

## 9. GVHD-PROPHYLAXE UND THERAPIE

**Autoren:** Prof. Dr. med. Robert Zeiser\*, Freiburg; Prof. Dr. med. Peter Dreger, Heidelberg; Prof. Dr. med. Jürgen Finke, Freiburg; Prof. Dr. med. Hildegard Greinix, Graz; Prof. Dr. med. Ernst Holler, Regensburg; Prof. Dr. med. Thomas Luft, Heidelberg; Prof. Dr. med. Stephan Mielke, Würzburg; Prof. Dr. med. Christof Scheid, Köln; Prof. Dr. med. Daniel Wolff\*, Regensburg.

Version 2, Stand November 2016

### 9.1 Akute GvHD

#### 9.1.1 Definition

Die akute Graft-versus-Host-Erkrankung ist eine systemische entzündliche Erkrankung, die nach allogener Blutstammzelltransplantation oder Knochenmarktransplantation auftritt und zur Schädigung insbesondere von Darm, Haut und Leber führt. Die aktuell gültige Definition des National Institutes of Health umfasst die klassische akute GvHD bis Tag 100, eine „late-onset“ akute GvHD (nach 100 Tagen) sowie eine persistierende und rekurrende akute GvHD.

#### 9.1.2 Epidemiologie

Die akute GvHD entsteht bei 30 - 60% der Patienten, die eine allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten und trägt zu 15-30% der Todesfälle bei [1]. Ihre Inzidenz ist bei HSZT mit einem unverwandten Spender höher als bei Verwendung eines verwandten Stammzellspenders.

#### 9.1.3. Pathophysiologie

Die akute GVHD entsteht, wenn T-Zellen des Spenders Gewebe des Empfängers als fremd erkennen und schädigen. Dies geschieht in der HLA-kompatiblen Situation (10/10 Gewebemerkmale passend) durch Erkennung von Minor Histokompatibilitätsantigenen durch die Spender T-Zellen mit dem passenden T-Zell-Rezeptor. So führte die Depletion von T-Zellen aus dem Transplantat zur Vermeidung von GvHD, war jedoch wegen der Beeinträchtigung des Graft-versus-Leukämie-Effektes mit erhöhten Rezidivraten assoziiert. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass neben T-Zellen auch Zellen des angeborenen Immunsystems eine Rolle bei der GvHD Pathophysiologie spielen [2].

#### 9.1.4. Einteilung

Die GvHD wird dabei nach Ausprägung und Anzahl der befallenen Organe in vier Schweregrade eingeteilt. Die Ermittlung des Stadiums der GvHD erfolgt aufgrund einer Einteilung nach Schweregraden für jedes einzelne Organ, die Kriterien für das jeweilige Stadium sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Schweregradbeurteilung der akuten GvHD nach Organen**

Schweregrad	Haut Klinisches Bild	Leber Bilirubin mg/dl	Darm Diarrhoe ml/Tag
1	Exanthem < 25% KO*	2 - 3	500 - 1000
2	25 - 50% KO*	3,1 - 6	1000 - 1500
3	50% der KO*	6,1 - 15	1500 - 2000
4	generalisiert. Erythrodermie oft Desquamation und Bullae	> 15	> 2000 oder schwere abdomi- nelle Schmerzen und/oder Ileus

\*Berechnung der Körperoberfläche (KO) nach 9er-Regelung Kopf 9%, je Arm 9 %, Vorder- oder Rückseite des Stammes je 18%, je Bein 18%

Nach Schweregradbeurteilung der einzelnen Organe erfolgt die Einstufung des GvHD Gesamtschweregrades.

**Tabelle 2: Gesamtschweregrad der akuten GvHD (mod. nach Glucksberg [3])**

Grad	Haut	Leber	Darm	Karnofsky (%)
0	0	0	0	100
I (leicht)	1 - 2	0	0	80
	0	0 - 1	0 - 1	
II (moderat)	0	0 - 1	1	70
	1 - 3	1	0 - 1	
	3	0	0	
III (schwer)	2 - 3	2 - 3	2 - 3	60
IV (lebensbedrohlich)	2 - 4	2 - 4	2 - 4	40 - 50

\* meist Multiorganbefall; auch GvHD des oberen Gastrointestinaltraktes

Nach Möglichkeit sollte die Diagnose einer akuten GvHD histologisch bestätigt werden.

### 9.1.5 Risikofaktoren für das Auftreten einer akuten GvHD

Multiple Risikofaktoren, die das Auftreten einer akuten GvHD wahrscheinlicher machen, sind beschrieben worden und können zu Entscheidung beitragen, wie schnell eine GvHD-Prophylaxe mit immunsuppressiver Medikation reduziert werden sollte.

**Folgende Risikofaktoren sind beschrieben:**

- Grad der HLA-Klasse I- und II-Identität zwischen Spender und Empfänger
- Geschlechts-Mismatch: weibliche Spenderin für männlichen Empfänger (T-Zellen erkennen Genprodukte des Y Chromosoms)
- weiblicher Spender mit vorangegangener Schwangerschaft
- Stammzellquelle: Blutstammzellen (PBSZ) > Knochenmark (KM) > Nabelschnurblut
- Anzahl der T-Lymphozyten im Transplantat bei HLA-mismatch Situation
- reduzierte immunsuppressive Prophylaxe: < 80 % der Zieldosis von Methotrexat (MTX) oder Abfall des Cyclosporin (CyA)-Spiegels < 200 ng/ml in den ersten Wochen nach Transplantation
- zunehmendes Alter des Empfängers und Spenders
- Ganzkörperbestrahlung
- Infektionen
- UV-Exposition

### 9.1.6 Diagnostik

#### 9.1.6.1 Darm GvHD

Typische klinische Zeichen der Darm GvHD sind profuse wässrige Diarrhoen in Verbindung mit schmerzhaften abdominellen Krämpfen (Tenesmen). Die Patienten sind durch den Flüssigkeitsverlust sowie die Translokation intestinaler Bakterien mit nachfolgender Sepsis akut gefährdet und erleiden eine Malabsorption mit konsekutivem, ausgeprägtem Gewichtsverlust. Bei ausschließlichem Befall des oberen Magen-Darm-Traktes sind Anorexie, Dyspepsie und Gewichtsverlust typisch.

Bei Verdacht auf Darm GvHD sollte eine histologische Sicherung aus dem oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt, je nach klinischer Symptomatik erfolgen. Wichtig bei V.a. GvHD des unteren Gastrointestinaltraktes ist die Untersuchung des terminalen Ileums im Rahmen der Koloskopie, da hier GvHD gehäuft zu finden ist [4]. Histologische Kriterien für das Vorliegen einer GvHD (Tabelle 3) sind Anzahl der Apoptosen, Kryptenabszesse und Epithelverlust [5].

**Tabelle 3. Histologisches Grading der akuten gastrointestinalen GvHD [5]**

Grad	Beschreibung
I	Einzelzellnekrosen und/oder Apoptosen des Kryptenepithels, fakultativ Kryptendilatation ohne Verlust von Krypten
II	Grad I mit Nekrose und Untergang vollständiger Einzelkrypten
III	Grad II mit Verlust zusammenhängender Krypten, fokale mikroskopische Mucosadefekte
IV	Diffuse mikroskopische Mucosadefekte bis zum vollständigen Epithelverlust

Differentialdiagnostisch kommen für Durchfälle und abdominelle Schmerzen nach Transplantation infektiöse Ursachen in Frage. Bakterielle Infektionen wie Salmonellen, *C. difficile*, *Campylobacter*, virale Infektionen wie Noroviren, Rotaviren, Adenoviren oder Cytomegalievirus (CMV) sollten ausgeschlossen werden, da sich diese Erkrankungen durch die zusätzliche Immunsuppression zur Therapie der GvHD verschlimmern könnten. Ebenfalls kommen differentialdiagnostisch Chemotherapie-Nebenwirkung und hochdosierte Magnesium-Gabe in Frage. Weiterhin kann eine Toxizität von Mycophenolat eine milde GvHD klinisch und teilweise auch histologisch imitieren.

#### 9.1.6.2 Haut und Schleimhaut GvHD

Das klinische Bild der Haut GvHD ist ein makulopapulöses Exanthem sowie Erythrodermie die häufig durch Juckreiz begleitet wird. Prädilektionsstellen, die intensiv untersucht werden sollten, sind lichtexponierte Hautareale wie Dékolletée, Nacken, Unterarme und Gesicht. Bei relevanten Differentialdiagnosen der Haut GvHD sollte eine histologische Sicherung erwogen werden, um Arzneimittellexantheme oder toxische Schädigung der Haut auszuschließen und das Ausmaß der kutanen Schädigung histologisch beurteilen zu können [6] (Tabelle 4).

**Tabelle 4. Histologischer Schweregrad der Haut GvHD**

Grad	Beschreibung
I	Vakuole Degeneration der basalen Keratinozyten
II	Vakuole Degeneration der Keratinozyten mit Spongiose und Dyskeratose bzw. zytoide Einschlusskörperchen, sog. „civatte bodies“
III	Grad II und zusätzlich Epidermolypse mit Blasenbildung
IV	Vollständiger Untergang des Epithels

Eine hyperakute Form der GvHD mit generalisierter Erythrodermie und Desquamation kann in der Zeit von 7-14 Tagen nach Transplantation auftreten. Die GvHD kann auch die Schleimhäute (oral, genital, anal und oculär) betreffen. Die orale GvHD kann sich als schmerzhafte Mukositis manifestieren, differentialdiagnostisch kommen eine Herpes-simplex-virus (HSV)-Mukositis, oder Chemotherapie Nebenwirkungen, z.B. durch MTX, Thiotepa oder Busulfan, in Frage. Bei Augen GvHD berichten die Patienten über erhöhte Lichtempfindlichkeit und Fremdkörpergefühl. Eine Vorstellung beim Augenarzt zum Ausschluss von CMV, Adenoviren oder HSV als Ursache sollte erfolgen.

