

Graft-versus-Host Erkrankung, akut

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	4
4 Klinisches Bild	4
4.1 Symptome	4
4.1.1 Darm-GvHD	4
4.1.2 Haut-GvHD.....	4
4.1.3 Leber-GvHD	4
5 Diagnose	4
5.2 Diagnostik.....	4
5.2.1 Erstdiagnose	4
5.2.1.1 Darm GvHD.....	4
5.2.1.2 Haut-GvHD.....	5
5.2.1.3 Leber-GvHD	5
5.3 Klassifikation.....	6
5.4 Risikofaktoren	7
6 Prophylaxe und Therapie	8
6.1 Prophylaxe	8
6.1.1 Arzneimittel	9
6.1.1.1 Cyclosporin A.....	9
6.1.1.2 Tacrolimus.....	9
6.1.1.3 Methotrexat	9
6.1.1.4 Mycophenolatmofetil / Mycophenolsäure (MMF).....	10
6.1.1.5 Anti T Zell-Immunglobulin.....	10
6.1.1.6 mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus)	10
6.1.1.7 Cyclophosphamid	10
6.2 Therapie.....	11
6.2.1 Erstlinientherapie	12
6.2.1.1 Immunsuppression	12
6.2.1.2 Supportive Maßnahmen.....	12
6.2.1.3 Darm-GvHD:	12
6.2.1.4 Haut-GvHD:	12
6.2.2 Zweitlinientherapie	13
6.3 Risiko-Scores und Biomarker zum Ansprechen der akuten GvHD auf ..	13
Kortikosteroide	

9 Literatur	14
11 Therapieprotokolle	17
12 Zulassungsstatus	17
16 Anschriften der Verfasser	18
17 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	19

Graft-versus-Host Erkrankung, akut

Stand: Juli 2022

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Robert Zeiser, Daniel Wolff, Christof Scheid, Thomas Luft, Hildegard Greinix, Peter Dreger, Jürgen Finke, Ernst Holler, Jörg Halter

für die DAG-HSZT, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V.

1 Zusammenfassung

Die akute Graft-versus-host Erkrankung (GvHD) ist eine systemische entzündliche Erkrankung, die bei 30-60% der Patient*innen nach allogener peripherer Blutstammzelltransplantation, Nabelschnurbluttransplantation oder Knochenmarktransplantation auftritt. Hauptmanifestationsstellen im Körper sind Darm, Haut und Leber.

Entscheidend für Ausprägung und Prognose der GvHD ist die medikamentöse Prophylaxe. Wahl der Medikamente, Dosis und Dauer orientieren sich an individuellen Risikofaktoren wie Grad der HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger, Remissionsstand der Grunderkrankung und Alter des Empfängers.

Die Therapie einer akuten GvHD richtet sich nach deren Schweregrad. Bei Vorliegen eines Schweregrades II ist eine systemische immunsuppressive Therapie auf der Basis von Kortikosteroiden indiziert.

2 Grundlagen

2.1 Definition

Die akute Graft-versus-host Erkrankung ist eine systemische, entzündliche Erkrankung, die nach allogener peripherer Blutstammzelltransplantation, Nabelschnurbluttransplantation oder Knochenmarktransplantation auftritt und zur Schädigung insbesondere von Darm, Haut und Leber führt. Die aktuell gültige Definition des National Institute of Health unterscheidet

- klassische akute GvHD bis Tag 100
- „late-onset“ akute GvHD (nach 100 Tagen)
- persistierende und rekurrende akute GvHD.

2.2 Epidemiologie

Die akute GvHD entsteht bei 30% - 60% der Patient*innen die eine allogene hämatopoetische 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.

2.3 Pathogenese

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 Pathophysiologie der GVHD spielen [2, 3].

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

4.1.1 Darm-GvHD

Typische klinische Zeichen der Darm-GvHD sind profuse wässrige Diarrhoen in Verbindung mit schmerzhaften abdominellen Krämpfen (Tenesmen). Die Patient*innen 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. Diagnostik der Darm-GvHD siehe Kapitel [5.2.1.1](#).

4.1.2 Haut-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 Dekolleté, Nacken, Unterarme und Gesicht. Diagnostik der Haut-GvHD siehe Kapitel [5.2.1.2](#).

4.1.3 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, ist eine Leberbiopsie zur Diagnose nicht erforderlich. Diagnostik der Leber-GvHD siehe Kapitel [5.2.1.3](#).

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

5.2.1.1 Darm GvHD

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 Kolosko-

pie, da hier GvHD gehäuft zu finden ist [4]. Histologische Kriterien für das Vorliegen einer GvHD (Tabelle 1) sind Anzahl der Apoptosen, Kryptenabszesse und Epithelverlust [5].

