Farmacia HOSPITALARIA
ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

ORIGINALES

Etanercept en la enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a corticoides

Silvia González Munguía[1], Moisés Pérez León[1], Marta Piñero González[1], Marina Magnolia Díaz Pestano[1], Rafael Molero Gómez[1] y Hugo Daniel Luzardo Henríquez[2]

[1]Servicio de Farmacia Hospitalaria. [2]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. España.

Resumen

Objetivo: Describir el uso y la efectividad de etanercept como terapia en la enfermedad de injerto contra huésped refractaria a corticoides tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Método: Se seleccionaron los pacientes en los que se utilizó etanercept fuera de indicación para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped y se revisaron retrospectivamente sus historias clínicas para evaluar la respuesta al tratamiento.

Resultados: De un total fueron cinco pacientes tratados cuatro presentaban enfermedad con afectación digestiva y otro con manifestación pulmonar y hepática. En el 80% de los casos se alcanzó alguna respuesta clínica: 60% respuesta parcial y 20% respuesta completa.

En cuatro pacientes se utilizo etanecept 25mg dos veces por semana con duración variable, obteniendo una respuesta nula en uno (3 semanas), parcial en dos (4 y 8 semanas) y total en otro (8 semanas). Sólo en un caso se usó etanercept 50mg dos veces en semana durante 5 semanas con respuesta parcial.

Conclusiones: Los resultados obtenidos de respuesta clínica son coherentes con los publicados previamente y vienen a incrementar la escasa bibliografía sobre la utilidad de etanercept en el tratamiento en la enfermedad de injerto contra huésped aguda y refractaria a corticoides. Dadas las limitaciones del diseño y el reducido número de pacientes, estudios controlados deberán evaluar en el futuro la eficacia y la seguridad de etanercept en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE
Etanercept; Injerto contra huésped; Refractaria; Corticoides; Trasplante; Hematopoyético

Etanercept on steroid-refractary acute graft-versus-host disease

Abstract

Objetive: To describe etanercept use and effectiveness on steroid-refractary acute graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation.

Method: Patients treated with etanercept as off label use for steroid-refractary acute graft-versus-host disease were selected and each patient's medical history was reviewed to assess the clinical response.

Results: The study included five patients: four presented with digestive manifestations and one presented pulmonary and liver manifestations. 80% of patients showed a clinical response: 60% a partial response and 20% a total response.

In four cases etanercept 25mg was administered twice a week with variable duration of treatment, achieving no response in 1 case (3 weeks), partial response in two 2 cases (4 weeks and 8 weeks) and a complete response in 1 case (8 week period). Only one case was treated with etanercept 50mg administered twice a week for 5 weeks with a partial treatment response.

Conclusions: The clinical response rate is consistent with the previously published data. This updates the scarce bibliographic information about etanecept use in steroid-refractary acute graft-versus-host disease. Due to clinical design limitations and the small patient population, future clinical studies should be conducted to assess the efficacy and security of etanercept in these patients.

KEYWORDS
Etanercept; Graft-versus-host; Steroid-refractary; Hematopoietic cell; Transplantation

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:147-151

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: silviaglezmunguia@hotmail.com (Silvia González Munguía).

Recibido el 26 de agosto de 2014; aceptado el 29 de marzo de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8000

Introducción

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es la terapia de elección para muchas enfermedades hematológicas malignas tanto en primera línea como en posteriores. La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) constituye la principal complicación del TAPH y presenta una elevada morbi-mortalidad, registrándose datos de mortalidad que oscilan entre el 40 y el 60%[1].

Históricamente se ha clasificado la EICH en función del tiempo de inicio post-trasplante en forma aguda (EICHa), dentro de los primeros 100 días post-trasplante, y en forma crónica (EICHc), a partir del día 100[1]. Sin embargo, hoy en día se acepta que las características clínicas de la EICH crónica pueden también observarse dentro de los primeros 100 días post-trasplante y que la clínica de la EICH aguda y crónica pueden coexistir en formas mixtas, lo que ha llevado a la aparición de nuevas definiciones en las que el diagnóstico se centra principalmente en los síntomas, en detrimento del inicio de los mismos[2].