#### 9.1.6.3 Leber GvHD

Charakteristisch für die akute GvHD der Leber ist klinisch der Ikterus durch den Anstieg von Bilirubin. Sind toxische oder infektiöse Ursachen für den Bilirubin Anstieg ausgeschlossen und besteht möglicherweise auch eine GvHD-Manifestation an den Organen Haut oder Darm, dann ist eine Leberbiopsie zur Diagnose nicht erforderlich. Besteht eine isolierte Erhöhung der Leberwerte und/oder führt die initiale immunsuppressive Therapie nicht zu einer Besserung der Symptome sollte eine Biopsie durchgeführt werden. Dabei lässt sich die Leber GvHD durch die histologischen Kriterien wie lobuläre Hepatitis, Cholestase, Apoptosen der Gallengangsepithelien, mit Zelltrümmern gefüllte, proliferierende Ductuli, periduktale lymphozytäre Infiltration und

segmentale Nekrosen identifizieren [6]. Anhand der Prozentzahl der betroffenen interlobulären Gallengängen wird der histologische Schweregrad der Leber GvHD festgelegt (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Histologischer Leber GvHD Schweregrad [8]**

Leber GvHD Grad	Pathologische Veränderungen in den kleinen interlobulären Gallengängen
1	< 25%
2	25 - 50%
3	50 - 75%
4	> 75%

Differentialdiagnostisch kommen lebertoxische Medikamente (z.B. Voriconazol, Fluconazol, u.a.), ein sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS, früher Venocclusive disease; VOD) oder Infektionen (z.B. Hepatitis B- oder Hepatitis C-Reaktivierung) in Frage.

### 9.1.7 GvHD-Prophylaxe

Ziel der GvHD-Prophylaxe ist es, das Auftreten einer GvHD zu verhindern. Die Intensität und Dauer der GvHD-Prophylaxe wird angepasst an mehrere Faktoren wie beispielsweise den Remissionsstand der Grunderkrankung, das Alter des Empfängers und den Grad der HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Die in Deutschland am häufigsten genutzte Standardprophylaxe der GvHD ist die Kombination eines Calcineurin-Inhibitors wie Cyclosporin A (CyA) oder Tacrolimus mit Methotrexat (MTX) oder Mycophenolat Mofetil (MMF). Für die Wirksamkeit von Cyclosporin A, Tacrolimus, MTX und MMF besteht der Evidenzlevel IIb und III (Phase II-Studien, Fall-Kontroll-Studien), wobei die beste Evidenz für die GvHD-Prophylaxe mit Cyclosporin und MTX besteht. Eine neuere Studie zeigte, dass die Kombination MMF/CyA bei myeloablativer Blutstammzelltransplantation der MTX/CyA Kombination nicht unterlegen war und mit einem früheren Engraftment, jedoch auch mehr CMV Reaktivierung einherging [9].

Für den zusätzlichen Einsatz von ATG zur Reduktion von GvHD bei Transplantationen mit unverwandten Spendern besteht Evidenzlevel Ib (Phase III, randomisiert, multizentrisch) [10]. Im Folgenden werden einige wesentliche Komponenten der Immunsuppression sowie deren mögliche Dosierung und Anwendung zur GvHD-Prophylaxe beschrieben.

#### Cyclosporin A (Sandimmun®)

Um zum Zeitpunkt der Transplantation bereits einen wirksamen CyA-Spiegel zu erreichen sollte bereits vor Transplantation mit der Medikation begonnen werden. Beschrieben wurde eine Dosierung von 2 x 2,5 mg/kg/Tag i.v. über 4 Std. Die erste Spiegelbestimmung soll am Tag 0 erfolgen mit einem Zielspiegel > 250 ng/ml. Eine Umstellung auf oral soll erfolgen, wenn die Nahrungsaufnahme möglich ist. Zu beachten ist die Interaktion von CyA mit anderen Medikamenten [11]. CyA wird über Cytochrom P-450 abgebaut (Isoenzym P-3A4) und die Induktion dieses Enzyms führt zur Senkung des CyA-Spiegels. Die maximale Wirkung der Enzyminduktion durch Ko-Medikation erfolgt nach 1 – 2 Wochen und der CyA-Spiegel kann bis auf die Hälfte fallen. Hemmung des P450-Enzyms führt zur Erhöhung des CyA-Spiegels. Im Gegensatz zur Induktion wirkt sich die Hemmung schon mit der ersten Dosis aus.

#### Tacrolimus (Prograf®)

Tacrolimus wird in vielen Zentren alternativ zu CyA verwendet [12]. Der angestrebte Talspiegel liegt bei 6-12 ng/ml. Obwohl sich das Toxizitätsprofil von Tacrolimus und CyA sehr ähnlich ist, kann es insbesondere bei Lebertoxizität sinnvoll sein, von CyA auf Tacrolimus zu wechseln. Eine gefürchtete Nebenwirkung ist das Auftreten von transplantassoziierter Mikroangiopathie (TAM) unter Calcineurin-Inhibitoren, die besonders bei Kombination mit mTOR-Inhibitoren beschrieben wurde [13].

#### Methotrexat (MTX®)

MTX ist seit den 1980er Jahren eine Komponente der akuten GvHD-Prophylaxe, meist in Kombination mit CyA. Eine Nebenwirkung der MTX-Gabe ist die Mukositis [14]. Kontraindikationen für den Einsatz von MTX sind eine Niereninsuffizienz sowie Pleuraergüsse oder Aszites.

**Mögliche Dosierungen** 15 mg/m<sup>2</sup> Tag +1, 10 mg/m<sup>2</sup> Tag +3, +6, +11  
jeweils 24 Std. nach MTX-Gabe sollte 30 mg Leucovorin p.o. oder ggf. i.v.  
gegeben werden.

### **Mycophenolatmofetil /Mycophenolatsäure (CellCept®, Myfortic®)**

MMF ist neben MTX ein weiterer wesentlicher Kombinationspartner zu CyA oder Tacrolimus in der GvHD-Prophylaxe. Als Vorteil gegenüber MTX wurde eine geringere Mukositis-Häufigkeit und raschere hämatopoietische Regeneration beschrieben, dagegen scheint die prophylaktische Wirkung gegenüber MTX etwas geringer zu sein [15,16].

#### **Mögliche Dosierungen**

MMF (CellCept®) ab Tag -1: 2 x 1 g/Tag i.v.; p.o.: 2-3 x 1 g, wenn Nahrungsaufnahme möglich ist

MPA (Myfortic®) ab Tag -1: 2 x 720 mg/Tag p.o.  
ab Tag +30: 2 x 360 mg p.o.  
ca. ab Tag +40: 1 x 360 mg  
ca. ab Tag +48 Absetzen, falls keine GvHD vorliegt

### **Anti T-cell globulin (anti-Jurkat ATG-Fresenius®)**

ATG-Fresenius wird basierend auf einer randomisierten Phase III-Zulassungsstudie [10] in vielen Institutionen zusätzlich zur Standard-Immunsuppression bei unverwandten Spendern verwendet. In dieser Studie zum Fremdspender wurde ATG-F in einer Dosierung von 3 x 20 mg/kg verteilt auf 3 Tage vor Transplantation gegeben. Andere Dosierungen, insbes. im Kontext reduzierter Konditionierung, werden z.B. mit 3 x 10 mg/kg verwendet. Ein Einsatz ist auch möglich, wenn bei der Transplantation von Zellen eines Geschwisterspenders ein erhöhtes GvHD-Risiko vorliegt. Beispiele für erhöhtes Risiko sind Patientenalter größer 50 Jahre oder weiblicher Spender bei männlichem Empfänger.

#### **Mögliche Dosierungen**

Fremdspender 20 mg/kg/ Tag für Tag -3 bis -1 mit „Vorphase“ 100 mg abs. an Tag -4  
Geschwisterspender 10 mg/kg/Tag für Tag -3 bis -1

### **Thymoglobulin**

Thymoglobulin wird im Gegensatz zu ATG-F durch Immunisierung mit Thymozyten gewonnen und ist nicht für die Indikation der GvHD Prophylaxe zugelassen. Hier die Dosierung, die üblicherweise verwendet wird: 1,5 bis 2,5 mg/kg/Tag (Evidenzlevel II-III).

### **mTOR-Inhibitoren (Sirolimus®, Everolimus®)**

Eine Reihe von Phase-II-Studien haben mTOR-Inhibitoren anstelle von MTX oder MMF in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren oder Tacrolimus [13] untersucht. Neben einer reduzierten Toxizität wurde zum Teil eine höhere Wirksamkeit postuliert. Letzteres wurde aber in einer aktuellen randomisierten Phase III-Studie nicht bestätigt [17]. Die Rate von SOS und Mikroangiopathie, die in einer Phase II-Studie 25% bzw. 29% betragen hatte [18], lag in der Phase III-Studie bei 11% bzw. 5% und war nicht signifikant höher als im Vergleichsarm [17]. Beide Substanzen liegen nur für die orale Gabe als Tabletten bzw. Lösung vor. Der angestrebte Talspiegel im Serum beträgt für Sirolimus 4-12 ng/ml und für Everolimus 5-10 ng/ml. Da sowohl Sirolimus als auch Everolimus über CYP 3A4 abgebaut werden, aber das Enzym gleichzeitig auch hemmen, kommt es zu einer wesentlichen gegenseitigen Beeinflussung der Spiegel durch mTOR-Inhibitoren und Calcineurin-Inhibitoren. Daher müssen die Spiegel beider Substanz-Gruppen engmaschig überwacht werden, insbesondere bei einer Dosisänderung.

### **Cyclophosphamid (Endoxan®)**

Die Gabe von Cyclophosphamid an den Tagen 3 und 4 nach Transplantation wurde zunächst in Ergänzung zu einer zweifach-GvHD-Prophylaxe bei haploidenter Transplantation eingeführt. Es zeigte sich dann, dass sie auch erfolgreich als alleinige GvHD-Prophylaxe nach HLA-kompatibler Knochenmarktransplantation eingesetzt werden kann [19]. Bei Verwendung von PBSZ wurde post-Transplant Cyclophosphamid erfolgreich in Kombination mit Sirolimus als GvHD-Prophylaxe verwendet [20].