Tabelle 1: 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 Mukosadefekte
IV	Diffuse mikroskopische Mukosadefekte bis zum vollständigen Epithelverlust

Differenzialdiagnostisch kommen für Durchfälle und abdominelle Schmerzen nach Transplantation infektiöse Ursachen in Frage. Bakterielle Infektionen wie Salmonellen, Clostridium 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 differenzialdiagnostisch Chemotherapie-Nebenwirkung und hoch dosierte Magnesium Gabe in Frage. Weiterhin kann eine Toxizität von Mycophenolat eine milde GvHD klinisch und teilweise auch histologisch imitieren.

5.2.1.2 Haut-GvHD

Bei relevanten Differenzialdiagnosen 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 (Tabelle 2) [6].

Tabelle 2: Histologischer Schweregrad der Haut-GvHD

Grad	Beschreibung
I	Vakuoläre Degeneration der basalen Keratinozyten
II	Vakuoläre Degeneration der Keratinozyten mit Spongiose und Dyskeratose bzw. zytoide Einschlusskörperchen, sog. „Civatte bodies“
III	Grad II und zusätzlich Epidermolyse 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 okulär) betreffen. Die orale GvHD kann sich als schmerzhafte Mukositis manifestieren, differenzialdiagnostisch 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.

5.2.1.3 Leber-GvHD

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 [7] Anhand der

Prozentzahl der betroffenen interlobulären Gallengänge wird der histologische Schweregrad der Leber GvHD festgelegt [8] (Tabelle 3).

Tabelle 3: Histologischer Schweregrad der Leber-GvHD [8]

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

Differenzialdiagnostisch 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.

5.3 Klassifikation

Zur Beurteilung der Schwere der GvHD werden derzeit zwei unterschiedliche Einteilungen eingesetzt [9, 10]. In beiden wird die GvHD in **Gesamtschweregrade** (null bis vier) eingeteilt. Der jeweilige Gesamtschweregrade ergibt sich aus dem Muster und der Ausprägung (Stadien) des Befalls der verschiedenen Organe. Die Einstufung in die verschiedenen Stadien der GvHD erfolgt organbezogen aufgrund der Ausprägung (Schwere) der klinischen Symptome.

Einteilung nach Harris (Tabelle 4) [9]:

Tabelle 4: Organstadien der akuten GvHD [9]

	Haut	Darm	Leber
Stadium	Klinisches Bild	Diarrhoe ml/Tag	Bilirubin mg/dl
0	Kein Erythem/Exanthem	Diarrhoe <500 ml/Tag Kinder: <10ml/kg/d oder < 4x/d	Bilirubin <2 mg/dl (<34 umol/l)
1	Makulopapulöses Exanthem <25% der Körperoberfläche ¹	Diarrhoe 500-1000 ml/Tag ² oder 3 - 6 Stühle/Tag oder Übelkeit ³ Kinder: 10-19,9ml/kg/d oder 4-6x/Tag	Bilirubin 2 - 3 mg/dl (34-51 umol/l)
2	Makulopapulöses Exanthem 25-50% der Körperoberfläche	Diarrhoe 1000-1500 ml/Tag oder > 6 Stühle/Tag ³ Kinder: 20-30ml/kg/d oder 7-10x/Tag	Bilirubin 3 - 6 mg/dl (52-102 umol/l)
3	Generalisiertes Exanthem	Diarrhoe >1500 ml/Tag Kinder: >30ml/kg/d oder > 10x /Tag	Bilirubin 6 - 15 mg/dl (103-255 umol/l)
4	Generalisiertes Exanthem mit Blasenbildung und Desquamation > 5% KO	„akuter Bauch“ mit oder ohne paralytischen Ileus blutige Diarrhoe	Bilirubin >15 mg/dl (>255 umol/l)

Legende:

¹Berechnung der Körperoberfläche (KO) nach 9er-Regelung Kopf 9 %, je Arm 9 %, Vorder- oder Rückseite des Stammes je 18 %, je Bein 18 %;

²Stuhlmenge pro Stuhlgang mindestens 100-200ml;

³anhaltende Übelkeit mit histologischen Zeichen einer GVHD in Magen- oder Duodenalbiopsien.

Aufgrund der Beurteilung der Stadien der einzelnen Organe erfolgt die Einstufung des **Gesamtschweregrades** der GVHD (Tabelle 5) [9]:

Tabelle 5: Gesamtschweregrad der akuten GvHD (nach Harris) [9]

Gesamtschweregrad	Charakteristika
0	kein Stadium 1-4 irgendeines Organs
I	Stadium 1-2 Haut ohne Leber, oberer GI Trakt, oder unterer GI Trakt beteiligt
II	Stadium 3 Haut und/oder Stadium 1 Leber und/oder Stadium 1 oberer GI Trakt und/oder Stadium 1 unterer GI Trakt
III	Stadium 2-3 Leber und/oder Stadium 2-3 unterer GI Trakt, mit Stadium 0-3 Haut und/oder Stadium 0-1 oberer GI Trakt
IV	Stadium 4 Haut, Leber, oder unterer GI Trakt Beteiligung, mit Stadium 0-1 oberer GI Trakt