La incidencia de las dos principales presentaciones es variable, para EICH aguda se estiman rangos de 10-80% aproximándose al límite superior a medida que el paciente presenta más factores de riesgo (ver tabla 1), mientras que por otro lado, se ha observado una incidencia de EICH crónica del 30-70%, constituyendo la primera causa de muerte en los pacientes que sobreviven al trasplante[3].

El mecanismo fisiopatológico de la EICH se fundamenta en la activación de los linfocitos T del donante contra los antígenos del receptor, lo que desemboca en una desregulación de las citoquinas proinflamatorias, como las interleucinas (IL) IL-1, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). Estos amplifican la activación de los linfocitos T y provocan daño tisular y orgánico en el receptor. Las formas más comunes de presentación son: cutánea, gastrointestinal y hepática[3].

Dada la fisiopatología, el tratamiento de primera línea consiste en la inmunosupresión con corticoides y ciclosporina con el objetivo de atenuar la cascada proinflamatoria y la amplificación de linfocitos T activados[3,4]. Sin embargo, hasta el 50% de los pacientes presentan una EICH refractaria a corticoides, definida como una progresión tras tres días de tratamiento, una falta de mejoría tras 7 días de tratamiento o una respuesta incompleta tras 14 días de tratamiento continuado con corticoides[5].

Tabla 1. *Factores de riesgo de EICH en TAPH*

HLA no idéntico
Edad avanzada
Multiparidad del donante
Deterioro del estado basal
Infección por citomegalovirus
Donante femenino para receptor masculino
Donante no relacionado
Régimen de acondicionamiento
Fuente de progenitores hematopoyéticos
Profilaxis de EICH post-trasplante
Quimerismo completo

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos; EICH: Enfermedad injerto contra huésped; TAPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Adaptado de Sung et al[1]

En este punto se plantean diferentes alternativas en segunda línea basadas en el uso de fármacos inmunosupresores, entre los que se encuentran los fármacos que bloquean la acción del TNF-α (anti-TNFα) como el etanercept[6]. De la bibliografía acerca del uso previo de etanercept en EICH se ha obtenido información discreta sobre seguridad y eficacia, mostrando tasas de respuesta de hasta un 46%[3,4,7] con escasos efectos adversos relacionados. Datos obtenidos de modelos animales[8] y de estudios en humanos[9-11] han demostrado una asociación entre niveles elevados de TNFα en el tubo digestivo y las manifestaciones gastrointestinales de la EICH. Es por ello que el uso fuera de indicación de etanercept en el tratamiento de la EICHa en segunda línea se considere una opción terapéutica, especialmente en los cuadros clínicos con sintomatología digestiva asociada.

Objetivos

Describir el uso y la efectividad de etanercept como terapia en la EICH refractaria a corticoides tras el TAPH.

Método

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo sobre el uso de etanercept en el tratamiento de la EICHa refractaria a corticoides en un hospital de tercer nivel. El estudio se desarrolló en 2014, tras la aprobación por el comité ético de investigación clínica del centro, y se incluyó los pacientes que iniciaron el uso etanercept en dicha indicación entre enero de 2012 y enero 2014.

De la base de datos informatizada del Servicio de Farmacia fueron seleccionados los pacientes con etanercept para el tratamiento de la EICHa que habían iniciado el tratamiento y se les solicitó consentimiento informado por escrito para la inclusión en el estudio.

Para la revisión de las historias clínicas se elaboró una hoja de recogida de datos que incluyó los siguientes ítems: sexo, edad, enfermedad de base, quimioterapia previa, régimen de acondicionamiento, histocompatibilidad con el donante, fuente de células madre, profilaxis y tratamiento inicial de la EICH, manifestación y gravedad de la EICH, corticoides concomitantes y porcentaje de reducción de dosis, efectos secundarios registrados y respuesta al tratamiento con etanercept.