**Tabelle 6: Studien zur GvHD-Prophylaxe**

Familienspender/ Fremdspender	Immunsuppressiva	Art der Studie	Fazit	Referenz
Familienspender ohne Mismatch	CyA / MTX versus CyA alleine	Phase II, randomisiert, unizentrisch	CyA/MTX ist besser als CyA alleine	[14]
Familienspender ohne Mismatch	Tacrolimus/Sirolimus vs. Tacrolimus/MTX	Phase III, randomisiert, multizentrisch	Tac/Sir ist vergleichbar mit Tac/MTX	[17]
Familienspender u. Fremdspender	Tac/MMF versus Tac/MTX	Phase II, randomisiert, unizentrisch	MMF ist weniger toxisch als MTX	[15]
Fremdspender ohne Mismatch	CyA/MTX +/- ATG-F	Phase III, randomisiert, multizentrisch	Hinzunahme von ATG-F: weniger aGvHD und cGvHD	[10]
Familienspender u. Fremdspender	Alemtuzumab allein	Retrospektiv, multizentrisch	Geringe Rate cGvHD	[21]
Familienspender u. Fremdspender nur Knochenmark	Cyclophosphamid nach Transplant alleine	prospektiv, unizentrisch	CY Tag 3/4 post Tx ist wirksam	[22]
Familienspender mit PBSC	CyA/MTX +/- ATG-F	Phase III, prospektiv, multizentrisch	Geringe Rate cGvHD, besseres cGvHD/Rezidiv-freies Überleben mit ATG	[37]

Abkürzungen: CyA: Cyclosporin A, MTX: Methotrexat, Tac: Tacrolimus, Sir: Sirolimus, MMF: Mycophenolat mofetil, ATG-F: Antithymozytenglobulin (anti-Jurkat ATG-Fresenius), CY: Cyclophosphamide.

### 9.1.8 Therapie der akuten GvHD

Die Therapie der akuten GvHD richtet sich nach deren Schweregrad. Bei Vorliegen eines Schweregrades II oder mehr sollte unbedingt eine systemische immunsuppressive Therapie verabreicht werden. Eine Umfrage zum Einsatz verschiedener Immunsuppressiva bei akuter GvHD, die in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführt wurde, zeigte, dass die häufigste Primärtherapie Cortikosteroide sind [23] mit einem Evidenzlevel IIb. Als Zweitlinientherapie werden am häufigsten MMF und extrakorporale Photopherese angewendet [23]. Insgesamt ist die Zweitlinientherapie der akuten GvHD heterogen und die Evidenzlevel für verschiedene Immunsuppressiva liegen bei IIb bis III. Im Folgenden werden die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten dargestellt.

#### Primäre Therapie

##### Immunsuppression

- immunsuppressive Prophylaxe (CyA, MMF) auf intravenöse Gabe umstellen (insbesondere bei Darm-aGvHD)
- CyA Spiegel im Bereich über 200 ng/ml halten.
- Prednisolon 1-2 mg/kg/Tag i.v. Tag 1-4
  - bei Response innerhalb 4 Tagen: Fortführen Prednisolon bis Tag +7, dann 20% Dosisreduktion alle 5 Tage
  - kein Response (= Progression nach 3 Tagen oder keine Veränderung nach 7 Tagen oder kein Abklingen der GvHD nach 14 Tagen): Zweitlinientherapie erforderlich

##### Supportive Maßnahmen

- Flüssigkeitssubstitution
- parenterale Zusatzernährung
- Antibiotische/antivirale/antimykotische Therapie (insbes. bei Infekt-getriggert GvHD)
- Antimykotische Prophylaxe (z.B. mit Posaconazol [24]). Posaconazol zeigte im Vergleich mit Fluconazol bei Patienten mit GvHD eine geringere Rate an invasiven Aspergillose und ein niedrigeres Risiko an einer Pilzinfektion zu versterben [24].
- Schmerztherapie
- Magenschutz

## Darm-GvHD

- Die akute Darm GvHD stellt eine vitale Bedrohung dar und erfordert eine stationäre Aufnahme in einem transplantationserfahrenem Zentrum.
- Zusätzlich zur Immunsuppression antifungale Medikation (Posaconazol [24], liposomales Amphotericin oder Voriconazol). Neue Daten weisen darauf hin, dass durch Antibiose das Mikrobiom ungünstig verändert wird und GvHD eventuell gefördert wird [25]. Daher Antibiose nur bei Hinweis auf bakterielle Infektion.
- > Grad III Nahrungskarenz, ansonsten Koststufe I + Budesonid (Entocort®; Budenofalk®) per os, Modulen IBD®, Lactose-freie Kost
- Bei ausgeprägtem Flüssigkeitsverlust: Sandostatin®-Perfusor oder Imodium®

## Haut-GvHD

- Hautpflege: OHNE Urea, z.B. DAC Basiscreme, oder Bepanthenol Lotio
- Steroid-haltig: z.B. Advantan Milch
- Immunsuppressiva lokal: Pimecrolimus (Elidel®), Tacrolimus (Protopic®) nur lokal, z.B. Gesicht, Körperfalten, genital

## Sekundäre Therapie

Verschiedene Therapie-Ansätze und deren mögliche Dosierung bei Patienten, die nicht auf Prednison ansprechen. Die aktuelle Praxis der Behandlung der akuten GvHD in der Zweitlinie wurde in folgender Arbeit erfasst: Für Deutschland: [23], für die USA: [26]

- MMF (CellCept®): 3 x 1 g/Tag i.v.
- MPA (Myfortic®): 2 x 720 mg p.o.
- ECP: Extrakorporale Photopherese, möglichst zeitnah, initial 3 x/Woche, dann 2 x/Woche bis zur Resolution
- Psoralen- und Ultraviolet A-Bestrahlung (PUVA) oder UVB-Bestrahlung: Einsatz nur sinnvoll bei isolierter Haut GvHD
- Basiliximab (Simulect®): 40 mg/Woche [ ] i.v.
- ATG: 5x5 mg/kg ATG Fresenius i.v. über eine Woche verteilt
- Etanercept (Enbrel®): 25 mg 2 x pro Woche (Einsatz bei Darm- oder/und Haut GVHD) s.c.
- Sirolimus (Rapamun®): 1 mg jeden 2. Tag für 5 Tage, dann 1 mg /Tag p.o.; bei weiter guter Verträglichkeit Dosissteigerung unter Wirkspiegelkontrolle (Zielspiegel 4-12 ng/ml) bis 2 mg/Tag (CAVE: Abstand zu Calcineurin-Inhibitoren mindestens 4 Stunden; Gefahr der TAM)
- Everolimus (Certican®): 2 x 0,5 mg /Tag p.o., Zielspiegel 5-10 ng/ml

Folgende Therapiemodalitäten wurden in kleinen Patientengruppen oder Kasuistiken bei therapieresistanter akuter GvHD als zum Teil wirksam beschrieben:

- Pentostatin (Nipent®): 1,4 mg/m<sup>2</sup> für 3 Tage i.v. [29]
- Ruxolitinib (Jakav®): 2 x 10 mg tägl. p.o. [30,31]

### 9.1.9 Risikoscores und Biomarker zum Ansprechen der akuten GvHD auf Corticosteroide

Eine wichtige Frage im therapeutischen Algorithmus der akuten GvHD ist, ob der Patient auf Corticosteroide ansprechen wird. Eine GvHD-Arbeitsgruppe aus Minnesota hat einen GvHD-Risikoscore beschrieben über den Patienten mit Hochrisiko-aGvHD, die wahrscheinlich nicht auf Corticosteroide ansprechen, bereits bei Krankheitsbeginn identifiziert werden können [32,33]. In die Hochrisiko-Gruppe fallen Patienten mit einem der folgenden Charakteristika ihrer akuten GvHD: Haut GvHD 4. Grades, GvHD des unteren Gastrointestinaltraktes 3. oder 4. Grades, Leber GvHD 3. oder 4. Grades, Haut > 3°+ unterer Gastrointestinaltrakt > 3°, Haut > 3°+ Leber > 2° [34]. Patienten in dieser Hochrisikogruppe haben eine schlechte Prognose und benötigen wahrscheinlich bereits initial eine alternative Therapie neben den Corticosteroiden. Es gibt zunehmend Hinweise, dass auch Biomarker wie ST2, TNFR1 und Reg3α [35] im Serum oder Single-nucleotid Polymorphismen (SNPs) innerhalb des Thrombomodulin Gens [36] zur Identifikation von Patienten mit Corticosteroid-refraktärer GvHD genutzt werden können.