Einteilung nach Glucksberg [10], Tabelle 6:

Tabelle 6: Gesamtschweregrad der akuten GvHD (mod. nach Glucksberg [10])

Gesamtschweregrad	Muster und Schwere der Organbeteiligung nach [10]			Karnofsky (%)
	Haut	Leber	Darm	
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

Legende:
 * meist Multiorganbefall; auch GvHD des oberen Gastrointestinaltraktes

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

5.4 Risikofaktoren

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

6 Prophylaxe und Therapie

6.1 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 und in der Schweiz 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 mit mehr CMV-Reaktivierungen einherging [11].

Für den zusätzlichen Einsatz von ATG zur Reduktion von GvHD bei Transplantationen mit unverwandten Spendern besteht Evidenzlevel Ib (Phase III, randomisiert, multizentrisch) [12]. Im Folgenden werden einige wesentliche Komponenten der Immunsuppression sowie deren mögliche Dosierung und Anwendung zur GvHD Prophylaxe beschrieben. Ein orientierender Algorithmus ist in **Abbildung 1**, die zugrundeliegende Evidenz in **Tabelle 7** dargestellt.

Abbildung 1: Orientierender Algorithmus zur GvHD Prophylaxe

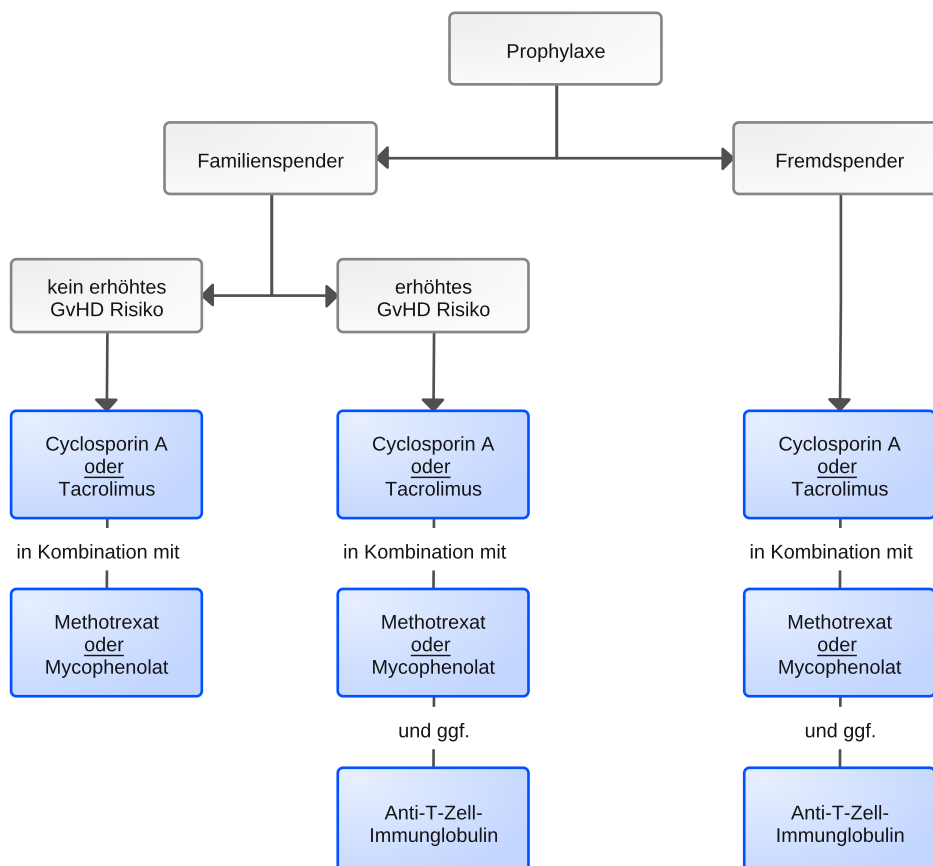


Tabelle 7: Studien zur GvHD-Prophylaxe

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	[17]
Familienspender ohne Mismatch	Tacrolimus/Sirolimus versus Tacrolimus /MTX	Phase III, randomisiert multizentrisch	Tac/Sir ist vergleichbar mit Tac/MTX	[25]
Familienspender und Fremdspender	Tac/MMF versus Tac/MTX	Phase II, randomisiert, unizentrisch	MMF ist weniger toxisch als MTX	[18]
Fremdspender ohne Mismatch	CyA/MTX mit/ohne ATG-F	Phase III, randomisiert, multizentrisch	Hinzunahme von ATG-F führte zu weniger aGvHD und cGvHD	[12]
Familienspender und Fremdspender	Alemtuzumab allein	retrospektiv, multizentrisch	Geringe Rate cGvHD	[26]
Familienspender und Fremdspender, nur Knochenmark	Cyclophosphamid nach Transplant allein	prospektiv, unizentrisch	CY Tag 3/4 post Tx ist wirksam	[27]

