65</sup>.

### **Vorinostate**

Em um estudo de fase I/II 50 pacientes submetidos a um TCTH alogênico de intensidade reduzida com doadores aparentados compatíveis receberam como profilaxia da DECH ácido micofenólico, tacrolimo e vorinostate. A incidência cumulativa de DECHa 2 a 4 foi 22%. As complicações não hematológicas mais frequentes foram distúrbios hidroeletrólíticos, hiperglicemia, infecções, mucosite e aumento das enzimas hepáticas<sup>66</sup>.

### **Alemtuzumabe**

Alemtuzumabe (anti-CD52) pode ser usado *ex-vivo* e *in-vivo* com o objetivo de depletar os linfócitos T e prevenir a DECH. Os estudos de fase I e II mostraram uma diminuição da DECH, baixa taxa de falha, mas também enxertia tardia <sup>67-73</sup>.

### **Tratamento Auxiliar**

## **Antibióticos**

Estudos observacionais sugerem que a composição e a diversidade bacteriana intestinal (microbioma gastrointestinal) podem ter um papel no desenvolvimento da DECH do trato gastrointestinal baixo. A DECH gastrointestinal foi relacionada com a expansão de algumas bactérias próinflamatórias (Ex., *Enterobacteriaceae*), diminuição de bactérias anti-inflamatórias (Ex., Clostridia) e menor diversidade bacteriana global<sup>74-79</sup>. O uso de antibióticos com alvo para as bactérias anaeróbicas intestinais em receptores de TCTH reduziu significativamente a gravidade da DECHa e fornece subsídio para a teoria de que a microflora bacteriana anaeróbica intestinal tem um papel na patogênese da DECHa<sup>74</sup>.

Um estudo randomizado com 134 pacientes que receberam TCTH, com medula óssea, comparou ciprofloxacina com ciprofloxacina mais metronidazol durante 5 semanas pós transplante. Entre os transplantes com irmãos idênticos, a combinação antibiótica foi associada com incidência menor significativa de DECHa II-IV (18% versus 54% apenas com ciprofloxacina). A incidência da DECHa não foi diferente significativamente nos pacientes que receberam transplantes de doadores familiares parcialmente idênticos ou não aparentados idênticos (36% versus 48%). Não houve diferença na DECHc e nem na sobrevida em 5 anos<sup>74</sup>.

## **Prednisona**

A prednisona é o medicamento mais efetivo para o tratamento da DECHa. Ela não é parte do regime profilático padrão, mas poderá ser usada caso haja preocupação em relação ao uso do metotrexato, como por exemplo em pacientes que não toleram o metotrexato ou aqueles de alto risco para doença veno-oclusiva, quando o metotrexato é associado ao tacrolimo e sirolimo<sup>9</sup>.

Estudos retrospectivos e outros randomizados que usaram prednisona em associação com ciclosporina, metotrexato ou ciclofosfamida, mostraram redução da DECHa<sup>19,80-84</sup>. Uma metanálise mostrou que a administração de corticosteróides ao regime de profilaxia da DECH reduziu a ocorrência da DECHa leve e grave, entretanto, sem alterar a sobrevida global, sobrevida livre de doença e recidiva<sup>85</sup>.

### **Profilaxia da DECHc**

Vários esquemas de profilaxia, como por exemplo corticosteróides e ciclosporina, foram usados para a prevenção da DECHc. Nenhum foi efetivo até o momento. Duas exceções são o uso da ATG como parte do condicionamento e o rituximabe no período pós transplante<sup>86-93</sup>.

Um estudo randomizado incluiu pacientes submetidos a um TCTH alogênico com doadores não aparentados compatíveis e que receberam a ciclosporina e metotrexato, com ou sem ATG de coelho, como profilaxia da DECH<sup>46</sup>. A adição da ATG reduziu significativamente a incidência global da DECHa e DECHc, sem aumento da recidiva, MRT e sem comprometimento da sobrevida global. Entretanto, a ATG não reduziu significativamente a DECHa graus III a IV ou morte nos primeiros 100 dias<sup>46</sup>. Um relato subsequente deste estudo demonstrou uma menor incidência e gravidade da DECHc, sem aumento do risco da recidiva<sup>47</sup>.

Estudos não randomizados avaliaram o papel do rituximabe no período pós transplante. Um estudo de fase II utilizou o rituximabe 375 mg/m<sup>2</sup> no dia 100, 6 meses, 9 meses e 12 meses, pós transplante, em pacientes submetidos a um TCTH não mieloablativo ou ablativo, com sangue periférico e doadores compatíveis ou um antígeno/alelo não compatível. A taxa da DECHc e a necessidade de tratamento com corticóide sistêmico

em 2 anos foi de 48% e 31%, respectivamente. O grupo controle mostrou resultado de 60% e 49%, respectivamente. O rituximabe também foi associado a uma menor taxa de MRT (5% versus 19%) e melhora da sobrevida global (71% versus 56%) em 4 anos<sup>94</sup>. Um outro estudo de fase II em pacientes que receberam condicionamento de intensidade reduzida com doadores compatíveis, ou um antígeno/alelo não compatível, utilizou o rituximabe 375 mg/m<sup>2</sup> nos dias 56, 63, 70 e 77 pós transplante. A incidência acumulativa da DECHc foi de 20% e a MRT foi de 3%<sup>95</sup>.