---

## Literatur

- 1 Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373:1550-1561.
- 2 Schwab L, Goroncy L, Palaniyandi S, et al. Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance gvhd via tissue damage. *Nat Med*. 2014;20:648-654.
- 3 Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from hl-a-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18:295-304.
- 4 Kreisel W, Dahlberg M, Bertz H, et al. Endoscopic diagnosis of acute intestinal gvhd following allogeneic hematopoietic sct: A retrospective analysis in 175 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:430-438.
- 5 Lerner K, Kao GF, Storb R, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED. Histopathology of graft-vs.-host reaction (gvhr) in human recipients of marrow from hl-a-matched sibling donors. *Transplant Proc*. 1974;6:367-371.
- 6 Ziemer M, Haeusermann P, Janin A, et al. Histopathological diagnosis of graft-versus-host disease of the skin-an interobserver comparison. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:915-924.
- 7 Stift J, Baba HA, Huber E, et al. Liver Pathology Group of the German-Austrian-Swiss Working Group on GvHD.: Consensus on the histopathological evaluation of liver biopsies from patients following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Virchows Arch*. 2014;464:175-190.
- 8 McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part I. *Gastroenterology*. 1986;90:460-477.
- 9 Hamad N, Shanavas M, Michelis FV, et al. Mycophenolate based gvhd prophylaxis is not inferior to methotrexate in myeloablative related donor stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2015;90:392-399.
- 10 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;10:855-864.
- 11 Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E 3rd, Campbell B, Soiffer R. Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: What every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:989-1006.
- 12 Sabry W, Le Blanc R, Labbé AC, et al. Graft-versus-host disease prophylaxis with tacrolimus and mycophenolate mofetil in hla-matched nonmyeloablative transplant recipients is associated with very low incidence of gvhd and nonrelapse mortality. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:919-929.
- 13 Shayani S, Palmer J, Stiller T, et al. Thrombotic microangiopathy associated with sirolimus level after allogeneic hematopoietic cell transplantation with tacrolimus/sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:298-304.
- 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;314:729-735.
- 15 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 Transplant*. 2010;16:937-947.
- 16 Hamilton BK, Bolwell B, Kalaycio M, et al. Long-term follow-up of a prospective randomized trial comparing cya and mtx with cya and mycophenolate mofetil for gvhd prophylaxis in myeloablative sibling donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:1578-1580.
- 17 Cutler C, Logan B, Nakamura R, et al. Tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2014;124:1372-1377.
- 18 Platzbecker U, von Bonin M, Goekkurt E, et al. Graft-versus-host disease prophylaxis with everolimus and tacrolimus is associated with a high incidence of sinusoidal obstruction syndrome and microangiopathy: Results of the evtac trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:101-108.
- 19 Kanakry CG, O'Donnell PV, 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;32:3497-3505.
- 20 Solomon SR, Sanacore M, Zhang X, et al. Calcineurin inhibitor-free graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide and brief-course sirolimus following reduced-intensity peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1828-1834.
- 21 Marsh J, Gupta V, Lim Z, et al. Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Blood*. 2011;118:2351-2357.
- 22 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;115:3224-3230.
- 23 Wolff D, Ayuk F, Elmaagacli A, et al. Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: Results from a survey among german-austrian-swiss hematopoietic stem cell transplant centers. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:767-776.
- 24 Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007;356:335-347.
- 25 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;20:640-645.



- 26 Martin P, Rizzo JD, Wingard JR, 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;18:1150-1163.
- 27 Greinix HT, Worel N, Just U, Knobler R. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci.* 2014;50:349-357. DOI: 10.1016/j.transci.2014.04.005.
- 28 Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2005;130:568-574. PMID: 16098072.
- 29 Alam N, Atenafu EG, Tse G, et al. Limited benefit of pentostatin salvage therapy for steroid-refractory grade III-IV acute graft-versus-host disease. *Clin Transplant.* 2013;27:930-937.
- 30 Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al. Activity of therapeutic jak 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood.* 2014;123:3832-3842.
- 31 Zeiser R, Burchert C, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzfelder SK, et al.: Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia.* 2015;29:2062-2068.
- 32 MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. What predicts high risk acute graft-versus-host disease (gvhd) at onset?: Identification of those at highest risk by a novel acute gvhd risk score. *Br J Haematol.* 2012;157:732-741.
- 33 MacMillan ML, Robin M, Curtis AC, et al.: A refined clinical risk score at onset of treatment for acute gvhd that predicts response to initial therapy, survival and transplant-related mortality. *Blood.* 2014;Supplement (ASH 2014) Abstract no 2188.
- 34 Van der Lugt MT, Braun TM, Hanash S, et al. St2 as a marker for risk of therapy-resistant graft-versus-host disease and death. *N Engl J Med.* 2013;369:529-539.
- 35 Levine JE, Braun TM, Harris AC, et al. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: A multicentre study. *Lancet Haematology.* 2015;10.1016/S2352-3026(14)00035-0.
- 36 Rachakonda SP, Penack O, Dietrich S, et al. Single-nucleotide polymorphisms within the thrombomodulin gene (thbd) predict mortality in patients with graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2014;32:3421-3427.
- 37 Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globuline for prevention of chronic graft-versus-host Disease. *N Engl J Med.* 2016;Jan7;374(1):43-53.

## 9.2 Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung

### 9.2.1 Definition

Die chronische GvHD (cGvHD) ist definiert als eine in der Regel protrahiert einsetzende Reaktion des Spenderimmunsystems gegen Gewebe des Empfängers in Folge gestörter Toleranzmechanismen nach allogener Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (allo-HSZT). Die cGvHD tritt in der Regel zwischen 2 und 18 Monaten nach allo-HSZT erstmalig auf. Am häufigsten betroffen sind Haut, Augen, Mundschleimhaut, Speicheldrüsen, genitale Schleimhäute, Darm, Leber, Faszien oder Lunge. Darüber hinaus kann eine cGvHD praktisch jedes Organ befallen. Klinisch kommt es zu Symptomen, die Autoaggressionskrankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis ähneln wie Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, Lupus erythematodes, primär biliäre Zirrhose, Bronchiolitis obliterans, Immunzytopenie und chronische Immundefizienz.

### 9.2.2 Epidemiologie

Die cGvHD tritt bei ca. 50% der Pat. nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation auf [1] und ist für ca. 25% der Todesfälle mit verantwortlich [2]. Während Infektionen und die akute GvHD vor allem die frühe Phase nach der Transplantation komplizieren können und Hauptursache für die transplantations-assoziierte Frühmortalität sind, stellt die cGvHD die wesentlichste Langzeitkomplikation dar, wobei schwere Verläufe auch das Langzeitüberleben negativ beeinflussen, während leichtere und mittlere Verläufe primär die Lebensqualität einschränken. Es gibt Hinweise darauf, dass Pat. mit cGvHD einen stärkeren Graft-versus-Malignom-(GvM-) Effekt erfahren und die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit der Grunderkrankung reduziert wird [3]. Daher wird vor allem die milde und moderate chronische GvHD bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv der malignen hämatologischen Grunderkrankung als Instrument zur dauerhaften Krankheitskontrolle in Kauf genommen.

### 9.2.3 Pathophysiologie

Die Pathogenese der cGvHD wird durch gestörte Toleranzmechanismen geprägt, wobei sowohl alloreaktive als auch autoreaktive T- und B-Zellen sowie Mechanismen der chronischen Entzündung mit nachfolgender Fibrosierung eine Rolle spielen [4,5]. Störungen der Spender-vermittelten peripheren Toleranz spiegeln sich hier insbesondere in einem relativen Defizit an antigenspezifischen regulatorischen T-Lymphozyten wieder. So sind bei der cGvHD sowohl alloreaktive als auch autoraktive Antikörper nachweisbar [5,6,7,8]. Zusätzlich führt die GvHD zu einer Schädigung des Thymus und des Knochenmarkstromas, was die Neubildung von T- und B-Lymphozyten behindert und im Falle des Thymus auch durch eine gestörte T-Zell-Selektion die Bildung autoreaktiver T-Zellen fördert. Im sklerotisch veränderten Bindegewebe wurde eine erhöhte Kollagensynthese beschrieben, was auf die Beteiligung von Fibroblasten bei der cGvHD hinweist.

### 9.2.4 Einteilung

Es werden drei Formen des Auftretens einer cGvHD unterschieden: „**de novo**“ Auftreten ohne vorherige akute GvHD, „**progressives**“ Auftreten aus der akuten GvHD direkt hervorgehend und „**quiescent**“ Auftreten bei abgeklungener früherer akuter GvHD und meist nach Reduktion der Immunsuppression. Neben der Schwere der Manifestationen der cGvHD und dem progressiven Auftreten einer cGvHD hat das Vorliegen einer Thrombozytopenie ( $< 100 \times 10^9/l$ ) bei Diagnose prognostische Bedeutung und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [9]. Bei gleichzeitigem Auftreten von akuter und cGvHD spricht man von einem „Overlap-Syndrom“ welches eine Unterform der cGvHD ist. Ein Overlap-Syndrom liegt insbesondere dann vor, wenn neben distinktiven oder diagnostischen Zeichen einer cGvHD Diarrhoe, Erbrechen oder Übelkeit auftreten oder ein diffuses Erythem der Haut besteht.

### 9.2.5 Risikofaktoren für das Auftreten einer chronischen GvHD

Folgende Risikofaktoren, die das Auftreten einer chron. GvHD wahrscheinlicher machen, sind beschrieben:

- vorherige akute GvHD
- Grad der HLA-Disparität zwischen Spender und Empfänger
- Blutstammzellen als Stammzellquelle verglichen mit Knochenmark
- höheres Alter des Empfängers und des Spenders
- vorangegangene Infektion (Pneumonie, Gastroenteritis, CMV-Reaktivierung)

### 9.2.6 Diagnostik

In den NIH-Konsensus-Kriterien werden 8 häufig betroffene Organsysteme definiert, und zur Erfassung

aller dieser Organmanifestationen sollte eine ausführliche Anamnese und grob-physikalische Krankenuntersuchung mit folgenden Beurteilungen erfolgen:

- Inspektion der Mundschleimhaut auf Erythem, Ulzera und lichenoiden Veränderungen
- Inspektion der Haut auf Erythem (Zeichen der aktiven Inflammation), Dyspigmentation (Zeichen der abgelaufenen Inflammation) und Ulzera
- Palpation der Haut auf Induration (Faltenbildung möglich, Verschieblichkeit)
- Beweglichkeit der Gelenke: Buddha-Position, Armheben und strecken, Dorsalflexion der Füße, Kniegelenke, und Sprunggelenke
- Inspektion der Augen auf Erythem, vermehrten Tränenfluss und Photophobie
- Inspektion des äußeren Genitales auf Erythem, Ulzera und lichenoiden Veränderungen

Da die cGvHD der Haut und Schleimhäute einen Risikofaktor für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen darstellt, sollte bei Verdacht auf maligne Veränderungen immer eine histologische Abklärung erfolgen. Weiterhin sollten Patienten nach allo-HSZT einmal jährlich zum Hauttumorscreening vorgestellt werden.