Legende:

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

6.1.1 Arzneimittel

6.1.1.1 Cyclosporin A

Um zum Zeitpunkt der Transplantation bereits einen wirksamen CyA Spiegel zu erreichen, sollte bereits vor Transplantation mit der Medikation begonnen werden. Beschrieben wird 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 [13]. Eine Umstellung auf orale Verabreichung soll erfolgen, wenn die Nahrungsaufnahme möglich ist. Bei reduzierter Konditionierung ohne relevante Mukositis kann bereits ab Beginn eine orale Gabe erfolgen. Zu beachten ist die Interaktion von CyA mit anderen Medikamenten [14]. 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.

6.1.1.2 Tacrolimus

[Tacrolimus](#) wird in vielen Zentren alternativ zu CyA verwendet [15]. Der angestrebte Talspiegel liegt bei 5-12 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 transplant-assoziierte Mikroangiopathie (TAM) unter Calcineurin-Inhibitoren, die besonders bei Kombination mit mTOR Inhibitoren beschrieben wurde [16].

6.1.1.3 Methotrexat

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 [17] Kontraindikationen für den Einsatz von MTX sind eine Niereninsuffizienz sowie Pleuraergüsse oder Aszites.

6.1.1.4 Mycophenolatmofetil / Mycophenolsäure (MMF)

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 hämatopoetische Regeneration beschrieben, dagegen scheint die prophylaktische Wirkung gegenüber MTX etwas geringer zu sein, es wurden höhere GVHD Grad 3 und 4 Raten unter MMF beobachtet im Vergleich zu MTX [18- 20].

6.1.1.5 Anti T Zell-Immunglobulin

ATG-Fresenius (ATG-F) wird basierend auf einer randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie [12] 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 20mg/kg verteilt auf 3 Tage vor Transplantation gegeben. Andere Dosierungen, insbes. im Kontext reduzierter Konditionierung, werden z.B. mit 3 x 10mg/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 wird im Gegensatz zu ATG-F durch Immunisierung mit Thymozyten gewonnen und ist nicht für die Indikation der GvHD Prophylaxe zugelassen. Hier ist die Dosierung, die üblicherweise verwendet wird: 1,5 bis 2,5 mg/kg/Tag (Evidenzlevel II-III)

6.1.1.6 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](#) [16] untersucht. Neben einer reduzierten Toxizität wurde zum Teil eine höhere Wirksamkeit postuliert. Letzteres wurde aber in einer aktuellen randomisierten Phase III Studie nicht bestätigt [21]. Die Rate von SOS und Mikroangiopathie, die in einer Phase II Studie 25% bzw. 29% betragen hatte [22] lag in der Phase III Studie bei 11% bzw. 5% und war nicht signifikant höher als im Vergleichsarm [21]. 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.