### **Esquemas de administração da profilaxia para DECH**

- TCTH alogênicos mieloablativos aparentados: metotrexato associado a um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) mais do que outros regimes ou, em pacientes pediátricos, utilizando medula óssea, apenas ciclosporina ou ainda tacrolimo e mini-metotrexato. Nível de Evidência – 1B. A combinação do micofenolato a um inibidor de calcineurina tem eficácia similar aos regimes com metotrexato para a prevenção da DECHa nos pacientes submetidos a condicionamento mieloablativo. Nível de Evidência – 1A. Altas doses de ciclofosfamida (50 mg/kg por dia nos dias 3 e 4 pós transplante) reduziram a incidência da DECHa e DECHc nos TCTH mieloablativos, com medula óssea ou sangue periférico, de doadores aparentados e não aparentados compatíveis – Nível de Evidência – 2B
- TCTH alogênicos de intensidade reduzida ou não mieloablativos aparentados: ácido micofenólico associado a um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) para maximizar a enxertia. Nível de Evidência – 1B. Em TCTH aparentados com sangue periférico e com condicionamento de intensidade



reduzida, o ATG pode ser associado à ciclosporina ao invés da associação da ciclosporina e ácido micofenólico ou Metotrexato. Nível de Evidência – 2B .

- TCTH alogênicos com doadores não aparentados, aparentados com irmãos idênticos e sangue periférico, haploidênticos e com condicionamento mieloablativo ou de intensidade reduzida: adicionar a ATG. Nível de Evidência – 1A
- TCTH haploidênticos: ciclofosfamida em altas doses associada a inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) e ácido micofenólico. Nível de Evidência – 2B
- TCTH com cordão umbilical: A profilaxia recomendada é ciclosporina/tacrolimo associada ao ácido micofenólico. Nível de Evidência – 1<sup>a</sup>

### **Recomendação para a profilaxia DECH: condicionamento mieloablativo<sup>3</sup>**

- A profilaxia padrão é ciclosporina associada ao metotrexato com a opção de somente ciclosporina em crianças com doenças malignas recebendo medula óssea aparentada. Tacrolimo e metotrexato são equivalentes. Nível de Evidência 1B.
- ATG reduz a DECHc e melhora a qualidade de vida nos TCTH não aparentados. Deve ser incluída nos TCTH não aparentados. Nível de Evidência 1A.

### **Ciclosporina**

- A dose inicial é de 3 mg/kg/dia EV que deve ser iniciada no dia que precede a infusão do enxerto (dia -1).
- A ciclosporina deve ser administrada em infusão endovenosa, padrão de 1 hora, em duas doses diárias, OU, em infusão contínua em 24h em adultos e crianças.
- Assim que possível, deve-se alterar a forma de administração para a via oral.
- A primeira dose oral deve ser o dobro da dose endovenosa, dividida em duas administrações com intervalo de 12h; A dose é ajustada de acordo com a concentração sérica de ciclosporina ou toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia, problemas neurológicos).
- A concentração alvo da ciclosporina nos adultos é de 200 a 300 mcg/L durante as primeiras 3 - 4 semanas e após, 100 a 200 mcg/L. Nas crianças com doenças malignas, 80 a 130 mcg/L. Deve ser mantida até 3 meses após o transplante, se não houver DECH ou toxicidade.
- Crianças metabolizam muito mais rapidamente os inibidores de calcineurina e necessitam, proporcionalmente, de doses maiores para atingir um mesmo nível sérico.
- Para evitar resultado falsamente elevado, a concentração sérica da ciclosporina deve ser medida em sangue total 12 horas após a última dose. A coleta para não deve ser feita pelo mesmo acesso utilizado para administração do medicamento.
- A duração da profilaxia com a ciclosporina é de 6 meses, na ausência da DECH e toxicidade.
- Existem medicamentos que interagem muito frequentemente com a ciclosporina, principalmente os antifúngicos azólicos, podendo levar a toxicidade grave.

Pacientes que iniciam uso de voriconazol devem ter a dose de inibidor de calcineurina diminuída pela metade.

- A ciclosporina começa a ser reduzida a partir do terceiro mês, caso não haja DECH. Não haverá redução enquanto houver sinais de DECHa ou DECHc. Períodos maiores de profilaxia poderão ser utilizados em doenças benignas, como por exemplo, a anemia aplástica grave.