### 9.2.6.1 Diagnostische/distinktive Kriterien einer chronischen GvHD

Laut NIH-Konsensus muss eine eindeutige Manifestation/ein Symptom vorliegen, um von einer cGvHD sprechen zu können. Fehlt diese, ist das Vorliegen einer distinktiven Manifestation/Symptom erforderlich, wobei dann zusätzliche diagn. Maßnahmen wie eine histologische Absicherung der Diagnose erforderlich sind.

**Folgende diagnostische Manifestationen wurden definiert:**

<i>Haut</i>	Poikilodermie, Lichen-Planus-artige, sklerotische, Morphea-artige und Lichen-Sklerosus-artige Veränderungen
<i>Mundschleimhaut</i>	Lichen-Planus-artige Veränderungen Genitale, Lichen-Planus-artige und Lichen-Sklerosus-artige Veränderungen, vaginale Vernarbungen (Frauen), Phimose oder Uretherstenosierung (Männer)
<i>GI Trakt</i>	Strikturen oder Stenoseierungen im oberen oder mittleren Drittel des Ösophagus
<i>Lunge</i>	Bronchitis-obliterans-Syndrom (BOS) mit Abfall der FEV1 > 10% im Vergleich zum Vorbefund bzw. FEV1/FVC < 0,75 nach Ausschluss anderer Ursachen incl. HR-CT in Expiration und BAL. Eine histologische Sicherung sollte nur in Situationen mit therapie-relevanter Differential-Diagnose (z.B. Nachweis einer Infektion und gleichzeitigem Verdacht auf BOS) erfolgen und ist in der Regel transthorakal nötig, da transbronchiale Biopsie Biopsien eine sehr geringe Sensitivität aufweisen.
<i>Muskeln/Faszien/Gelenke</i>	Fasciitis, Gelenkssteifigkeit oder Kontrakturen wegen Fasciitis oder Sklerose

### 9.2.6.2 Gesamtschweregradbeurteilung der chronischen GvHD

Die Beurteilung des Schweregrades der chronischen GvHD erfolgt nach den NIH-Konsensus-Kriterien aus dem Jahr 2005 sowie der Nachfolgekonzferenz 2014 [10].

**Tabelle 1: Schweregrade der chronischen GvHD**

Gesamtschweregrad	mild	moderat	schwer
<b>Zahl der betroffenen Organe</b>	1 - 2	> 2	> 2
<b>Schweregrad der Organmanifestation</b>	mild (außer Lunge)	mild-moderat Lunge: nur mild	schwer (Lunge: moderat-schwer)

9.2.6.3 Beurteilung des Schweregrades der Organmanifestationen der chronischen GvHD

In einer Nachfolgekonzferenz wurden 2014 Ergänzungen und Erläuterungen von der NIH-Konsensusgruppe vorgenommen und im Anschluss publiziert [11]. Folgender Beurteilungsbogen hat sich in der Klinik bewährt:

**Aktuelle Beurteilung der chronischen GvHD**

Untersuchungsdatum: \_\_\_\_\_

Gesamtschweregrad	0	I	II	III
<p><b>Haut</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> maculopapill. Exanthem</li> <li><input type="checkbox"/> lichenoides Exanthem</li> <li><input type="checkbox"/> papulär-squamös</li> <li><input type="checkbox"/> ichtiös (extreme Schuppung)</li> <li><input type="checkbox"/> Keratosis pilaris</li> <li><input type="checkbox"/> Erythem</li> <li><input type="checkbox"/> oberflächl. Sklerose</li> <li><input type="checkbox"/> tiefe Sklerose</li> </ul> <p style="text-align: center;">%KOF</p>	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> < 18% KOF	<input type="checkbox"/> < 18 - 50% KOF	<input type="checkbox"/> < 50% KOF
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Hyperpigmentation</li> <li><input type="checkbox"/> Hypopigmentation</li> <li><input type="checkbox"/> Poikiloderma</li> <li><input type="checkbox"/> Ulzera</li> <li><input type="checkbox"/> schwerer Pruritus</li> <li><input type="checkbox"/> Haarbefall</li> <li><input type="checkbox"/> Nagelveränderungen</li> <li><input type="checkbox"/> Veränderungen nachweisbar, aber sicher nicht GvHD, sondern: _____</li> </ul>		<input type="checkbox"/> lichenoides, oder Ichthyosis-artige Veränderungen, keine sklerodermiformen Veränderungen	<input type="checkbox"/> sklerodermiforme Veränderungen mit oberflächlicher Sklerose, keine „gefesselte Haut“, (Falten können noch abgehoben werden)	<input type="checkbox"/> tiefe Sklerose <input type="checkbox"/> „gefesselte Haut“ (Faltenbildung nicht möglich) <input type="checkbox"/> eingeschränkte Beweglichkeit <input type="checkbox"/> Ulzera
<p><b>Genitaltrakt (Frau)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Veränderungen nachweisbar, aber sicher nicht GvHD, sondern: _____</li> </ul>	<input type="checkbox"/> keine Symptome, keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	<input type="checkbox"/> Symptome mit milden typischen Veränderungen, aber kein Effekt auf Koitus und minimale Beschwerden bei gynäkologischer Untersuchung	<input type="checkbox"/> Symptome mit typischen Veränderungen und Schmerzen bei Koitus oder gynäkologischer Untersuchung	<input type="checkbox"/> Symptome mit schweren typischen Veränderungen (Strikturen, Verwachsungen der Labien, schwere Ulzerationen, Einführen des Spekulum nicht möglich)
<p><b>Genitaltrakt (Mann)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Veränderungen nachweisbar, aber sicher nicht GvHD, sondern: _____</li> </ul>	<input type="checkbox"/> keine Symptome, keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	<input type="checkbox"/> Erythem der Glans Penis, Lichen Planus-artige Symptome	<input type="checkbox"/> Erythem der Glans Penis und Erosionen, Lichen Planus-artige Symptome	<input type="checkbox"/> Uretherstenose, Phimose
<p><b>Gelenke/ Faszien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Veränderungen nachweisbar, aber sicher nicht GvHD, sondern: _____</li> </ul>	<input type="checkbox"/> keine Kontrakturen	<input type="checkbox"/> leichte Steifheit der Arme und Beine, leichte Bewegungseinschränkung <b>ohne</b> Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	<input type="checkbox"/> Steifheit der Arme und Beine oder Gelenkskontrakturen oder Erythem durch Fasciitis, moderate Beeinträchtigung der Beweglichkeit, (milde Beeinträchtigung der ATL)***	<input type="checkbox"/> Schwere Gelenkskontrakturen mit Beeinträchtigung der ATL (Unfähigkeit Schuhe zu binden, Knöpfe zu knöpfen oder sich anzuziehen)

Gesamtschweregrad	0	I	II	III
<b>Leber</b> Hepatitisartig: <input type="checkbox"/> Cholestase: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Veränderungen nachweisbar, aber sicher nicht GvHD, sondern: _____	<input type="checkbox"/> normales Bilirubin und AP und GOT < 3 x oberer Normwert	<input type="checkbox"/> normales Bilirubin GOT $\geq$ als 3 x oberer Normwert und $\leq$ 5x oberer Normwert oder/und AP $\geq$ 3x oberer Normwert	<input type="checkbox"/> Bilirubin erhöht, aber $\leq$ 3mg/dl oder/und GOT > 5x oberer Normwert	<input type="checkbox"/> Bilirubin > 3 mg/dl
<b>Lunge</b> FEV1: _____ l/sec FVC: _____ l DLCO: _____ % <input type="checkbox"/> Veränderungen nachweisbar, aber sicher nicht GvHD, sondern: _____	<input type="checkbox"/> keine Symptome <input type="checkbox"/> FEV1 $\geq$ 80%	<input type="checkbox"/> milde Symptome (z.B. Luftnot bei Treppensteigen) <input type="checkbox"/> FEV1 60-79%	<input type="checkbox"/> moderate Symptome (z.B. Luftnot bei Gehen auf ebener Fläche) <input type="checkbox"/> FEV1 40-59%	<input type="checkbox"/> Ruhedyspnoe (O2 Bedarf) <input type="checkbox"/> FEV1 $\leq$ 39
<b>Augen</b> <input type="checkbox"/> Veränderungen nachweisbar, aber sicher nicht GvHD, sondern: _____	<input type="checkbox"/> Keine Veränderungen	<input type="checkbox"/> milde Augentrockenheit ohne Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität, < 3 x /Tag Augentropfen, asymptotische Keratokonjunktivitis sicca	<input type="checkbox"/> moderate symptomatische Keratokonjunktivitis, > 3 x/Tag Augentropfen oder Verschluss des Tränenkanals <b>ohne</b> Beeinträchtigung des Sehvermögens	<input type="checkbox"/> signifikante Beeinträchtigung der ATL (Bedarf an speziellen Brillengläsern) oder keine Arbeitsfähigkeit wegen der Augenbeschwerden oder Verlust des Sehvermögens wegen schwerer Keratokonjunktivitis sicca
<b>Mund allgemein</b> <input type="checkbox"/> Veränderungen nachweisbar, aber sicher nicht GvHD, sondern: _____	<input type="checkbox"/> keine Symptome. Keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	<input type="checkbox"/> milde Symptome mit typischen Veränderungen, aber normale orale Ernährung möglich	<input type="checkbox"/> moderate Symptome und partielle Einschränkung der oralen Einfuhr	<input type="checkbox"/> schwere Symptome mit typischen Veränderungen erhebliche Einschränkung der oralen Einfuhr
<b>Mund Schmerzen</b>	<input type="checkbox"/> keine Symptome	<input type="checkbox"/> erhöhte Empfindlichkeit	<input type="checkbox"/> Schmerzen, die eine medikamentöse Analgesie erfordern	<input type="checkbox"/> keine orale Nahrungsaufnahme möglich
<b>Mund Erythem</b>	<input type="checkbox"/> kein Erythem	<input type="checkbox"/> mildes Erythem oder moderates Erythem < 25% Oberfläche	<input type="checkbox"/> moderates Erythem > 25% oder schweres Erythem < 25% Oberfläche	<input type="checkbox"/> schweres Erythem > 25% Oberfläche
<b>Mund lichenoiden Veränderungen</b>	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> hyperkeratotische Areale < 25%	<input type="checkbox"/> hyperkeratotische Areale 25-50%	<input type="checkbox"/> hyperkeratotische Areale > 50%
<b>Mund Ulzera</b>	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Ulzera < 20% Oberfläche	<input type="checkbox"/> Ulzera 20-40% Oberfläche	<input type="checkbox"/> Ulzera > 40% Oberfläche