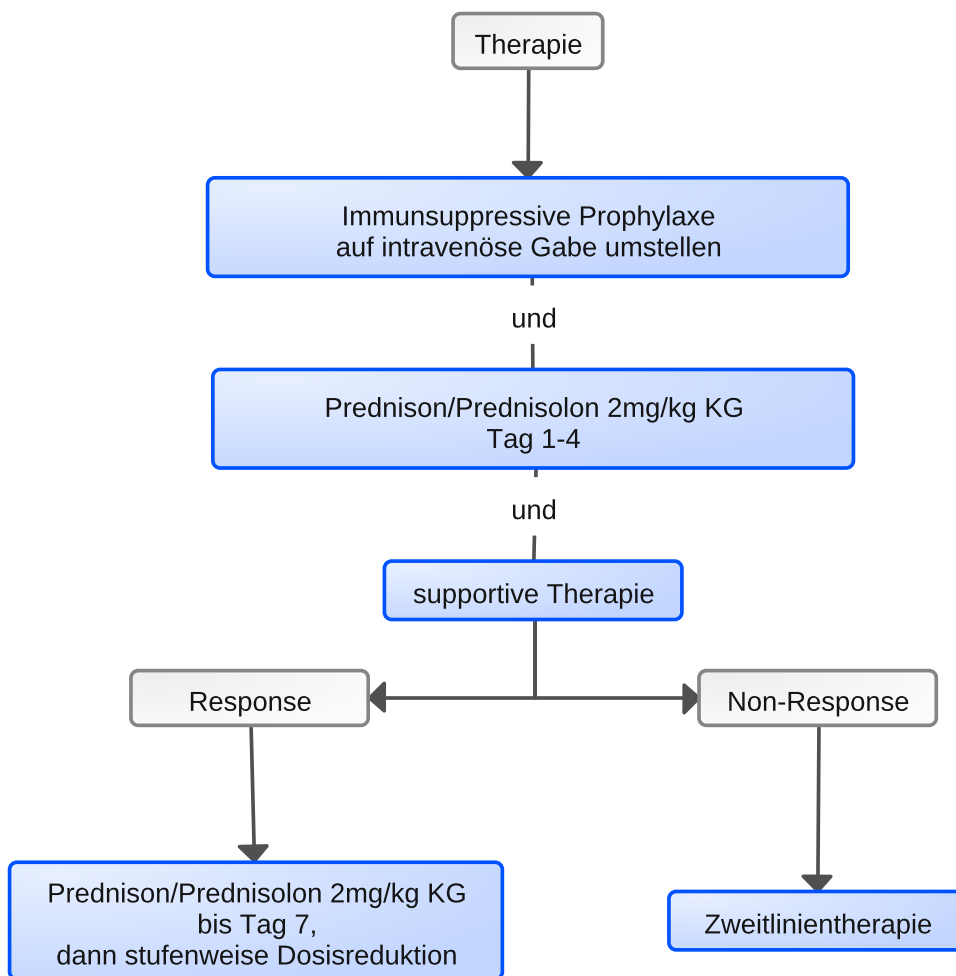
6.1.1.7 Cyclophosphamid

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 [23, 27]. Bei Verwendung von PBSZ wurde post-Transplant Cyclophosphamid erfolgreich in Kombination mit [Sirolimus](#) als GvHD-Prophylaxe verwendet [24].

6.2 Therapie

Die Therapie der akuten GvHD richtet sich nach deren Schweregrad. Bei Vorliegen eines Schweregrades II oder mehr soll 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 Kortikosteroide sind [28] mit einem Evidenzlevel IIb. Als Zweitlinientherapie werden am häufigsten MMF und extrakorporale Photopherese angewendet [28]. Insgesamt ist die Zweitlinientherapie der akuten GvHD heterogen, die Evidenzlevel für verschiedene Immunsuppressiva liegen bei IIb bis III. Ein orientierender Therapiealgorithmus ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

Abbildung 2: Orientierender Algorithmus zur Therapie der akuten GvHD



Im Folgenden werden die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten dargestellt.

6.2.1 Erstlinientherapie

6.2.1.1 Immunsuppression

- Immunsuppressive Prophylaxe (CyA, MMF) auf intravenöse Gabe umstellen (insbesondere bei Darm-GvHD)
- CyA Spiegel im Bereich über 200 ng/ml halten.
- Prednisolon 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

6.2.1.2 Supportive Maßnahmen

- Flüssigkeitssubstitution
- Parenterale Zusatzernährung
- Antibiotische / antivirale / antimykotische Therapie (insbesondere bei Infekt-getriggelter GvHD)
- Antimykotische Prophylaxe (z.B. mit [Posaconazol](#)) [29]
- [Posaconazol](#) zeigte im Vergleich mit [Fluconazol](#) bei Patient*innen mit GvHD eine geringere Rate an invasiven Aspergillosen und ein niedrigeres Risiko an einer Pilzinfektion zu versterben [29]
- Schmerztherapie
- Magenschutz

6.2.1.3 Darm-GvHD:

- Die akute Darm GvHD stellt eine vitale Bedrohung dar und erfordert eine stationäre Aufnahme in einem transplantationserfahrenen Zentrum.
- Zusätzlich zur Immunsuppression antimykotische Medikation ([Posaconazol](#) [29], liposomales Amphotericin oder Voriconazol). Neue Daten weisen darauf hin, dass durch Antibiose das Mikrobiom ungünstig verändert wird und die GvHD eventuell gefördert wird [30]. Daher Antibiose nur bei Hinweis auf bakterielle Infektion. Evtl. kann eine Antibiotische Prophylaxe mit Rifaximin 2x200mg p.o. erwogen werden. Evidenzlevel IIIa (Weber & Holler 2018)
- >Grad III Nahrungskarenz, ansonsten Koststufe I + Budesonid p.o., Sonden- oder Trinknahrung, Laktose-freie Kost
- Bei ausgeprägtem Flüssigkeitsverlust: Somatostatin-Perfusor oder Loperamid

6.2.1.4 Haut-GvHD:

- Hautpflege: OHNE Urea, z.B. DAC Basiscreme, oder Bepanthenol Lotion
- Steroid-haltig: z.B. Advantan Milch
- Immunsuppressiva lokal: Pimecrolimus, [Tacrolimus](#) nur lokal- z.B. Gesicht, Körperfalten, Genitalbereich.