### **Tacrolimo**

- Dose inicial de 0,03 mg/kg/dia em infusão endovenosa contínua em 24h.
- A administração é iniciada no dia que precede a infusão do enxerto (dia -1).
- A administração é mudada para via oral quando possível.
- A primeira dose oral é 4 vezes a dose endovenosa, administrada em duas doses diárias (0,06 mg/kg 12/12h).
- A dose é ajustada de acordo com a concentração no sangue total ou toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia, problemas neurológicos).
- A concentração alvo do tacrolimo é de 5-15 ng/mL até 3 meses pós transplante, se não houver DECH ou toxicidade.
- A duração da profilaxia com o tacrolimo é de 6 meses, na ausência da DECH e toxicidade.
- O tacrolimo começa a ser reduzido a partir do terceiro mês, caso não haja DECH e toxicidade. Não haverá redução enquanto houver sinais de DECHa ou DECHc.

Períodos maiores de profilaxia poderão ser utilizados em doenças benignas, como por exemplo, a anemia aplástica grave.

### **Metotrexato**

- A dose inicial é  $15 \text{ mg/m}^2$  no dia +1. Em crianças com doenças malignas recebendo TCTH de sangue periférico ou não aparentado,  $10 \text{ mg/m}^2$  associado à ciclosporina ou  $5 \text{ mg/m}^2$  D+1, D+3, D+6, quando associado ao tacrolimo no tratamento de leucemias de alto risco.
- As doses adicionais de  $10 \text{ mg/m}^2$  são dadas nos dias +3, +6 e +11. A dose do dia +11 é omitida em crianças com doenças malignas e caso ocorra qualquer toxicidade WHO maior ou igual a II.
- A infusão é endovenosa em bolus.
- Não deve ser feita adaptação de dose, com exceção da omissão do dia + 11, caso necessário.
- O Leucovorin pode ser associado 24h após cada dose de metotrexato. A dose é de 15 mg a cada 6h x 3 no dia +1, a mesma dose x 4 a cada 6h nos dias +4, +7 e +12.
- Pode ser administrado por via oral e no caso de mucosite grave, EV.

### **Globulina antitimocítica (ATG) (coelho)**

- ATG - Fresenius ou Timoglobulina.
- A dose total de ATG é de  $30 \text{ mg/kg}$  e da Timoglobulina de  $6-7,5 \text{ mg/kg}$ .
- A globulina antitimocítica é administrada antes da infusão do enxerto.

### **Recomendação para a profilaxia DECH: condicionamento não mieloablativo ou de intensidade reduzida<sup>3</sup>**

- A profilaxia padrão é ciclosporina/ tacrolimo associada ao ácido micofenólico. Nível de Evidência 1A. Nos TCTH aparentados com sangue periférico e com condicionamento de intensidade reduzida, o ATG pode ser associado à ciclosporina ao invés da associação da ciclosporina e ácido micofenólico ou Metotrexato. Nível de Evidência – 2B.
- A ATG mostrou redução da DECHc e melhora da qualidade de vida nos transplantes com doadores não aparentados. Assim, a ATG deve ser incluída nos TCTH não aparentados. Nível de Evidência - 1A.

### **Ciclosporina**

- A profilaxia pode ser dada tanto EV ou por via oral, dependendo da intensidade do condicionamento. Se for usada EV, a recomendação da dose inicial é a mesma utilizada nos transplantes com condicionamento mieloablativo.
- A dose oral inicial é de 12 mg/kg/dia.
- Iniciar no dia -1.
- A dose diária é dividida em duas doses com intervalo de 12h.
- As doses são adaptadas de acordo com a concentração da ciclosporina no sangue total, toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia ou problemas neurológicos) ou diminuição do quimerismo.

- A concentração alvo é de 200 a 300 microgramas/L nas primeiras 3-4 semanas e então 100 a 200 microgramas/L até 3 meses (caso não haja DECH, toxicidade ou diminuição do quimerismo).
- A concentração da ciclosporina é medida em sangue total 12 horas após a última dose.
- A duração da profilaxia é de 6 meses, caso não haja DECH. Caso ocorra recidiva ou progressão da doença de base a redução da dose profilática deve ser feita mais precocemente.
- A redução da dose é iniciada a partir do terceiro mês, caso não haja sinais da DECH. Não é feita a redução na presença de DECHa ou DECHc.