Gesamtschweregrad	0	I	II	III
<b>GI-Trakt</b> <b>Allgemein und unterer GI</b>  Gewicht: ____kg  <input type="checkbox"/> Veränderungen nachweisbar, aber sicher nicht GvHD, sondern:	<input type="checkbox"/> Keine Symptome	<input type="checkbox"/> Schluckbeschwerde, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Durchfall ohne signifikanten Gewichtsverlust und ohne relevante Beeinträchtigung (Gewichtsverlust < 5%)	<input type="checkbox"/> Symptome mit Gewichtsverlust (5-15%) oder <input type="checkbox"/> moderate Diarrhoe ohne signifikante Beeinträchtigung	<input type="checkbox"/> Symptome mit Gewichtsverlust >15%, parenterale Zusatzernährung erforderlich oder Ösophagiale Dilatation erforderlich oder <input type="checkbox"/> schwere Diarrhoe mit signifikanter Beeinträchtigung
<b>Ösophagus</b> (Dysphagie oder Odynophagie)	<input type="checkbox"/> Keine Symptome	<input type="checkbox"/> gelegentlich Schluckbeschwerden oder Schmerzen beim Schlucken fester Nahrung oder Tabletten <b>während der letzten Woche</b>	<input type="checkbox"/> intermittierende Schluckbeschwerden oder Schmerzen beim Schlucken bei fester Nahrung oder Tabletten, aber nicht bei Flüssigkeiten <b>während der letzten Woche</b>	<input type="checkbox"/> permanente Schluckbeschwerden oder Schmerzen beim Schlucken bei Nahrungsaufnahme incl. Flüssigkeiten <b>während der letzten Woche</b>
<b>Oberer GI-Trakt</b> (Appetitlosigkeit, Völlegföhl, vorzeitiges Sättigungsgeföhl, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen)	<input type="checkbox"/> Keine Symptome	<input type="checkbox"/> milde, gelegentliche Symptome mit geringer Reduktion oraler Nahrungsaufnahme <b>während der letzten Woche</b>	<input type="checkbox"/> moderate, intermittierende Symptome während dem gesamten Tag, leichte Reduktion der Nahrungsaufnahme <b>während der letzten Woche</b>	<input type="checkbox"/> erhebliche oder permanente Beschwerden täglich, signifikante Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme <b>praktisch täglich während der letzten Woche</b>

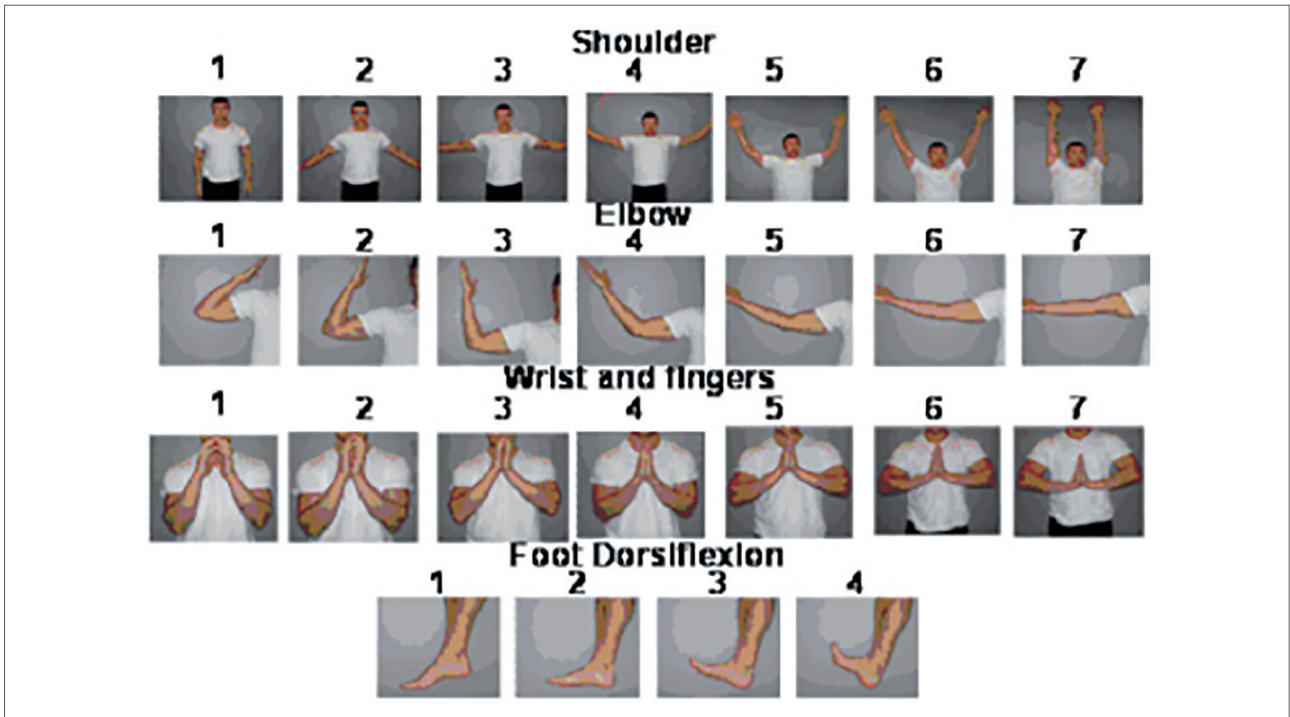
Steht nicht im Konsensus.

\*\*\* ATL = Aktivitäten des täglichen Lebens. KOF = Körperoberfläche, GI = gastrointestinal.

Das pulmonale Staging sollte primär nach FEV1 erfolgen. Nur bei restriktiven Veränderungen sollte der LFS angewandt werden. Dabei wird der %-Wert des erwarteten Wertes von FEV1 und DLCO (korrigiert mit Hämatokrit, aber nicht mit Alveolarvolumen) in einen numerischen Wert umgewandelt: > 80% = 1; 70-79% = 2; 60-69% = 3; 50-59% = 4; 40-49% = 5; < 40% = 6. Der LFS entsteht durch die Summe aus FEV1 Wert + DLCO Wert, mit einem Bereich von 2-12.

**Andere Organbeteiligungen:** \_\_\_\_\_

Beurteilung eines Befalles von Gelenken und Faszien (modifiziert nach: [12])



Bitte ankreuzen, falls keine Gelenkkontrakturen vorliegen

Veränderungen nachweisbar, aber sicher nicht GVHD:

Andere assoziierte Symptome, Organbeteiligungen oder Komplikationen (nur ankreuzen bei Vorliegen)

	mild	moderat	schwer
Pleuraergüsse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOOP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nephrotisches Syndrom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malabsorption	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gewichtsverlust ohne GI-Symptome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ascites (Serositis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myasthenia gravis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Periphere Polyneuropathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Polymyositis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perikarderguß	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eosinophilie (> 500/ $\mu$ l)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muskelkrämpfe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Biopsie erfolgt  ja  nein

Organ der Biopsie \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

GvHD bestätigt  ja  nein

Organ \_\_\_\_\_

## 9.2.7 Therapie der chronischen GvHD

Die Therapie der milden cGvHD richtet sich nach dem Leidensdruck des Patienten, dem Rezidivrisiko der Grunderkrankung und den bisherigen Erfahrungen mit dem klinischen Verlauf des Patienten und sollte symptomorientiert entweder topisch oder mit niedrig-dosierten Steroiden erfolgen. Der Einsatz von Corticosteroiden bildet die Basis der Erstlinientherapie, was bei der Hälfte der Patienten zu einer Besserung führt. Für die primär steroid-refraktären Patienten mit cGvHD verbleiben dann Zweitlinienmedikationen, für die es keine Arzneimittelzulassung in dieser Indikation gibt. Daher erfolgt deren Einsatz zur Zeit noch fast ausschließlich im „off-label-use“, was bei der Verschreibung und Aufklärung des Patienten zu berücksichtigen ist. Generell ist zu bedenken, dass der Einsatz der meisten Immunsuppressiva mit einer gesteigerten Infektanfälligkeit, mit medikamentenindividuellen Nebenwirkungen und einer möglichen Einschränkung des gewünschten Anti-Malignom-Effektes verbunden ist.

### 9.2.7.1 Erstlinientherapie

Im Falle einer milden cGvHD sollte eine topische Therapie oder falls nicht möglich eine systemische Therapie mit niedrig-dosiertem Steroid (Prednisolon oder Methylprednisolon) 1 x täglich am Morgen erfolgen [13].

Im Falle einer moderaten oder schweren cGvHD ist eine systemische Immunsuppression mit einem Steroid (Prednisolon oder Methylprednisolon 1 mg/kg/Tag als Einmaldosis am Morgen) notwendig, insbesondere bei schwerer cGvHD sollte auch eine primäre Kombinationsimmunsuppression erwogen werden, um mittel- bis langfristig Steroide einzusparen [14]. Dabei kann sowohl Cyclosporin (Zielspiegel 100-150 ng/ml) als auch Tacrolimus (Zielspiegel 4-6 ng/ml) eingesetzt werden. Aktuell wird in Studien untersucht, ob mTOR-Inhibitoren oder die extrakorporale Photopherese (ECP) bereits in der Erstlinientherapie das Ansprechen und die Verträglichkeit der Therapie verbessern. Eine Kombinationstherapie aus mehr als 2 Immunsuppressiva ist in der Erstlinientherapie nicht indiziert. Eine topische Therapie kann additiv zur Verbesserung des lokalen Ansprechens eingesetzt werden. Patienten mit einem Overlap-Syndrom, bei denen akute Symptome insbesondere signifikante gastrointestinale Symptome (Diarrhoe) dominieren, sollten nach den Therapieempfehlungen für eine akute GvHD behandelt werden.