6.2.2 Zweitlinientherapie

Es werden verschiedene Therapieansätze und deren mögliche Dosierung bei Patient*innen, die nicht auf Prednison ansprechen, dargestellt. Die aktuelle Praxis der Behandlung der akuten GvHD in der Zweitlinie wurde in folgenden Übersichten für Deutschland [28] und die USA [31] erfasst. Die Optionen sind in [Tabelle 8](#) zusammengestellt. Die Wahl der Therapieoption erfolgt auf der Basis des Wirkungsspektrums, des Nebenwirkungsprofils, und der Verfügbarkeit.

Tabelle 8: Optionen der Zweitlinientherapie

Arzneimittel	Dosierung/Applikation	Anmerkung	Referenz
Ruxolitinib	2 x 10 mg täglich p.o.	Phase III Studie zeigt signifikant höhere Ansprechraten bei Ruxolitinib vs. BAT FDA und EMA Approval für SR aGVHD	[35, 38, 47]
Extrakorporale Photophorese (ECP)	initial 3x/Woche, dann 2x/Woche bis zur Resolution	möglichst zeitnah	[32]
Mycophenolatmofetil (MMF)	3 x 1g/Tag i. v.		
Mycophenolat (MPA)	2 x 720 mg p.o.		
Psoralen- und Ultraviolet A-Bestrahlung (PUVA) oder UVB-Bestrahlung		nur bei isolierter Haut-GvHD indiziert	
Basiliximab	40 mg/Woche i.v.		[33]
ATG	5 x 5 mg/kg KG i.v., über eine Woche verteilt	Deutlich erhöhtes Risiko für virale Infektionen	
Etanercept	25 mg 2x/Woche s.c.	Darm- und/oder Haut-GvHD	[44]
Sirolimus	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)	nur orale Applikation verfügbar	
Everolimus	2 x 0,5 mg/Tag p.o., Zielspiegel 5-10 ng/ml	nur orale Applikation verfügbar	
Pentostatin	1,4 mg/m ² für 3 Tage i.v.	Kasuistiken	[34]
Mesenchymale Stromazellen (MSCs)			[42, 43]
Vedolizumab	300mg i.v. d1, 14, anschließend alle 4 Wochen)	Fallserie	[45]
Alpha1 Antitrypsin	60 mg/kg/Tag für 4 Wochen an den Tagen 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, und 28 (maximal, 8 Dosen)	Phase II Studie	[48]
Stuhl-Transplantation	einmalig	Fallserie	[49]
Infliximab (anti-TNF α)	3 mg /kg i.v., Wdh. nach 1 Woche	Therapieoption	[46]

6.3 Risiko-Scores und Biomarker zum Ansprechen der akuten GvHD auf Kortikosteroide

Eine wichtige Frage im therapeutischen Algorithmus der akuten GvHD ist, ob der Patient/ die Patientin auf Cortikosteroide ansprechen wird. Eine GvHD-Arbeitsgruppe aus Minnesota hat einen GvHD Risiko-Score beschrieben, über den Patient*innen mit Hochrisiko-aGVHD, die wahr-

scheinlich nicht auf Kortikosteroide ansprechen, bereits bei Krankheitsbeginn identifiziert werden können [37, 38]. In die Hochrisiko-Gruppe fallen Patient*innen 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 $\geq 3^\circ$ + unterer Gastrointestinaltrakt $\geq 3^\circ$
- Haut $\geq 3^\circ$ + Leber $\geq 2^\circ$ [37]

Patient*innen in dieser Hochrisikogruppe haben eine schlechte Prognose und benötigen wahrscheinlich bereits initial eine alternative Therapie neben den Kortikosteroiden. Es gibt zunehmend Hinweise, dass auch Biomarker wie ST2 [39] TNFR1 und Reg3 α [40] im Serum oder Single-nucleotid Polymorphismen (SNPs) innerhalb des Thrombomodulin-Gens [41] zur Identifikation von Patienten mit Kortikosteroid-refraktärer GvHD genutzt werden können.

Der **Endotheliale Aktivierungs- und Stressindex** (EASIX) basiert auf einfachen Labormarkern (LDH*Kreatinin/Thrombozyten) und prädiziert das Risiko steroid-refraktärer und letaler Verläufe zu Beginn einer akuten GVHD [50].