### **Tacrolimo**

- A profilaxia pode ser dada tanto EV ou por via oral, dependendo da intensidade do condicionamento. Se for usada EV, a recomendação da dose inicial é a mesma utilizada nos transplantes com condicionamento mieloablativo.
- A administração é iniciada no dia que precede a infusão do enxerto (dia -1).
- A primeira dose oral é 4 vezes a dose endovenosa, administrada em duas doses diárias (0,06 mg/kg 12/12h).
- A dose é ajustada de acordo com a concentração no sangue total ou toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia, problemas neurológicos).
- A concentração alvo do tacrolimo é de 5-15 ng/mL até 3 meses, se não houver DECH ou toxicidade.

- A duração da profilaxia é de 6 meses, caso não haja DECH. Caso ocorra recidiva ou progressão da doença de base a redução da dose profilática deve ser feita mais precocemente.
- A redução da dose é iniciada a partir do terceiro mês, caso não haja sinais da DECH. Não é feita a redução na presença de DECHa ou DECHc.

### **Micofenolato de mofetila/ Micofenolato de sódio**

- A dose de micofenolato de mofetila é de 30-45 mg/kg/dia, via oral, dividida em 2 doses. A eficácia e a segurança são similares entre as doses de 1.000 mg, 2 vezes ao dia, de micofenolato de mofetila e de 720 mg, 2 vezes ao dia, de micofenolato de sódio.
- A administração é iniciada no dia +1.
- A dose ser adaptada de acordo com a toxicidade.
- A duração da profilaxia com o ácido micofenólico é de um mês nos transplantes aparentados, 3 meses nos não aparentados ou com incompatibilidades.
- Em caso de recidiva ou progressão a redução da dose profilática deve ser feita mais precocemente.

### **Globulina antitimocítica (ATG) (coelho)**

- ATG ou Timoglobulina;
- A dose total de ATG é de 30 mg/kg e da Timoglobulina de 6-7.5 mg/kg.
- A globulina antitimocítica é administrada antes da infusão do enxerto.

### **Recomendação para a profilaxia DECH: sangue de cordão umbilical<sup>3</sup>**

- A profilaxia recomendada é ciclosporina/tacrolimo associada ao ácido micofenólico, com dose e duração como descrita acima para os transplantes com condicionamento de intensidade reduzida ou não mieloablativo. Nível de Evidência 1A.
- Na pediatria, nos transplantes não aparentados, a dose recomendada de micofenolato de mofetila é de 15 mg/kg/dose 8/8 horas, no máximo 1 g VO 8/8 horas. O micofenolato de mofetila é iniciado no D-3 e administrado até D+30 ou 7 dias após a pega, o que for mais tardio.

### **Recomendação para a profilaxia DECH: TCTH haploidênticos<sup>53,54</sup>**

#### **Ciclofosfamida**

- 50 mg/kg por dia, intravenoso em 2 horas, nos dias 3 e 4 pós transplante (primeira dose entre 60 e 72 horas após a infusão das células-tronco hematopoiéticas) associada ciclosporina/tacrolimo e ácido micofenólico. Nível de Evidência – 2B;
- Hidratação vigorosa pré-ciclofosfamida até 24 horas após e mesna devem ser administrados para a prevenção de cistite hemorrágica. A dose de mesna é de 100-160% da dose de ciclofosfamida, em infusão contínua por 24 horas ou dividida pré-ciclofosfamida, 4, 8 e 12 horas após.
- Evitar medicamentos imunossupressores entre a infusão da célula tronco e o término da ciclofosfamida pós transplante (dia 1 ao dia +5) – pode comprometer a eficácia da ciclofosfamida<sup>96,97</sup>.



- Não utilizar dexametasona para náusea ou vômitos<sup>96,97</sup>.
- Não utilizar hidrocortisona para febre (comum devido a aloreatividade durante este período)<sup>96,97</sup>.
- Não iniciar a profilaxia da DECH (tacrolimo/ciclosporina, micofenolato de mofetila/ micofenolato de sódio) até o dia +5<sup>96,97</sup>.

### **Ciclosporina**

- Dose inicial de ciclosporina 3 mg/kg/dia EV no dia +5. A ciclosporina pode ser realizada em infusão contínua principalmente em protocolos pediátricos. A dose oral é de 12 mg/kg/dia;
- A dose é ajustada de acordo com a concentração no sangue total ou toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia, problemas neurológicos);
- A concentração alvo da ciclosporina é de 200 a 300 microgramas/L durante as primeiras 3 - 4 semanas, e de 100 a 200 microgramas/L após, se não houver DECH ou toxicidade
- A concentração da ciclosporina é medida em sangue total 12 horas após a última dose
- Início da retirada da ciclosporina no dia +180, na ausência da DECH.

## **Tacrolimo**

- Dose inicial de 0,03 mg/kg/dia em infusão endovenosa contínua em 24h;
- A administração é iniciada no dia +5;
- A administração é mudada para via oral quando possível;
- A primeira dose oral é 4 vezes a dose endovenosa, administrada em duas doses diárias (0,06 mg/kg 12/12h);
- A dose é ajustada de acordo com a concentração no sangue total ou toxicidade (insuficiência renal, microangiopatia, problemas neurológicos);
- A concentração alvo do tacrolimo é de 5-15 ng/mL, se não houver DECH ou toxicidade;
- Início da retirada no dia + 180, na ausência da DECH.

## **Micofenolato de mofetila/ Micofenolato de sódio**

- A dose de micofenolato de mofetila é de 45 mg/kg/dia, via oral, ou endovenosa, dividida em 3 doses. A eficácia e a segurança são similares para doses de 1.000 mg, 2 vezes ao dia, de micofenolato de mofetila e de 720 mg, 2 vezes ao dia, de micofenolato de sódio. A dose máxima preconizada é de 1 g 8/8 horas;
- A administração é iniciada no dia +5 e retirada no dia + 35;
- A dose ser adaptada de acordo com a toxicidade.

Nome	Dose	Nível Sérico	Toxicidade
Ciclosporina	MA: 3mg/Kg EV em duas doses diárias. Dose oral é o dobro da EV em duas doses diárias  NMA: 12/mg/Kg VO	200 a 300 ng/ml durante as primeiras 3 - 4 semanas; 100 a 200 ng/ml até 3 meses após o transplante  Nível sérico recomendado em Pediatria para medula óssea de doador HLA idêntico e doenças malignas 80-130 ng/ml	Renal: aumento da Cr, diminuição do magnésio TGI:náusea, vômitos, aumento da bilirrubina sérica ou transaminases, pancreatite Neurológico: tremor, parestesias, alterações visuais, cefaleia, convulsões, ansiedade, desorientação, depressão Vascular: hipertensão, síndrome hemolítica-urêmica, tromboembolismo Outras: hiperglicemia, hipertricose, rash, hipertrofia gengival, ginecomastia
Tacrolimo	0,03 mg/Kg EV contínuo em 24h 0,06 mg/Kg VO 12/12h	5-15 ng/ml	Semelhante à ciclosporina
Metotrexato	Dia +1: 15 mg/m <sup>2</sup> Dia +3, +6, +11: 10 mg /m <sup>2</sup> Doses recomendadas em Pediatria com medula óssea de doador HLA idêntico e doenças malignas são de 0 a 5 mg/m <sup>2</sup> , omitindo sempre a dose no Dia +11	A dose do dia +11 deve ser omitida ou reduzida, caso haja qualquer toxicidade ≥ a grau II TGI; Dose reduzida em pacientes com hiperbilirrubinemia, mucosite grave ou insuficiência renal; ascite e derrame pleural facilita o acúmulo de altos níveis de metotrexato com eliminação prolongada e toxicidade tardia grave, principalmente na presença de comprometimento da função renal	
Micofenolato mofetila	de 30-45mg/kg dividido em 2 ou 3 doses, crianças, cordão e haploidêntico 15 mg/kg/dose 8/8 horas, dose máxima 1 g 8/8 horas		GI: vômitos e diarreia Hematológica: neutropenia, anemia
Micofenolato sódio	de 720 mg, 2 vezes ao dia, é semelhante a 1.000 mg, 2		Os efeitos adversos são similares aos do micofenolato de mofetila, porém com menos efeitos adversos gastrointestinais

Nome	Dose	Nível Sérico	Toxicidade
	vezes ao dia, de micofenolato de mofetila		
Globulina Antitimocítica	Dose total de 6-7,5 mg/kg, antes da infusão do enxerto		Febre, calafrios, hipotensão, taquicardia, vômitos, dispneia e doença do soro. Pré medicar com corticóide, anti-histamínico e antipiréticos. Administração lenta em 6 a 12 horas com filtro 0,22micron. Arredondar dose para apresentação - frascos 25 mg.
Sirolimo	Dose de ataque de 12 mg VO, seguida de dose diária de 4 mg VO	5-10 ng/ml	Hematológica: neutropenia, plaquetopenia Metabólica: hiperlipidemia Vascular: síndrome hemolítica-urêmica; síndrome da obstrução sinusoidal hepática
Ciclofosfamida	50 mg/kg por dia nos dias +3 e +4 pós transplante acompanhado de hiper-hidratação vigorosa e MESNA		Cistite hemorrágica, cardiomiopatia, mucosite, diarreia

## Referências

1. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1986;67(4):1172–1175.
2. Ruutu T, van Biezen A, Hertenstein B, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2012;47(11):1459–1464.
3. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transpl.* 2014;49(2):168–173.
4. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med.* 1989;321(25):1725–1738.

5. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today*. 1992;13(4):136–142.
6. Hooks MA. Tacrolimus, a new immunosuppressant--a review of the literature. *Ann Pharmacother*. 1994;28(4):501–511.
7. Peters C, Minkov M, Gadner H, et al. Statement of current majority practices in graft-versus-host disease prophylaxis and treatment in children. *Bone Marrow Transpl*. 2000;26(4):405–411.
8. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(11):1265–1274.
9. Pulsipher MA, Langholz B, Wall DA, et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood*. 2014;123(13):2017–2025.
10. Ringden O, Klaesson S, Sundberg B, et al. Decreased incidence of graft-versus-host disease and improved survival with methotrexate combined with cyclosporin compared with monotherapy in recipients of bone marrow from donors other than HLA identical siblings. *Bone Marrow Transpl*. 1992;9(1):19–25.
11. Mrcic M, Labar B, Bogdanic V, et al. Combination of cyclosporin and methotrexate for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transpl*. 1990;6(2):137–141.

12. Gluckman E, Horowitz MM, Champlin RE, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. *Blood*. 1992;79(1):269–275.
13. Storb R, Deeg HJ, Farewell V, et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood*. 1986;68(1):119–125.
14. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, 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;314(12):729–735.
15. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Marrow transplantation for leukemia and aplastic anemia: two controlled trials of a combination of methotrexate and cyclosporine v cyclosporine alone or methotrexate alone for prophylaxis of acute graft-v-host disease. *Transplant. Proc*. 1987;19(1 Pt 3):2608–13.
16. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood*. 1989;73(6):1729–1734.
17. Essell JH, Thompson JM, Harman GS, et al. Marked increase in veno-occlusive disease of the liver associated with methotrexate use for graft-versus-host disease prophylaxis in patients receiving busulfan/cyclophosphamide. *Blood*. 1992;79(10):2784–2788.
18. Nash RA, Pineiro LA, Storb R, et al. FK506 in combination with methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease after marrow transplantation from

- matched unrelated donors. *Blood*. 1996;88(9):3634–3641.
19. Przepiorka D, Ippoliti C, Khouri I, et al. Tacrolimus and minidose methotrexate for prevention of acute graft-versus-host disease after matched unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 1996;88(11):4383–4389.
  20. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka 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;92(7):2303–2314.
  21. Nash RA, Antin JH, Karanes C, 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;96(6):2062–8.
  22. Inamoto Y, Flowers ME, Appelbaum FR, et al. A retrospective comparison of tacrolimus versus cyclosporine with methotrexate for immunosuppression after allogeneic hematopoietic cell transplantation with mobilized blood cells. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2011;17(7):1088–1092.
  23. Sakai R, Taguri M, Oshima K, et al. A comparison of tacrolimus and cyclosporine combined with methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis, stratified by stem cell source: a retrospective nationwide survey. *Int. J. Hematol*. 2016;103(3):322–33.
  24. Khoury HJ, Wang T, Hemmer MT, et al. Improved survival after acute graft-versus-host disease diagnosis in the modern era. *Haematologica*. 2017;102(5):958–966.

25. Cutler C, Stevenson K, Kim HT, et al. Sirolimus is associated with veno-occlusive disease of the liver after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2008;112(12):4425–4431.
26. Rodriguez R, Nakamura R, Palmer JM, 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;115(5):1098–1105.
27. Antin JH, Kim HT, Cutler C, et al. Sirolimus, tacrolimus, and low-dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched related donor or unrelated donor transplantation. *Blood*. 2003;102(5):1601–1605.
28. Cutler C, Kim HT, Hochberg E, et al. Sirolimus and tacrolimus without methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis after matched related donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2004;10(5):328–336.
29. Cutler C, Li S, Ho VT, et al. Extended follow-up of methotrexate-free immunosuppression using sirolimus and tacrolimus in related and unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109(7):3108–3114.
30. Cutler C, Logan B, Nakamura R, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood*. 2014;124(8):1372–1377.
31. Benito AI, Furlong T, Martin PJ, et al. Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2001;72(12):1924–1929.
32. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, 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 Transpl.* 2004;34(7):621–625.
33. Perkins J, Field T, Kim J, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2010;16(7):937–947.
  34. Johnston L, Florek M, Armstrong R, et al. Sirolimus and mycophenolate mofetil as GVHD prophylaxis in myeloablative, matched-related donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2012;47(4):581–588.
  35. Bejanyan N, Rogosheske J, DeFor TE, et al. Sirolimus and Mycophenolate Mofetil as Calcineurin Inhibitor–Free Graft-versus-Host Disease Prophylaxis for Reduced-Intensity Conditioning Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016;22(11):2025–2030.
  36. Miyamoto T, Takashima S, Kato K, et al. Comparison of cyclosporine and tacrolimus combined with mycophenolate mofetil in prophylaxis for graft-versus-host disease after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Int. J. Hematol.* 2017;105(1):92–99.
  37. Hamad N, Shanavas M, Michelis F V, et al. Mycophenolate-based graft versus host disease prophylaxis is not inferior to methotrexate in myeloablative-related donor stem cell transplantation. *Am. J. Hematol.* 2015;90(5):392–9.
  38. Nash RA, Johnston L, Parker P, et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2005;11(7):495–505.

39. Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD010280.
40. Hamilton BK, Rybicki L, Dean R, et al. Cyclosporine in combination with mycophenolate mofetil versus methotrexate for graft versus host disease prevention in myeloablative HLA-identical sibling donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am. J. Hematol.* 2015;90(2):144–8.
41. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood.* 2011;118(2):282–288.
42. Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(1):43–53.
43. Arai Y, Jo T, Matsui H, Kondo T, Takaori-Kondo A. Efficacy of antithymocyte globulin for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Leuk. Lymphoma.* 2017;58(8):1840–1848.
44. Theurich S, Fischmann H, Shimabukuro-Vornhagen A, 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;9:CD009159.
45. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO).

- Blood*. 2001;98(10):2942–2947.
46. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, 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;10(9):855–864.
  47. Socie G, Schmoor C, Bethge WA, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood*. 2011;117(23):6375–6382.
  48. Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet. Oncol*. 2016;17(2):164–73.
  49. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2003;9(4):215–233.
  50. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematol. Am Soc Hematol Educ Progr*. 2008;134–141.
  51. Bhatia S, Ramsay NK, Steinbuch M, et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood*. 1996;87(9):3633–3639.
  52. Rubio MT, Labopin M, Blaise D, et al. The impact of graft-versus-host disease prophylaxis in reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplant in acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*.

- 2015;100(5):683–689.
53. O'Donnell P V, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2002;8(7):377–386.
  54. Luznik L, O'Donnell P V, Symons HJ, et al. HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008;14(6):641–650.
  55. Kasamon YL, Bolaños-Meade J, Prince GT, et al. Outcomes of Nonmyeloablative HLA-Haploidentical Blood or Marrow Transplantation With High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide in Older Adults. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(28):3152–61.
  56. Luznik L, Bolanos-Meade J, Zahurak M, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood.* 2010;115(16):3224–3230.
  57. Kanakry CG, O'Donnell P V, Furlong T, et al. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3497–3505.
  58. Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell P V, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood.* 2016;127(11):1502–8.

59. Jacoby E, Chen A, Loeb DM, et al. Single-Agent Post-Transplantation Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis after Human Leukocyte Antigen-Matched Related Bone Marrow Transplantation for Pediatric and Young Adult Patients with Hematologic Malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016;22(1):112–8.
60. Kanakry CG, Tsai HL, Bolanos-Meade J, et al. Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. *Blood.* 2014;124(25):3817–3827.
61. Lowsky R, Takahashi T, Liu YP, et al. Protective conditioning for acute graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(13):1321–31.
62. Kohrt HE, Turnbull BB, Heydari K, et al. TLI and ATG conditioning with low risk of graft-versus-host disease retains antitumor reactions after allogeneic hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *Blood.* 2009;114(5):1099–109.
63. Messina G, Giaccone L, Festuccia M, et al. Multicenter experience using total lymphoid irradiation and antithymocyte globulin as conditioning for allografting in hematological malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012;18(10):1600–7.
64. Baron F, Zachée P, Maertens J, et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation following fludarabine plus 2 Gy TBI or ATG plus 8 Gy TLI: a phase II randomized study from the Belgian Hematological Society. *J. Hematol. Oncol.* 2015;8(1):4.
65. Kennedy GA, Varelias A, Vuckovic S, et al. Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic

- stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *Lancet. Oncol.* 2014;15(13):1451–9.
66. Choi SW, Braun T, Chang L, et al. Vorinostat plus tacrolimus and mycophenolate to prevent graft-versus-host disease after related-donor reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *Lancet. Oncol.* 2014;15(1):87–95.
  67. Willemze R, Richel DJ, Falkenburg JH, et al. In vivo use of Campath-1G to prevent graft-versus-host disease and graft rejection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992;9(4):255–61.
  68. Hale G, Waldmann H. Control of graft-versus-host disease and graft rejection by T cell depletion of donor and recipient with Campath-1 antibodies. Results of matched sibling transplants for malignant diseases. *Bone Marrow Transplant.* 1994;13(5):597–611.
  69. Hale G, Zhang MJ, Bunjes D, et al. Improving the outcome of bone marrow transplantation by using CD52 monoclonal antibodies to prevent graft-versus-host disease and graft rejection. *Blood.* 1998;92(12):4581–90.
  70. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood.* 2000;96(7):2419–25.
  71. Siegal D, Xu W, Sutherland R, et al. Graft-versus-host disease following marrow transplantation for aplastic anemia: different impact of two GVHD prevention strategies. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(1):51–56.
  72. Mead AJ, Thomson KJ, Morris EC, et al. HLA-mismatched unrelated donors are a viable alternate graft source for allogeneic transplantation following

- alemtuzumab-based reduced-intensity conditioning. *Blood*. 2010;115(25):5147–5153.
73. Chakraverty R, Orti G, Roughton M, et al. Impact of in vivo alemtuzumab dose before reduced intensity conditioning and HLA-identical sibling stem cell transplantation: pharmacokinetics, GVHD, and immune reconstitution. *Blood*. 2010;116(16):3080–3088.
74. Beelen DW, Elmaagacli A, Müller KD, Hirche H, Schaefer UW. Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and ciprofloxacin or ciprofloxacin alone on the development of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation in patients with hematologic malignancies: final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial. *Blood*. 1999;93(10):3267–75.
75. Jenq RR, Ubeda C, Taur Y, et al. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *J. Exp. Med*. 2012;209(5):903–11.
76. Taur Y, Jenq RR, Perales M-A, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;124(7):1174–82.
77. Holler E, Butzhammer P, Schmid K, et al. Metagenomic Analysis of the Stool Microbiome in Patients Receiving Allogeneic Stem Cell Transplantation: Loss of Diversity Is Associated with Use of Systemic Antibiotics and More Pronounced in Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2014;20(5):640–645.
78. Peled JU, Hanash AM, Jenq RR. Role of the intestinal mucosa in acute

- gastrointestinal GVHD. *Blood*. 2016;128(20):2395–2402.
79. Staffas A, Burgos da Silva M, van den Brink MRM. The intestinal microbiota in allogeneic hematopoietic cell transplant and graft-versus-host disease. *Blood*. 2017;129(8):927–933.
  80. Ramsay NK, Kersey JH, Robison LL, et al. A randomized study of the prevention of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1982;306(7):392–397.
  81. Forman SJ, Blume KG, Krance RA, et al. A prospective randomized study of acute graft-v-host disease in 107 patients with leukemia: methotrexate/prednisone v cyclosporine A/prednisone. *Transpl. Proc*. 1987;19(1 Pt 3):2605–2607.
  82. Chao NJ, Schmidt GM, Niland JC, et al. Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1993;329(17):1225–1230.
  83. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood*. 1991;77(8):1821–1828.
  84. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood*. 1987;70(5):1382–1388.
  85. Quellmann S, Schwarzer G, Hubel K, Engert A, Bohlius J. Corticosteroids in the prevention of graft-vs-host disease after allogeneic myeloablative stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2008;22(9):1801–1803.
  86. Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2005;105(11):4200–4206.



87. Pavletic SZ, Carter SL, Kernan NA, et al. Influence of T-cell depletion on chronic graft-versus-host disease: results of a multicenter randomized trial in unrelated marrow donor transplantation. *Blood*. 2005;106(9):3308–3313.
88. Fraser CJ, Scott Baker K. The management and outcome of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2007;138(2):131–145.
89. Chao NJ, Parker PM, Niland JC, et al. Paradoxical effect of thalidomide prophylaxis on chronic graft-vs.-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 1996;2(2):86–92.
90. Witherspoon RP, Sullivan KM, Lum LG, et al. Use of thymic grafts or thymic factors to augment immunologic recovery after bone marrow transplantation: brief report with 2 to 12 years' follow-up. *Bone Marrow Transpl*. 1988;3(5):425–435.
91. Deeg HJ, Lin D, Leisenring W, et al. Cyclosporine or cyclosporine plus methylprednisolone for prophylaxis of graft-versus-host disease: a prospective, randomized trial. *Blood*. 1997;89(10):3880–3887.
92. Deeg HJ, Flowers ME, Leisenring W, et al. Cyclosporine (CSP) or CSP plus methylprednisolone for graft-versus-host disease prophylaxis in patients with high-risk lymphohemopoietic malignancies: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood*. 2000;96(3):1194–1195.
93. Kansu E, Gooley T, Flowers ME, et al. Administration of cyclosporine for 24 months compared with 6 months for prevention of chronic graft-versus-host disease: a prospective randomized clinical trial. *Blood*. 2001;98(13):3868–3870.
94. Cutler C, Kim HT, Bindra B, et al. Rituximab prophylaxis prevents corticosteroid-requiring chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell

transplantation: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2013;122(8):1510–1517.

95. Arai S, Sahaf B, Narasimhan B, et al. Prophylactic rituximab after allogeneic transplantation decreases B-cell alloimmunity with low chronic GVHD incidence. *Blood*. 2012;119(25):6145–6154.
96. Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transpl*. 2014;49(8):999–1008.
97. Nomoto K, Eto M, Yanaga K, et al. Interference with cyclophosphamide-induced skin allograft tolerance by cyclosporin A. *J Immunol*. 1992;149(8):2668–2674.