Se definió como refractaria la EICH que presenta progresión o no mejoría tras al menos 6 días consecutivos de tratamiento con corticoides[4]. La clasificación de gravedad de la EICH se realizó según los criterios de Glucks-

berg modificados[12,13] que establecen para cada órgano afectado (piel, hígado, sistema gastrointestinal) cinco niveles de gravedad, desde cero o sin afectación hasta cuatro o afectación máxima.

La respuesta completa fue definida como la resolución total de todas las manifestaciones de la EICH en los órganos afectados en las 8 semanas de tratamiento con etanercept. Respuesta parcial se consideró una mejora superior al 50% en al menos un órgano implicado y sin deterioro de los demás y, por último, la progresión fue definida como el empeoramiento de los síntomas o la afectación de un nuevo órgano, así como la necesidad de un nuevo tratamiento concomitante al etanercept[4].

Resultados

Se encontró un total de cinco pacientes en los que se utilizó etanercept como segunda línea de tratamiento de la EICHa tras el fracaso de corticoides. Las características basales de los mismos se detallan en la tabla 2.

Paciente 1

Diagnosticado de linfoma no Hodgkin de alto grado tipo Burkitt se realizó un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TPHSP-alogénico) de su hermana con HLA compatible. Como régimen de acondicionamiento se utilizó ciclofosfamida 60 mg/kg durante dos días e irradiación corporal total (ICT) a 2,25 Gy dos veces al día durante tres días. Para la profilaxis de la EICH se empleó ciclosporina 3 mg/kg/día iv en dos dosis más metotrexato 15 mg/m^2 el día +1 y 10 mg/m^2 los días +3, +6 y +11. En el post-trasplante, el paciente debuta con una EICH hepática y manifestaciones pulmonares posiblemente relacionadas con la EICH aunque no se pudo descartar un síndrome de neumonía idiopática. Se inicia tratamiento con metilprednisolona 2 mg/kg en dos dosis y se continúa la ciclosporina en dosis descendente. Tras 20 días de tratamiento se objetiva la progresión del cuadro, por lo que se inicia terapia de segunda línea con etanercept 50 mg dos veces en semana durante 4 semanas, permitiendo disminuir un 30% la dosis inicial de corticoides. Por tanto, la respuesta a etanercept fue clasificada como respuesta parcial. Finalmente al paciente se le diagnostica de neumonía y a pesar del tratamiento instaurado entra en fallo multiorgánico siendo exitus.

Tabla 2. *Características de los pacientes*

Numero de pacientes	5
Edad media (años)	53 (37-67)
Diagnóstico	
Enfermedad de Hodgkin	1
Linfoma no Hodgkin	2
Leucemia mieloide crónica	1
Síndrome mielodisplásico	1
Tipo de donante	
HLA compatible	5
HLA no compatible	-
Fuente de progenitores hematopoyéticos	
Médula ósea	-
Sangre periférica	5
Régimen de acondicionamiento	
Intensidad reducida	3
Mieloablativo	2
Profilaxis de EICH	
Ciclosporina + Metotrexato	2
Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo	3

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos; EICH: Enfermedad injerto contra huésped.

Paciente 2

Paciente diagnosticado de un linfoma de Hodgkin clásico estadio II. Tras cuatro líneas de tratamiento fallidas se decide realizar TPHSP-alogénico de su hermano HLA compatible, usando un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida basado en fludarabina 30 mg/m^2 cinco días seguido de melfalán 70 mg/m^2 dos días. Como profilaxis de la EICH recibió ciclosporina a 1mg/kg/d y 2 mg/kg/d a partir del día -1 en dos dosis junto con micofenolato de mofetilo 15-20 mg/kg cada doce horas ajustado según niveles plasmáticos. El paciente debuta con una EICHa digestiva grado III-IV, por lo que se inicia tratamiento con metilprednisolona a 2 mg/kg junto con beclometasona 5 mg/d y budesonida 3 mg/d orales, concomitantes con la ciclosporina en dosis descendente. Con este régimen se obtiene una remisión parcial tras 42 días de tratamiento, por lo que se decide iniciar tratamiento complementario con etanercept 25 mg 2 veces en semana e iniciar pauta descendente de corticoides, ciclosporina y micofenolato. Tras siete días el paciente queda con etanercept exclusivamente durante ocho semanas tras los que se objetivó la remisión de los episodios diarreicos y la resolución total del cuadro con el alta del paciente.

Paciente 3

Diagnosticado de leucemia mieloide aguda mielomonocítica que evoluciona a crónica. Se decide realizar un TPHSP-alogénico de una hermana con HLA compatible, con un acondicionamiento de intensidad reducida basado en fludarabina 30 mg/m^2 y citarabina 1000 mg/m^2 durante 5 días, junto con idarrubicina 12 mg/m^2 días 1, 3 y 5 y melfalán 70 mg/m^2 los días 9 y 10. Como profilaxis de la EICH se optó por usar ciclosporina 1 mg/kg/d y 2 mg/kg/d a partir del día -1 en dos dosis más micofenolato de mofetilo 15-20 mg/kg cada doce horas ajustado según niveles. El paciente debuta con una EICHa digestiva grado III-IV e inicia tratamiento con metilprednisolona 1-2 mg/kg, beclometasona 5 mg/día y budesonida 9 mg/d vía oral y ciclosporina 2 mg/kg. Ante la falta de

respuesta se decide iniciar tratamiento con etanercept 25 mg dos veces en semana, siendo suspendido a la tercera semana por mala respuesta. Finalmente el paciente es dado de alta del servicio con cuidados paliativos.

Paciente 4

Paciente diagnosticado de linfoma no Hodgkin folicular con afectación medular al que se realiza un TPHSP-alogénico de hermano histocompatible, con un acondicionamiento de intensidad reducida con fludarabina y melfalán en pauta idéntica al paciente 2. Como profilaxis para la EICH se inicia ciclosporina 1 mg/kg desde el día -8 hasta el día -3 y a continuación a 2 mg/kg además de micofenolato de mofetilo 1g/8h. A pesar de la profilaxis, el paciente debuta con una EICHa con afectación cutánea y digestiva, difícil de evaluar y sospecha también de afectación hepática. Se diagnosticó como EICHa tardía grado II-III y se instauró tratamiento con metilprednisolona a 2 mg/kg consiguiendo una estabilización clínica. Dada la ausencia de mejoría se inicia etanercept 25 mg dos veces en semana junto con budesonida 9 mg/día y beclometasona 5 mg/día vía oral. Tras cuatro semanas de tratamiento se consigue una respuesta parcial en la afectación digestiva, pero sin resolución total del cuadro diarreico. El paciente presenta un deterioro progresivo de la función hepática que evoluciona en dos semanas a un fallo multiorgánico resultante en éxitus.

Paciente 5

Paciente diagnosticado de síndrome mielodisplásico en recaída que se decide tratar con un TPHSP-alogénico de hermano HLA compatible, realizándose el acondicionamiento con busulfán i.v. 3.2 mg/kg durante cuatro días y ciclofosfamida a 60 mg/kg durante dos días. Como profilaxis para la EICH se usó ciclosporina 1,5 mg/kg/día y metotrexato a 15 mg/m^2 el día +1 y 10 mg/m^2 los días +3, +6 y +11, debutando posteriormente con una EICHa digestiva-hepática grado III. El tratamiento inicial consistió en metilprednisolona a 2mg/kg junto con beclometasona 5 mg/día y budesonida 9 mg/día orales. Ante la falta de respuesta a los 21 días, se decide iniciar etanercept 25 mg dos veces a la semana junto a tacrolimus 1mg/día y metilprednisolona 60 mg/día, a los que posteriormente se agregó budesonida 3mg/día oral. El tratamiento se mantuvo durante 8 semanas, en los que el paciente experimentó una mejoría parcial de los síntomas, aunque continuó con diarreas. Finalmente el paciente fallece sin poder descartar una EICH o una patología infecciosa.

Como resumen, cuatro de los pacientes presentaron una EICHa con manifestación digestiva (tres confirmados histológicamente), dos exclusivamente digestiva, uno digestiva-hepática y otra digestiva-cutánea. El quinto paciente presentó manifestaciones pulmonares y hepáticas. En cuatro de los pacientes se usó etanercept 25 mg dos veces en semana con duración de tratamiento variable obteniendo una respuesta nula en uno de ellos (3 semanas), parcial en dos (4 y 8 semanas) y total en otro (8 semanas). En sólo un caso se trató con etanercept 50 mg dos veces en semana durante 5 semanas alcanzando una respuesta parcial.

Discusión

En nuestro estudio, el 80% de los pacientes tratados con etanercept presentaron alguna respuesta clínica: 60% respuesta parcial y 20% respuesta completa. Estos resultados contrastan con los obtenidos por *Busca et al*[4], donde encontró alguna respuesta clínica en el 46% de los pacientes, incluyendo un 31% de respuestas completas. *Xhaard et al*[14] obtuvo una respuesta clínica para el etanercept de un 28%, sin especificar si la respuesta fue completa o parcial. En ambos estudios, como en nuestros pacientes, se combinó el uso de etanercept con otros inmunosupresores tales como: inhibidores de la calcineurina , corticoides, ciclosporina o micofenolato entre otros.

Busca et al[4] encontró que el 64% de sus pacientes con respuesta clínica a etanercept presentaban manifestación digestiva, al igual que el 75% de nuestros pacientes con mejoría. Este hecho inclina a pensar en una relación entre el éxito del tratamiento y la presentación digestiva de EICH, sin embargo el paciente con respuesta nula presentó un patrón clínico digestivo similar. Dicho fracaso, podría ser explicado por el inicio tardío del tratamiento con etanercept tras el diagnóstico (115 días), muy superior a la media de los pacientes con respuesta (27 días). Esta relación negativa entre el retraso en el inicio con etanercept y respuesta clínica ya fue apuntada por *Busca et al*[4]. En su estudio el 80% (4/5) de los pacientes que iniciaron el tratamiento con etanercept tras 30 o más días desde el diagnóstico presentaron progresión de la enfermedad.

La severidad de EICH como factor predictivo de respuesta fue señalada por *Busca et al*[4], ya que encontró que el 66% de los pacientes con grado II mostró una respuesta favorable, mientras que disminuyó hasta un 28% en los grados III-IV. Esta tendencia se reproduce en nuestra muestra donde se objetivó respuesta en un 100% del grado II-III (un paciente) y del 75% de los grados III-IV. Por el contrario, *MacMillan et al*[15] indica que el grado inicial de EICH (II vs. III/IV) no puede ser considerado un factor predictivo de respuesta completa cuando se utilizan corticoides en el tratamiento de la EICH. *Uberti et al*[16] fue reacio a establecer una relación entre grado de EICH y respuesta al tratamiento con etanercept y corticoides, por lo que la importancia clínica de esta correlación aún está por determinar.

Existen diferencias en la dosificación de etanercept con los trabajos previamente publicados[4,7] en los que se

usó etanercept 25 mg dos veces en semana durante 28 días seguido de 25 mg dosis única semanal 28 días más. En nuestro caso las dosis y duración del tratamiento mostraron gran variabilidad, complicando la comparación de resultados.

La efectividad del tratamiento con etanercept permite la disminución progresiva en la dosis de corticoides. En nuestros pacientes la disminución media de corticoides fue de un 46,8%, si bien hubo incremento temporal de dosis en un paciente, concordando con la reducción del 50% o mayor obtenida previamente por *Busca et al*[4] en todos los pacientes con respuesta.

El principal efecto adverso ya conocido del etanercept es el aumento en el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas, dado su carácter inmunosupresor, reportado en estudios previos en este uso. En nuestra muestra no se registró ningún efecto adverso atribuido directamente a su uso, si bien la aparición de infecciones podría estar enmascarada por el uso de antibióticos y antifúngicos en profilaxis primaria, al uso concomitante de corticoides y otros inmunosupresores o ser parte del curso clínico natural de la EICH. Adicionalmente la ausencia de grupo control, en nuestro estudio y en similares, limita el establecimiento de una relación entre las complicaciones infecciosas y el uso de etanercept[1,4,16].

La principal limitación de nuestro estudio, al igual que otros publicados previamente, es el pequeño tamaño muestral y la presencia de pacientes con características muy heterogéneas. Por otro lado, el uso concomitante de etanercept con otros inmunosupresores hace difícil diferenciar si la respuesta clínica se debe solamente al uso de etanercept o a la combinación con inmunosupresores.

Otra limitación es la ausencia de un diagnóstico diferencial preciso sobre un paciente en el que, hasta su exitus, se dudó entre una EICH hepático-pulmonar o una neumonía idiopática de origen desconocido, probablemente atribuible a la quimioterapia previa.

Nuestro trabajo detalla la experiencia de uso de etanercept como segunda línea en el tratamiento de la EICH aguda refractaria a corticoides, obteniendo unos resultados coherentes con publicaciones previas. Si bien las limitaciones inherentes a un estudio descriptivo y retrospectivo restringen las conclusiones derivadas del mismo, este trabajo incrementa las escasas muestras publicadas. Estudios controlados deberán evaluar en el futuro la eficacia y la seguridad del uso de etanercept en pacientes con EICH refractaria a la terapia convencional con corticoides.

Bibliografía

1. Sung AD, Chao NJ. Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment. Stem Cells Transl Med. 2013;2(1):25-32.
2. Ball LM, Egeler RM, Party EPW. Acute GvHD: pathogenesis and classification. Bone Marrow Transplant. 2008;41 Suppl 2:S58-64.
3. Garnett C, Apperley JF, Pavlů J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. Ther Adv Hematol. 2013;4(6):366-78.
4. Busca A, Locatelli F, Marmont F, Ceretto C, Falda M. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol. 2007;82(1):45-52.
5. Messina C, Faraci M, de Fazio V, Dini G, Calo MP, Calore E. Prevention and treatment of acute GvHD. Bone Marrow Transplant. 2008;41 Suppl 2:S65-70.
6. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(1):1-17.
7. Chiang KY, Abhyankar S, Bridges K, Godder K, Henslee-Downey JP. Recombinant human tumor necrosis factor receptor fusion protein as complementary treatment for chronic graft-versus-host disease. Transplantation. 2002;73(4):665-7.
8. Piguet PF, Grau GE, Allet B, Vassalli P. Tumor necrosis factor/cachectin is an effector of skin and gut lesions of the acute phase of graft-vs.-host disease. J Exp Med. 1987;166(5):1280-9.
9. Remberger M, Ringden O, Markling L. TNF alpha levels are increased during bone marrow transplantation conditioning in patients who develop acute GVHD. Bone Marrow Transplant. 1995;15(1):99-104.
10. Holler E, Kolb HJ, Möller A, Kempeni J, Liesenfeld S, Pechumer H, et al. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha precede major complications of bone marrow transplantation. Blood. 1990;75(4):1011-6.
11. Holler E, Kolb HJ, Hintermeier-Knabe R, Mittermüller J, Thierfelder S, Kaul M, et al. Role of tumor necrosis factor alpha in acute graft-versus-host disease and complications following allogeneic bone marrow transplantation. Transplant Proc. 1993;25(1 Pt 2):1234-6.
12. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. 1974;18(4):295-304.
13. 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;15(6):825-8.
14. Xhaard A, Rocha V, Bueno B, de Latour RP, Lenglet J, Petropoulou A, et al. Steroid-refractory acute GVHD: lack of long-term improved survival using new generation anticytokine treatment. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(3):406-13.
15. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8(7):387-94.
16. Uberti JP, Ayash L, Ratanatharathorn V, Silver S, Reynolds C, Becker M, et al. Pilot trial on the use of etanercept and methylprednisolone as primary treatment for acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11(9):680-7.