9 Literatur

1. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med* 377:2167-2179, 2017. DOI:10.1056/NEJMra1609337
2. Schwab L, Goroncy L, Palaniyandi S et al.: Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance gvhd via tissue damage. *Nat Med* 20:648-654, 2014. DOI:10.1038/nm.3517
3. Luft T, Dreger P, Radujkovic A: Endothelial cell dysfunction: a key determinant for the outcome of allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:2326-2335, 2021. DOI:10.1038/s41409-021-01390-y
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* 47:430-438, 2012. DOI:10.1038/bmt.2011.137
5. Lerner K, Kao GF, Storb R et al.: Histopathology of graft-vs.-host reaction (gvhr) in human recipients of marrow from hl-a-matched sibling donors. *Transplant Proc* 6:367-371, 1974. PMID:4155153
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, 2014. DOI:10.1111/jdv.12215
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* 464:175-190, 2014. DOI:10.1007/s00428-013-1528-8
8. McDonald GB, Shulman, HM, Sullivan, KM, Spencer, GD: Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part i. *Gastroenterology* 90:460-477, 1986. PMID:3510147
9. Harris AC, Young R, Devine S et al: International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 4-10, 2016. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.09.001

10. 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* 18:295-304, 1974. [PMID:4153799](#)
11. 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* 90:392-399, 2015. [DOI:10.1002/ajh.23955](#)
12. 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* 10:855-864, 2009. [DOI:10.1016/S1470-2045\(09\)70225-6](#)
13. Malard F, Szydlo RM, Brissot E, et al.: Impact of cyclosporine-A concentration on the incidence of severe acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 28-34, 2010. [DOI:10.1016/j.bbmt.2009.08.010](#)
14. Glotzbecker B et al.: Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: What every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant* 18:989-1006, 2012. [DOI:10.1016/j.bbmt.2011.11.029](#)
15. 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* 15:919-929, 2009. [DOI:10.1016/j.bbmt.2009.04.004](#)
16. 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* 19:298-304, 2013. [DOI:10.1016/j.bbmt.2012.10.006](#)
17. 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* 314:729-735, 1986. [PMID:3513012](#)
18. 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* 16:937-947, 2010. [DOI:10.1016/j.bbmt.2010.01.010](#)
19. 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* 48:1578-1580, 2013. [DOI:10.1038/bmt.2013.89](#)
20. Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, et al.: Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* CD010280, 2014. [DOI:10.1002/14651858.CD010280.pub2](#)
21. Cutler C, Logan B, Nakamura R et al.: Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic hct. *Blood* 124:1372-1377, 2014. [DOI:10.1182/blood-2014-04-567164](#)
22. 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* 15:101-108, 2009. [DOI:10.1016/j.bbmt.2008.11.004](#)
23. 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 allo-

- genetic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *J Clin Oncol* 32:3497-3505, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.54.0625
24. 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* 20:1828-1834, 2014. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.07.020
 25. 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* 124:1372-1377, 2014. DOI:10.1182/blood-2014-04-567164
 26. Marsh JC, 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* 118:2351-2357, 2011. DOI:10.1182/blood-2010-12-327536
 27. Luznik L, Bolanos-Meade J, Zahurak M et al.: High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 115:3224-3230, 2010. DOI:10.1182/blood-2009-11-251595
 28. 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* 19:767-776, 2013. DOI:10.1016/j.bbmt.2013.01.018
 29. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al.: Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 356:335-347, 2007. PMID:17251530
 30. 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* 20:640-645, 2014. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.01.030
 31. 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* 18:1150-1163, 2012. DOI:10.1016/j.bbmt.2012.04.005
 32. Greinix HT, Worel N, Just U, Knobler R: Extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci* 50:349-357, 2014. DOI:10.1016/j.transci.2014.04.005
 33. 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* 130:568-574, 2005. PMID:16098072
 34. 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* 27:930-937, 2013. DOI:10.1111/ctr.12268
 35. Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S et al.: FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease. *Oncologist* e328-e334, 2019. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0627
 36. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al.: Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 29:2062-2068, 2015. DOI:10.1038/leu.2015.212
 37. 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* 157:732-741, 2012. DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09114.x