**Tabelle 2 Steroide zur Therapie der chronischen GvHD**

	<b>Dexamethason (Fortecortin®)</b>	<b>Methylprednisolon (Urbason®)</b>	<b>Prednison (Decortin®)</b>	<b>Prednisolon (Decortin H®)</b>
<b>Dosis mg/Tag</b>	0,5-12	8 - 80	5 - 250	5 - 250
<b>Wirkdauer in Stunden</b>	36 - 72	12 - 36	12 - 36	12 - 36
<b>Cushingschwelle mg/Tag</b>	1,5 - 2	6 - 8	7,5 - 10	7,5 - 10
<b>Fache Entzündungs- hemmung relativ zu Hydrocortison</b>	25 - 30	5	4	4
<b>Fache Mineralo- corticoide-Wirkung</b>	< 0,1	0,5	0,6 - 0,8	0,6 - 0,8
<b>Besonderheit</b>	schlechte Wirksamkeit bei der GvHD jedoch gute ZNS-Gängigkeit – Einsatz bei ZNS-Manifestationen der GvHD	kaum Auftreten von Myopathien, häufiges Auftreten von Euphorien	keine	Spiegel unabhängig vom Albumin

Generell sollte bis auf Fälle eines Overlap-Syndroms mit gleichzeitigen Symptomen einer akuten und chronischen GvHD bei der chronischen GvHD eine Einmalgabe der Steroide am Morgen erfolgen.



## Topische Therapien

Folgende lokalisierte Therapiemaßnahmen stehen zur Verfügung:

Organ	Medikament	Ansprechrate	Nebenwirkungen	Kommentare
Haut	Steroide	n.a.	Hautatrophie	Stamm und Extremitäten: mittel und hochpotente Steroide, Gesicht: Hydrocortison 1%
	Tacrolimus / Pimecrolimus	~ 70	Langzeitrisiko für kutane Malignome	Applikation 2 x pro Tag
	PUVA	~ 75	Phototoxizität, Langzeitrisiko für kutane Malignome	Keine Kombination mit phototoxischen Medikamenten
	UVA	~ 60 - 70	Phototoxizität, Langzeitrisiko für kutane Malignome	Keine UV-Protektion nach Behandlung nötig, keine Kombination mit phototoxischen Medikamenten
	UVB	~ 60	Phototoxizität, Langzeitrisiko für kutane Malignome	Fehlende Effektivität bei Sklerose der Haut
GI	Steroide	~ 60 - 70		Budesonid od. Beclomethason
Lunge	Steroide	~ 50		Kann mit Betamimetika kombiniert werden
Mundschleimhaut	Tacrolimus/ Cyclosporin	~ 60	Potentielles Langzeitrisiko für Malignome der Mundschleimhaut	Systemische Spiegel möglich, cave renale Insuffizienz
	Steroide	~ 60 - 80	Risiko für lokale Infektionen (Pilze, Viren)	Beste Ergebnisse mit Budesonid
	PUVA	~ 60 - 70	Phototoxizität, Langzeitrisiko für kutane Malignome	Wichtige Option für refraktäre orale cGVHD
Augen	Steroide	~ 60 - 75	Risiko für Atrophie der Cornea und infektiöse Keratitis	Bessere Kurzzeitverträglichkeit, keine Langzeittherapie
	Cyclosporin	~ 60	Lokales Brennen und Stechen	Weniger Langzeit-NW, höhere Langzeit-Effektivität als Steroide
Vaginal	Steroide	n.a.	Erhöhtes Risiko für lokale Infektionen und Atrophie	Top. Östrogen-Therapie und antifungale Prophylaxe empfohlen
	Tacrolimus/ Cyclosporin/ Pimecrolimus	n.a.	Brennen	Wird schlechter toleriert, hat höhere Langzeiteffektivität

Abkürzungen: PUVA, UVA, UVB, GI n.a.

### 9.2.7.2 Zweitlinientherapie

Kommt es unter der Erstlinientherapie zum Progress der Symptome während der ersten 4 Wochen bzw. bleibt eine Verbesserung der Symptome innerhalb von 8 - 12 Wochen aus, ist die Einleitung einer Zweitlinientherapie erforderlich. Auch nach dem Versagen der Erstlinientherapie bleibt der Einsatz von Steroiden aufgrund ihrer breiten antiinflammatorischen Wirkung wichtig. Aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen sollte daher das primäre Ziel sein, durch eine Kombination von Steroiden mit einem weiteren Immunsuppressivum eine möglichst geringe Steroiddosis und im Falle einer Remission der cGvHD ein Absetzen der Steroide zu er-

reichen. Bezüglich der Wahl des Steroids gibt es keine Hinweise auf einen Vorteil eines Steroids bei dem Vergleich von Methylprednisolon, Prednison und Prednisolon, wobei in Studien zur cGVHD fast immer Prednison und Prednisolon eingesetzt wurden. Dexamethason sollte bei völligem Fehlen von Evidenz zur Therapie der cGVHD und klinischen Hinweisen auf eine schlechtere Wirksamkeit lediglich bei Patienten mit Verdacht auf ZNS-Manifestationen der GvHD eingesetzt werden. Generell sollten nicht mehr als drei immunsuppressive Medikamente kombiniert werden, da dies häufig nicht zu einer verbesserten Wirksamkeit, jedoch zu einem deutlich erhöhten Nebenwirkungs- und Infektionsrisiko führt. Bisher gibt es kaum Hinweise auf die zu erwartende Wirksamkeit der Medikamente, weshalb die Medikamentenauswahl sich hauptsächlich nach dem Nebenwirkungsprofil und der Anamnese richtet.

Die Beurteilung des Ansprechens erfolgt in Analogie zur Erstlinientherapie. Medikamente, welche sich als unwirksam erwiesen haben, sollten entsprechend beendet werden, wobei im Regelfall nur ein Medikament gleichzeitig verändert werden sollte, um die Wirksamkeit der gesetzten Therapiemaßnahmen besser beurteilen zu können.

### Salvage-Therapie der chronischen GvHD

Therapie	Empfehlung	Evidenz	Ansprechrate %	NW bei > 25% der therapierten Patienten	Kommentare
Steroide	B	III-1	n.a.	Osteoporose, -nekrose, Diabetes mellitus	Von zentraler Bedeutung
Photopherese [15]	C-1	II	~ 60-70 ~ (30% CR)	Infektionen bei zentral-venösen Zugängen	Venöser Zugang erforderlich, Steroid-sparender Effekt, gute Verträglichkeit
mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus [16])	C-1	III-1	~ 60 ~ (20% CR)	TAM, Hyperlipidämie, Hämatoxizität	Erhöhtes Risiko einer Mikroangiopathie in Kombination mit CNI, Spiegelkontrollen erforderlich
MMF [17]	C-1	III-1	~ 50 ~ (10% CR)	GI NW, erhöhtes Infektions- (viral)- und Rezidivrisiko	Steroid-sparender Effekt
CNI (Cyclosporin, Tacrolimus) [18]	C-1	III-1	n.a.	Renale Toxizität, Hypertonus	Steroid-sparender Effekt, Spiegelkontrollen erforderlich
Ruxolitinib [24]	C-2	III-2	> 50	Hämatotoxizität, Infektionen, Lebertoxizität	
Bortezomib [23] (Bisher nur als Erstlinientherapie in Kombination mit Kortison berichtet)	C-2	III-1	~ 70 10% CR (Kombinationseffekt: Prednison + Bortezomib)	Polyneuropathie, Hämatoxizität	Therapie insbesondere bei gleichzeitiger cGVHD und Rezidiv Plasmozytom
MTX	C-2	III-1	~ 50 ~ (10 - 20% CR)	Hämatotoxizität	Beste Ergebnisse bei mucokutaner cGVHD, Steroid-sparender Effekt, nicht bei Pleuraerguss oder Ascites
Hochdosis-Steroid	C-2	III-2	50-75 (nur PR)	Erhöhtes Infektionsrisiko	Rasche Kontrolle der cGVHD-Symptome
Thoraco-abdominale Bestrahlung	C-2	III-2	~ 50 ~ (25% CR)	Hämatotoxizität	Beste Ergebnisse bei Fasciitis und mucokutaner cGVHD
Hydroxychloroquin	C-2	III-2	~ 25 ~ (10% CR)	GI NW	Beste Ergebnisse bei mucokutaner und Leber cGVHD
Clofazimin	C-2	III-2	~ 50 (nur PR)	GI NW, Hyperpigmentierung	Beste Ergebnisse bei mucokutaner cGVHD
Pentostatin	C-2	II	~ 50 ~ (10% CR)	Hämatotoxizität, Infektionsrisiko	Beste Ergebnisse bei Kindern
Rituximab [19]	C-2	II	~ 50 ~ (10% CR)	Erhöhtes Infektionsrisiko	Effektiv bei Auto-Antikörper vermittelten Manifestationen
Imatinib	C-2	III-1	~ 50 ~ (20% CR)	Flüssigkeitsretention	Wirksamkeit vor allem bei sklerodermoider cGVHD und Bronchiolitis obliterans nachgewiesen

Therapie	Empfehlung	Evidenz	Ansprechrate %	NW bei > 25% der therapierten Patienten	Kommentare
Thalidomid [20]	C-3	II	~ 20-30 (nur PR)	Neurotoxizität, Sedierung, Obstipation	Therapie bei gleichzeitiger cGVHD und Rezidiv Plasmozytom
Interleukin 2 [21]	C-3	III-3	~ 50 (nur PR)	Fieber, Arthralgie	Bei sklerodermoider cGVHD
Azathioprin	C-3	III-1	n.a.	Hämatotoxizität, erhöhtes Infektionsrisiko	Erhöhtes Risiko für Malignome der Mundschleimhaut
Cyclophosphamid	C-3	III-3		Hämatotoxizität	<b>Bei vaskulärer Verlaufsform</b>
Retinoide	C-3	III-2	~ 60 (nur PR)	Hauttoxizität, Hyperlipidämie	Effektiv bei sklerodermoidem Hautbefall
Alemtuzumab	C-4	III-3	n.a.	Erhöhtes Infektionsrisiko	Letzte Option bei refraktärer cGVHD
Etanercept	C-4	III-3	n.a.	Erhöhtes Infektionsrisiko	Kann bei Mischbild aus akuter und cGVHD oder GI Manifestationen der cGVHD eingesetzt werden

B: Sollte generell eingesetzt werden, C-1: Einsatz nach Versagen der Erstlinientherapie gerechtfertigt, C-2 Einsatz ab der Drittlinientherapie gerechtfertigt, C-3 Einsatz nur unter spezifischen Umständen wegen eines ungünstigen Risikoprofil gerechtfertigt, C-4: experimentell, sollte nur innerhalb von Studien und in Einzelfällen eingesetzt werden, III-1: mehrere Fallberichte von retrospektiven Evaluationen oder kleinen klinischen unkontrollierten Studien, III-2: lediglich eine retrospektive unkontrollierte Studie oder retrospektive Evaluation, III-3: ausschließlich Einzelfallbereiche [22].

### 9.2.7.3 Spezifische Therapie der betroffenen Organsysteme

#### Orale GvHD:

- zunächst Ausschluss v. Infektionen, dann zunächst mit Budesonid-Mundspüllösung beginnen (wenn grossflächig, sonst Volon A Haftsalbe, wenn lokal, erst dann Tacrolimus-Salbe
- Budesonid Nasenspray Spray,
- Protopic® (FK506) Protopic 0,1% auf Mullkomresse.
- Triamcinolon (Volon A® Haftsalbe). Details siehe 9.5.7
- Schwarzteemundspülung
- Xerostomie: häufiges Trinken, zuckerfreie Bonbons, Kaugummi,
- Budesonidmundspüllösung, Details siehe 9.5.
- Speichelersatz z.B. Xerotin® oder Dentoid xeros® Mundspülung (enthalten u.a. Carboxymethylcellulose)
- Durch Speichelmangel vermehrte Anfälligkeit für Karies. Regelmäßige zahnärztliche Kontrollen empfohlen
- Pyralvex® (Rhabarberwurzel, Salizylsäure) bei Mucozellen

#### Neuromuskulär:

- Polyneuropathie: Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin
- Muskelkrämpfe: Versuch mit hochdosiertem Magnesium, Limptar® oder Pregabalin
- Steroidmyopathie/Kontraktoren: intensive Physiotherapie

#### Leber:

- UDCA (Ursofalk®) Dosis 3 x 250 mg bei Cholestase
- Budesonid (Budenofalk®, Entocort®) 3 x 3 mg (bei Transaminasenerhöhung)

#### Lunge

- Azithromycin 250 mg 0-1-0 Mo, Mi, Fr
- Hochdosierte Steroidinhalation in Kombination mit lang-wirksamen beta2-Mimetikum
- Einsatz von Montelukast
- Substitution von Immunglobulinen bei IgG-Mangel (IgG < 4g/l oder IgG2-Mangel) und Infektionen

- Konsequente immunsuppressive Therapie unter Kontrolle der Lungenfunktion (bevorzugte Medikamente: Steroide, CNI (Tacrolimus), ECP, mTOR-Inhibitoren, Imatinib)
- Ggf. Lungentransplantationsambulanz wenn Lungentransplantation erwogen wird. Eine Lungentransplantation ist erst möglich, wenn 2 Jahre Rezidivfreiheit besteht
- Atemtherapie
- Bei respiratorischer Insuffizienz Heimsauerstoff

## **GIT**

- Budesonid (Budenofalk®, Entocort®) 3 x 3 mg
- Ausschluss und Behandlung von Differentialdiagnosen (virale/bakterielle Gastroenteritis, exokrine Pankreasinsuffizienz)

## **Auge**

- konservierungsmittelfreie und Phosphat-freie Augentropfen einsetzen, aufgrund erhöhten Infektionsrisikos bevorzugt als Einmalphiolen (EDO)
- Cyclosporin-Augentropfen zur topischen Langzeittherapie
- Cortison-haltige Augentropfen nur zur kurzzeit. Therapie unter Kontrolle des Augenarztes
- immer Mitbetreuung durch Augenarzt

## **Genital Frauen**

- Pflege mit z.B. Deumavan® (wasserfreie Fette), Vagisan® (wässrige Creme, kann brennen)
- ggf. oestrogenhaltige Lokalthherapie (Oekolp®)-Verordnung durch Gynäkologen
- antientzündliche Therapie mit topischen Steroiden oder Calcineurin-Inhibitoren
- bei Stenosen: Vaginaldilatation, operative Synechienlösung

## **Genital Männer**

- Pflege mit Dexpanthenolsalbe, Schwarzteeumschläge, top. Calcineurin-Inhibitoren (Protopic® oder Elidel®; insbesondere bei Erosionen, topische Steroide nur kurzfristig einsetzen, optimal kombiniert mit top. Antimykotikum)
- Ggf. Zirkumzision bei Phimose

## **Knochen**

- Patienten mit chronischer GvHD haben ein hohes Osteoporose-Risiko und ein erhöhtes Risiko für aseptische Knochennekrosen. Eine Substitution von 25-OH-Vitamin D ist dringend erforderlich (bei zu geringer Calciumzufuhr in Kombination mit Calcium)
- Eine jährliche Osteodensitometrie wird empfohlen sofern nicht bereits eine anti-resorptive Therapie (Bisphosphonat oder Deumosab) erfolgt

### **9.2.7.4 Physikalische Therapie**

Folgende Begleitmaßnahmen sollten über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden, um das Allgemeinbefinden der Patienten zu verbessern:

- Krankengymnastik zur Prophylaxe und Behandlung der Steroidmyopathie
- Bindegewebsstechniken (nach vorheriger Wärmeapplikation) und manuelle Therapie insbesondere bei fibrotischen Veränderungen
- Lymphdrainage
- Atemtherapie, reflektorische Atemgymnastik bei Lungenbeteiligung und Indurationen im Stammbereich

### **9.2.7.5 Supportive Therapien**

- Inhalativa
- Antiinfektiva (unter Immunsuppression immer PCP-Prophylaxe, weiterhin sollte zumindest eine Pneumokokken-wirksame Stand by Antibiose rezeptiert werden, eine HSV/VZV-Prophylaxe sollte in den ersten 2 Jahren nach Transplantation bzw. bei Anamnese erwogen werden. Unter Kombinationsimmunsuppression und Steroiden > 0,5 mg/kg/Tag sollte auch eine Aspergillus-Wirksame prophylaktische Antimykose erwogen werden)
- Pflegeprodukte

- Zusatzernährung
- Psychologische Betreuung belasteter Patienten

### 9.2.7.6 Response Assessment

Beurteilung des Ansprechens nach den in Tabelle 9.2.7.2 aufgeführten Kriterien.

---

#### Literatur

- 1 Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9:215-233.
- 2 Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2001;97:1219-1226.
- 3 Mo XD, Xu LP, Zhang XH, et al. Chronic gvhd induced gvl effect after unmanipulated haploidentical hematopoietic sct for aml and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:127-133.
- 4 Detrait MY, Morisset S, Peffault de Latour R, et al. Pre-transplantation risk factors to develop sclerotic chronic gvhd after allogeneic hsct: A multicenter retrospective study from the société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (sfgm-tc). *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:253-258.
- 5 Kuzmina Z, Greinix HT, Weigl R, et al. Significant differences in b-cell subpopulations characterize patients with chronic graft-versus-host disease-associated dysgammaglobulinemia. *Blood.* 2011;117:2265-2274.
- 6 Miklos DB, Kim HT, Miller KH, et al. Antibody responses to h-y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood.* 2005;105:2973-2978.
- 7 Sherer Y, Shoenfeld Y. Autoimmune diseases and autoimmunity post-bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:873-881.
- 8 Tivol E, Komorowski R, Drobyski WR. Emergent autoimmunity in graft-versus-host disease. *Blood.* 2005;105:4885-4891.
- 9 Kuzmina Z, Eder S, Böhm A, et al. Significantly worse survival of patients with nih-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: Results of a prospective study. *Leukemia.* 2012;26:746-756.
- 10 Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:945-956.
- 11 Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:389-401.
- 12 Carpenter PA. How i conduct a comprehensive chronic graft-versus-host disease assessment. *Blood.* 2011; 118:2679-2687.
- 13 Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): First-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biology Blood Marrow Transplant.* 2010;16:1611-1628.
- 14 Wolff D, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Halter J, Holler E. Klinische Praxis der chronischen GvHD-ein Expertenkonsens aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. *Deutsches Ärzteblatt.* 2011;108:732-740.
- 15 Hautmann AH, Wolff D, Hahn J, et al. Extracorporeal photopheresis in 62 patients with acute and chronic gvhd: Results of treatment with the cobe spectra system. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:439-445.
- 16 Mielke S, Lutz M, Schmidhuber J, et al. Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic gvhd without impairing disease control: A dual center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:1412-1418.
- 17 Lopez F, Parker P, Nademanee A, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:307-313.
- 18 Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Fung JJ, et al. Fk506 rescue in chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23:3225-3227.
- 19 Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-cd20 chimeric monoclonal antibody. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9:505-511.
- 20 Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 1992;326:1055-1058.
- 21 Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, et al. Interleukin-2 and regulatory t cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2055-2066.
- 22 Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic gvhd: Second line treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biology Blood Marrow Transplant.* 2011;17:1-17.
- 23 Herrera AF, Kim, H.T., Bindra, B., Jones, K.T., Alyea, E.P., et al. A phase II study of bortezomib plus prednisone for initial therapy of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1737-1743.
- 24 Zeiser R, Burchert C, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzfelder SK, et al.: Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia.* 2015;29:2062-2068.