38. MacMillan ML, Robin M, Curtis AC et al.: A refined risk score for acute graft-versus-host-disease that predicts response to initial therapy, survival and transplant-related mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 21:761-767, 2015. [DOI:10.1016/j.bbmt.2015.01.001](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.01.001)
39. Vander 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* 369:529-539, 2013. [DOI:10.1056/NEJMoa1213299](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213299)
40. 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* 2:e21-e29, 2015. [DOI:10.1016/S2352-3026\(14\)00035-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(14)00035-0)
41. 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* 32:3421-3427, 2014. [DOI:10.1200/JCO.2013.54.4056](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4056)
42. Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H et al.: Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III-IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 163:501-509, 2013. [DOI:10.1111/bjh.12545](https://doi.org/10.1111/bjh.12545)
43. Kuçi Z, Bönig H, Kreyenberg H et al.: Mesenchymal stromal cells from pooled mononuclear cells of multiple bone marrow donors as rescue therapy in pediatric severe steroid-refractory graft-versus-host disease: a multicenter survey. *Haematologica* 101:985-994, 2016. [DOI:10.3324/haematol.2015.140368](https://doi.org/10.3324/haematol.2015.140368)
44. Park JH, Lee HJ, Kim SR et al. Etanercept for steroid-refractory acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J Intern Med* 29:630-636, 2014. [DOI:10.3904/kjim.2014.29.5.630](https://doi.org/10.3904/kjim.2014.29.5.630)
45. Fløisand Y, Lazarevic VL, Maertens J et al.: Safety and Effectiveness of Vedolizumab in Patients with Steroid-Refractory Gastrointestinal Acute Graft-versus-Host Disease: A Retrospective Record Review. *Biol Blood Marrow Transplant* 25:720-727, 2018. [DOI:10.1016/j.bbmt.2018.11.013](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.11.013)
46. Patriarca F, Sperotto A, Damiani D et al.: Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 89:1352-1359, 2004. [PMID:15531458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15531458/)
47. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J et al.: Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 382:1800-1810, 2020. [DOI:10.1056/NEJMoa1917635](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917635)
48. Magenau JM, Goldstein SC, Peltier D et al.: Soiffer RJ, Braun T, Pawarode A, Riwes MM, Kennel M, Antin JH, Cutler CS, Ho VT, Alyea EP 3rd, Parkin BL, Yanik GA, Choi SW, Lewis EC, Dinarello CA, Koreth J, Reddy P. α_1 -Antitrypsin infusion for treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood* 131:1372-1379, 2018. [DOI:10.1182/blood-2017-11-815746](https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-815746)
49. Goeser F, Sifft B, Stein-Thoeringer C et al.: *Eur J Haematol* 107:229-245, 2021. [DOI:10.1111/ejh.13642](https://doi.org/10.1111/ejh.13642)
50. Luft T, Benner A, Jodele S, et al. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol* 4:e414-e423, 2017. [DOI:10.1016/S2352-3026\(17\)30108-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30108-4)

11 Therapieprotokolle

- [Graft-versus-Host Erkrankung, akut - Therapieprotokolle](#)

12 Zulassungsstatus

- [Graft versus Host Erkrankung, akut - Zulassungsstatus](#)

16 Anschriften der Verfasser

Univ.-Prof. Dr. Robert Zeiser

Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Innere Medizin 1
Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
robert.zeiser@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Daniel Wolff

Universitätsklinikum Regensburg
Klinik für Innere Medizin III
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
daniel.wolff@ukr.de

Prof. Dr. Dr. h. c. Christof Scheid

Universitätsklinikum Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln
christoph.scheid@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Thomas Luft

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
thomas.luft@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Hildegard Greinix

Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Hämatologie
Auenbruggerplatz 38D
A-8036 Graz
hildegard.greinix@medunigraz.at

Prof. Dr. med. Peter Dreger

Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Innere Medizin V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
peter.dreger@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Jürgen Finke

Universitätsklinikum Freiburg
Medizinische Klinik I
Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
juergen.finke@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Ernst Holler

Klinikum der Universität Regensburg
Hämatologie und Onkologie
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93042 Regensburg
Ernst.Holler@ukr.de

Prof. Dr. Jörg Halter

Klinik für Hämatologie
Universitätsspital Basel
Spitalstrasse 21/ Petersgraben 4
4031 Basel
joerg.halter@usb.ch

17 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Dreger, Peter	UKHD	Ja Novartis	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Finke, Jürgen	Universitätsklinikum Freiburg	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Forschungsförderung durch Firmen: Medac, Neovii, Riemser	Nein	Nein
Greinix, Hildegard	Medizinische Universität Graz	Ja Novartis, Gilead, Miltenyi, Sanofi, Janssen, Takeda, Therakos	Nein	Nein	Ja Amgen, Celgene, Gilead, Janssen, Novartis, Sanofi, Takeda, Therakos	Nein	Nein	Nein
Halter, Jörg	Universitätsspital Basel CH-4031 Basel	Ja Advisory Board Novartis	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Holler, Ernst	Klinikum der Universität Regensburg	Ja Maatpharma Pharmabiom Novartis Medac jeweils als wissenschaftlicher Beirat	Nein	Nein	Ja Neoviii Novartis	Nein	Nein	Nein
Luft, Thomas	Universitätsklinikum Heidelberg	Nein	Nein	Nein	Ja JAZZ Vortrag 11/2021 Janssen Cilag Vortrag 09/2021	Nein	Nein	Nein
Scheid, Christof	Uniklinik Köln	Ja Amgen, BMS, Roche, Janssen	Nein	Nein	Ja Amgen, BMS, Janssen, Takeda, MSD, Novartis, GSK, Sanofi, Pfizer	Ja Novartis, Takeda, Janssen	Nein	Nein
Wolff, Daniel	Universität Regensburg	Ja Novartis, Incyte	Nein	Nein	Ja Behring, Novartis, Incyte, Takeda, Neovii, Mallickrodt, Gilead	Ja Novartis	Nein	Nein
Zeiser, Robert	Universitätsklinikum Freiburg	Ja Berater für Novartis und Malinckrodt	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
					Vortragshonorar von Incyte, Novartis und Mallinckrodt			

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft