onkopedia

onkopedia leitlinien

Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

ÖGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

Herausgeber

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

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

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 ... 4

2.3 Pathogenese ... 4

2.4 Risikofaktoren ... 4

4 Klinisches Bild ... 5

4.1 Symptome ... 5

5 Diagnose ... 5

5.2 Diagnostik ... 5

5.2.1 Erstdiagnose ... 5

5.2.1.1 Beurteilung des Schweregrades der Organmanifestation der chronischen GvHD ... 6

5.2.1.2 Beurteilung des Gesamtschweregrades der chronischen GvHD ... 8

5.3 Klassifikation ... 8

6 Therapie ... 9

6.1 Therapiestruktur ... 9

6.1.1 Erstlinientherapie ... 10

6.1.1.1 Systemische Therapie ... 10

6.1.1.2 Topische Therapie ... 10

6.2 Zweitlinientherapie ... 11

6.3 Spezifische Therapie der betroffenen Organsysteme ... 14

6.3.1 Oral ... 14

6.3.2 Neuromuskulär ... 15

6.3.3 Leber ... 15

6.3.4 Lunge ... 15

6.3.5 Gastrointestinaltrakt ... 15

6.3.6 Auge ... 16

6.3.7 Genital ... 16

6.3.8 Knochen ... 16

6.4 Physikalische Therapie ... 16

6.5 Supportive Therapien ... 16

6.6 Response Assessment ... 17

7 Rehabilitation ... 17

9 Literatur ... 17

10 Beurteilungsbogen ... 19

14 Anschriften der Experten ... 19

15 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten 21

Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch

Stand: Januar 2023

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte
- Leitlinien-Report

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

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

1 Zusammenfassung

Die chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) ist eine protrahiert einsetzende Reaktion des Spenderimmunsystems gegen Gewebe des Empfängers. Sie tritt bei ca. 50% der Patient*innen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation und in der Regel nach 2 bis 18 Monaten erstmalig auf.

Für die Diagnose muss eine eindeutige klinische Symptomatik/Manifestation oder eine histologische Sicherung vorliegen.

Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der chronischen GvHD und der Organmanifestation. Sie besteht aus topischen Maßnahmen, systemischer Gabe von Kortikosteroiden, ggf. in Kombination mit weiteren Immunsuppressiva.

Insbesondere die schwere chronischen GvHD ist für ca. 25% der Todesfälle nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit verantwortlich.

2 Grundlagen

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 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 Cholangitis, Bronchiolitis obliterans, Immunzytopenie und chronische Immundefizienz. Zur Klassifikation der verschiedenen Formen der cGvHD siehe Kapitel 5.3.
Das Overlap-Syndrom ist eine Subform der cGvHD (cGvHD mit zusätzlichen Symptomen einer akuten GvHD wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, diffuses Erythem). Abgrenzt wird die späte akute GvHD, welche in 3 verschiedene Subtypen aufgeteilt wird. Die persistierende akute GvHD beginnt vor Tag 100 und hält über diesen Tag hinaus an, die späte Form beginnt erstmals nach dem Tag 100 und die rezidivierende Form der akuten GvHD wurde zunächst vor dem Tag 100 erfolgreich behandelt und tritt erneut nach dem Tag 100 auf. Auch die späte akute GvHD wird

nach den Leitlinien der akuten GvHD behandelt. Die Kategorien der akuten und chronischen GvHD sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Kategorien der akuten und chronischen GvHD nach NIH Konsensus

Kategorie	Zeitpunkt Beginn der Symptome nach Transplantation oder DLI	Zeichen der akuten GvHD	Zeichen der chronischen GvHD *
Akute GvHD			
klassische akute GvHD	≤ 100 Tage	ja	nein
persistierende, rezidivierende oder späte akute GvHD	> 100 Tage	ja	nein
Chronische GVHD			
klassische chronische GvHD	kein Zeit Limit	nein	ja
Overlap-Syndrom (Mischbild von akuter und chronischer GvHD)	kein Zeit Limit	ja	ja

Legende:
DLI: Donor-Lymphozyten-Infusion

2.2 Epidemiologie

Die cGvHD tritt bei ca. 50% der Patientinnen und Patienten (Pat.) nach allogener hämatopoetischer 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 cGvHD bei Pat. mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv der malignen hämatologischen Grunderkrankung als Instrument zur dauerhaften Krankheitskontrolle in Kauf genommen. Ab einer moderaten cGVHD besteht eine Indikation zur systemischen Immunsuppression.

2.3 Pathogenese

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 widerspiegeln sich hier insbesondere in einem relativen Defizit an antigenspezifischen regulatorischen T-Lymphozyten. So sind bei der cGvHD sowohl alloreaktive als auch autoreaktive Antikörper nachweisbar [5, 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 Makrophagen und Fibroblasten bei der cGvHD hinweist.

2.4 Risikofaktoren

Folgende Risikofaktoren, die das Auftreten einer cGvHD wahrscheinlicher machen, sind beschrieben:

- vorherige akute GvHD

- Grad der HLA-Disparität zwischen Spender und Empfänger
- Periphere Blutstammzellen als Stammzellquelle verglichen mit Knochenmark
- höheres Alter des Empfängers und des Spenders
- vorangegangene Infektion (Pneumonie, Gastroenteritis, CMV-Reaktivierung)
- adoptiver Transfer von Spenderlymphozyten (DLI)

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Laut NIH Konsensus muss eine eindeutige diagnostische Manifestation/Symptom vorliegen, um von einer cGvHD sprechen zu können. Fehlt diese, ist das Vorliegen einer distinktiven Manifestation/Symptom einer cGvHD (Symptom differenziert zwischen akuter und chronischer GVHD, ist aber allein nicht beweisend für das Vorliegen einer cGVHD (z.B. Sicca-Symptomatik der Augen oder/und Mundschleimhaut)) erforderlich, wobei dann zusätzliche diagnostische Maßnahmen wie eine histologische Absicherung der Diagnose erforderlich sind. Zusätzlich zu den klassischen Organmanifestationen der cGvHD können auch atypische Manifestationen an anderen Organen auftreten, welche häufig Symptome von bekannten Autoimmunerkrankungen (Immunthrombozytopenie, Autoimmun-Pankreatitis) zeigen [9]. Folgende Manifestationen wurden definiert siehe Tabelle 2:

Tabelle 2: Definierte Manifestationen cGvHD

• Haut	Poikilodermie, Lichen-Planus-artige, sklerotische, Morphea-artige und Lichen-Sklerosus-artige Veränderungen
• Schleimhaut	Lichen-Planus-artige und Lichen-Sklerosus-artige Veränderungen, Lichen-Planus-artige Veränderungen am Genitale, vaginale Vernarbungen (Frauen), Phimose oder Urethrastenose (Männer)
• Muskeln/Faszien/Gelenke	Fasciitis, Gelenkssteifigkeit oder Kontrakturen wegen Fasciitis oder Sklerose
• Gastrointestinaltrakt	Strikturen oder Stenosierungen im oberen oder mittleren Drittel des Ösophagus
• Lunge	Bronchitis-obliterans-Syndrom (BOS) mit Abfall der FEV1 <75%, bzw. ≥10% im Vergleich zum Vorbefund innerhalb von 2 Jahren, bzw. FEV1/FVC <0,70 nach Ausschluss anderer Ursachen inkl. HR-CT in Exspiration und BAL. Eine histologische Sicherung sollte nur in Situation mit Therapie-relevanter Differenzialdiagnose, z. B. Nachweis einer Infektion und gleichzeitigem Verdacht auf BOS, erfolgen. In der Regel ist eine transthorakale Biopsie nötig, da transbronchiale Biopsien eine geringe Sensitivität aufweisen.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

In den NIH Konsensus Kriterien werden 8 häufig betroffene Organsysteme definiert [10] und zur Erfassung aller dieser Organmanifestationen soll eine ausführliche Anamnese und physikalische Krankenuntersuchung mit folgenden Beurteilungen erfolgen [11], siehe Tabelle 3:

Tabelle 3: Körperliche Untersuchung bei cGvHD

Organ/Manifestation	Untersuchung
Haut	Inspektion der Haut auf Erythem (Zeichen der aktiven Inflammation), Dyspigmentation (Zeichen der abgelaufenen Inflammation) und Ulzera, Palpation der Haut auf Induration (Faltenbildung möglich, Verschieblichkeit)
Mundschleimhaut	Inspektion der Mundschleimhaut auf Erythem, Ulzera und lichenoide Veränderungen
Muskeln/Gelenke/Faszien	Beweglichkeit der Gelenke: Buddha-Position, Armheben- und Strecken, Dorsalflexion der Füße, Kniegelenke, und Sprunggelenke (PROM-Skala)
Augen	Inspektion der Augen auf Erythem, vermehrten Tränenfluss und Photophobie
Äußeres Genital	Inspektion des äußeren Genitales auf Erythem, Ulzera und lichenoide Veränderungen

Da die cGvHD der Haut und Schleimhäute einen Risikofaktor für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen darstellt, soll bei Verdacht auf maligne Veränderungen immer eine histologische Abklärung erfolgen. Weiterhin sollen Pat. nach allo-HSZT einmal jährlich zum Hauttumorscreening vorgestellt werden. Bei Befall der Mundschleimhaut ist eine jährliche Vorstellung bei einem Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen notwendig.

5.2.1.1 Beurteilung des Schweregrades der Organmanifestation der chronischen GvHD

In einer Nachfolgekonferenz wurden 2014 Ergänzungen und Erläuterungen von der NIH-Konsensusgruppe vorgenommen und im Anschluss publiziert [10].

Die wichtigsten Organschweregrade sind in Tabelle 4 dargestellt. In der klinischen Praxis hat sich ein organbezogener Beurteilungsbogen zur Bestimmung der Organschweregrade bewährt, siehe Anhang cGvHD Beurteilungsbogen.

Tabelle 4: Organschweregrade bei chronischer GVHD [10]

Organ-Stadium	0	I (mild)	II (moderat)	III (schwer)
Haut • makulopapilläres Exanthem • lichenoides Exanthem • papulär-squamös • ichtiös (extreme Schuppung) • Keratosis pilaris • Erythem • oberflächl. Sklerose • tiefe Sklerose	keine Veränderungen	< 18% KOF	18-50% KOF	> 50% KOF
• Hyperpigmentation • Hypopigmentation • Poikiloderma • Ulzera • schwerer Pruritus • Haarbefall • Nagelveränderungen		lichenoide oder Ichthyosis-artige Veränderungen, keine sklerodermiformen Veränderungen	sklerodermiforme Veränderungen mit oberflächlicher Sklerose keine „gefesselte Haut“, (Falten können noch erzeugt werden)	tiefe Sklerose “gefesselte Haut” (Faltenbildung nicht möglich), eingeschränkte Beweglichkeit und/oder Ulcera
Gelenke/ Fascien	keine Kontrakturen	leichte Steifheit der Arne und Beine, leichte Bewegungseinschränkung **ohne** Beeinträchtigung der ATL*	Steifheit der Arme und Beine oder Gelenkkontrakturen oder Erythem durch Fasciitis, moderate Beeinträchtigung der Beweglichkeit, (milde Beeinträchtigung der ATL*)	schwere Gelenkkontrakturen mit Beeinträchtigung der ATL* (Unfähigkeit sich die Schuhe zuzubinden, Knöpfe aufzuknöpfen oder sich anzuziehen)
Genital Trakt (Mann)	keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	Erythem der Glans Penis, ‚lichen planus-like‘ Symptome	Erythem der Glans Penis und Erosionen, ‚lichen planus-like‘ Symptome	Urethrastenose, Phimose
Genital Trakt (Frau)	keine Symptome, keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	Symptome mit milden typischen Veränderungen aber kein Effekt auf Koitus und minimale Beschwerden bei gyn. Untersuchung	Symptome mit typischen Veränderungen und Schmerzen bei Koitus oder gyn. Untersuchung	Symptome mit schweren typischen Veränderungen (Strikturen, Verwachsungen der Labien, schwere Ulzerationen, Einführen des Spekulums nicht möglich)
Mundschleimhaut	keine Symptome, keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	milde Symptome mit typischen Veränderungen, aber normale orale Ernährung möglich	moderate Symptome und partielle Einschränkung der oralen Einfuhr	schwere Symptome mit typischen Veränderungen, erhebliche Einschränkung der oralen Einfuhr
Leber	normales Bilirubin und AP und GPT < 3x oberer Normwert	Bilirubin normal, GPT ≥ als 3 x oberer Normwert und ≤ als 5x oberer Normwert oder/und AP ≥ 3x oberer Normwert	Bilirubin erhöht aber ≤ 3mg/dl oder GPT > 5x oberer Normwert	Bilirubin >3mg/dl
Lunge**	keine Symptome FEV1>80%	milde Symptome (z.B. Luftnot beim Treppensteigen), FEV1 60-79%	moderate Symptome (z.B. Luftnot bei Gehen auf ebener Fläche) und/ oder FEV1 40-59%	Ruhedyspnoe (O_2 Bedarf) und/oder FEV1 ≤39% oder Sauerstoffgabe erforderlich
Augen	keine Veränderungen	milde Augentrockenheit ohne Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität, <3x /Tag Augentropfen, asymptomatische Keratokonjungtivits sicca	moderate symptomatische Keratokonjunktivitis, >3x/ Tag Augentropfen oder Verschluss Tränenkanal ohne Beeinträchtigung des Sehvermögens	schwere Beeinträchtigung des Sehvermöges durch Pseudomembranen oder Cornealulcera (bis zum Sehverlust), Schmerzen, welche spezielle Brillengläser erfordern

Organ-Stadium	0	I (mild)	II (moderat)	III (schwer)
Gastrointestinaltrakt	keine Symptome	Schluckbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Durchfall ohne signifikanten Gewichtsverlust und ohne relevante Beeinträchtigung (Gewichtsverlust <5%)	Symptome mit Gewichtsverlust 5-15% oder moderate Diarrhoe ohne signifikante Beeinträchtigung	Symptome mit Gewichtsverlust >15% oder parenterale Zusatzernährung erforderlich oder ösophagiale Dilatation erforderlich oder schwere Diarrhoe mit signifikanter Beeinträchtigung

Legende:
** ATL = Aktivitäten des täglichen Lebens.*
*** Die Beurteilung der Schwere der pulmonalen Beteiligung sollte immer nach Symptomen und der pulmonalen Funktion (PFT) erfolgen. Im Falle einer Diskrepanz von Symptomen und der PFT sollte der höhere von beiden Werten benutzt werden. Die Beurteilung der Schwere des pulmonalen Befalls sollte primär mit FEV1 erfolgen.*

5.2.1.2 Beurteilung des Gesamtschweregrades der chronischen GvHD

Die Beurteilung des Gesamtschweregrades der cGvHD erfolgt nach den NIH-Konsensus-Kriterien aus dem Jahr 2005 sowie der Nachfolgekonferenz 2014 [10, 12], siehe Tabelle 5. Eine milde cGVHD liegt vor, wenn maximal 2 Organe mild betroffen sind und kein pulmonaler Befall nachweisbar ist. Eine moderate cGVHD liegt vor, wenn mehr als 2 Organe oder/und mindestens 1 Organ mit moderater Schwere betroffen ist (Lunge nur mild). Sobald ein Organ schwere Veränderungen (Grad III) zeigt oder die Lunge moderat betroffen ist, liegt eine schwere cGvHD vor.

Tabelle 5: Gesamtschweregrade der chronischen GvHD [10, 12]

Gesamtschweregrad	Mild	moderat	schwer
Anzahl der betroffenen Organe	1 – 2	>2	>2
Schweregrad der Organmanifestation	mild (außer Lunge)	mild (>2 Organe) -moderat (≥1 Organ) Lunge: nur mild	schwer (≥1 Organ) (Lunge: moderat-schwer)

5.3 Klassifikation

Es werden 3 Formen des Auftretens einer cGvHD unterschieden:

- „de novo“ Auftreten ohne vorherige akute GvHD
- „progressives“ Auftreten aus der akuten GvHD direkt hervorgehend oder Auftreten unter einer Therapie der akuten GvHD mit einer Steroid-Dosis von >0,5mg/kg/Tag Prednisolon
- „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 x 10^9/l) bei Diagnose prognostische Bedeutung und ist mit einer um 10% erhöhten Mortalität assoziiert [13]. 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.

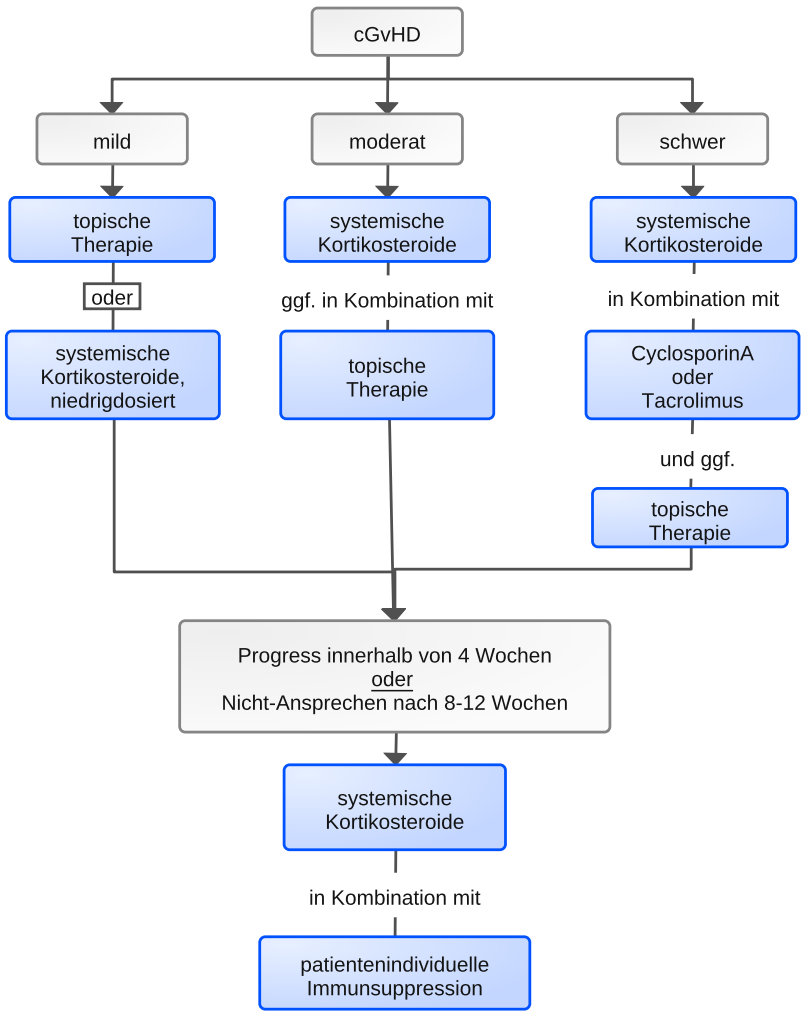
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die Therapie der milden cGvHD richtet sich nach dem Leidensdruck der Pat., dem Rezidivrisiko der Grunderkrankung und den bisherigen Erfahrungen mit dem klinischen Verlauf und sollte symptomorientiert entweder topisch oder mit niedrig-dosierten Steroiden erfolgen.

Der Einsatz von Kortikosteroiden bildet die Basis der Erstlinientherapie bei moderater und schwerer cGvHD, was bei der Hälfte der Patient*innen zu einer Besserung führt. Für die primär steroid-refraktären Pat. mit cGvHD verbleiben dann Zweitlinienmedikationen, für die es keine Arzneimittelzulassung in dieser Indikation gibt. Daher erfolgt deren Einsatz zurzeit noch fast ausschließlich im Off-Label-Use, was bei der Verschreibung und Aufklärung der behandelten Person zu berücksichtigen ist. Die Wahl der therapeutischen Option erfolgt auf der Basis der Evidenz, dem Nebenwirkungsspektrum, der Schwere der GvHD, dem Rezidivrisiko, der Komorbidität und der Verfügbarkeit. Generell ist zu bedenken, dass der Einsatz der meisten Immunsuppressiva mit einer gesteigerten Infektanfälligkeit, mit medikamenten-individuellen Nebenwirkungen und einer möglichen Einschränkung des gewünschten Anti-Malignom-Effektes verbunden ist. Therapeutische Optionen ohne oder mit nur geringer Erhöhung des Rezidivrisikos der Grunderkrankung sind die extrakorporale Photopherese (ECP) und mTOR-Inhibitoren sowie topische Therapien.

Abbildung 1: Orientierender Algorithmus zur Therapie der cGvHD



6.1.1 Erstlinientherapie

Im Falle einer milden cGvHD sollte eine topische Therapie oder, falls nicht möglich, eine systemische Therapie mit niedrig-dosiertem Steroid (Prednisolon oder Methylprednisolon) 1x täglich am Morgen erfolgen [14].

6.1.1.1 Systemische Therapie

Im Falle einer moderaten oder schweren cGvHD ist eine systemische Immunsuppression mit einem Kortikosteroid (Prednisolon oder Methylprednisolon 1 mg/kg/Tag als Einmaldosis am Morgen) notwendig (Tabelle 6). Insbesondere bei schwerer cGvHD sollte auch eine primäre Kombinationsimmunsuppression erwogen werden, um mittel- bis langfristig Steroide einzusparen [15]. Dabei kann sowohl Cyclosporin (Zielspiegel 100-150 ng/ml) als auch Tacrolimus (Zielspiegel 4-6 ng/ml) eingesetzt werden. In einer prospektiven, randomisierten Pilotstudie zeigte die Verwendung von ECP mit Standardtherapie in Form eines Calcineurin-Inhibitors (Cyclosporin oder Tacrolimus) und Kortikosteroids bei Pat. mit neudiagnostizierter moderater oder schwerer cGvHD hohe Ansprechraten von 74% bei Woche 28 [16].

Eine Kombinationstherapie aus mehr als zwei Immunsuppressiva ist in der Erstlinientherapie nicht indiziert. Eine topische Therapie kann additiv zur Verbesserung des lokalen Ansprechens eingesetzt werden. Patient*innen mit einem Overlap-Syndrom, bei denen akute Symptome insbesondere signifikante gastrointestinale Symptome (Diarrhoe) dominieren, sollten nach den Therapieempfehlungen für eine akute GVHD behandelt werden. Da im Falle eines progressiven Auftretens einer cGvHD der Beginn der Symptome in der Regel unter einer signifikanten Immunsuppression auftritt, ist in diesem Fall in der Regel bereits bei Symptombeginn eine Zweitlinientherapie nötig.

Tabelle 6: Kortikosteroide zur Therapie der chronischen GvHD

	Dexamethason (Fortecortin)	**Methylprednisolon (Urbason)**	**Prednison (Decortin)**	**Prednisolon (Decortin H)**
Dosis mg/Tag	0,5-12	0,5-1 mg/kg/Tag	0,5-1 mg/kg/Tag	0,5-1,0 mg/kgTag
Wirkdauer in Stunden	36-72	12-36	12-36	12-36
Cushingschwelle mg/Tag	1,5-2	6-8	7,5-10	7,5-10
- fache Entzündungs-Hemmung relativ zu Hydrocortison	25-30	5	4	4
- fache mineralokorti-koideWirkung	<0,1	0,5	0,6-0,8	0,6-0,8
Besonderheit	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 bei der cGvHD eine Einmalgabe der Kortikosteroide am Morgen erfolgen. Ausnahme sind Pat. mit Overlap - Syndrom mit gleichzeitigen Symptomen einer akuten und chronischen GvHD.

6.1.1.2 Topische Therapie

Folgende lokale Therapiemaßnahmen stehen zur Verfügung (Tabelle 7).

Tabelle 7: Organbezogene Therapiemaßnahmen bei chronischer GvHD

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 2x 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
	UVA1	~50-90	Phototoxizität, Langzeitrisiko für kutane Malignome	vor allem bei tiefer Sklerose sinnvoll, die mit anderen Lichttherapien nur unzureichend erreicht wird
	UVB	~60	Phototoxizität, Langzeitrisiko für kutane Malignome	fehlende Effektivität bei Sklerose der Haut
Gastrointestinaltrakt	Steroide	~60-70		Budesonid oder Beclomethason
Lunge	Steroide inhalativ	~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 und Clobetasol
	PUVA	~60-70	Phototoxizität, Langzeitrisiko für kutane Malignome	wichtige Option für refraktäre orale cGVHD
Augen	Steroide	~60-75	Risiko für Atrophie der Cornea, infektiöse Keratitis und Glaukom	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	topische Östrogen-Therapie und antifungale Prophylaxe empfohlen
	Tacrolimus / Cyclosporin / Pimecrolimus	n.a.	Brennen	wird schlechter toleriert, hat höhere Langzeiteffektivität

Legende:
n. a. – nicht angegeben, PUVA – Psoralen plus Ultraviolettbestrahlung A, UVA – Ultraviolettbestrahlung A, UVB – Ultraviolettbestrahlung B;

6.2 Zweitlinientherapie

Kommt es unter der Erstlinientherapie zum Progress der Symptome während der ersten 4 Wochen bzw. bleibt eine Verbesserung der Symptome innerhalb von 8 bis 12 Wochen aus, ist die Einleitung einer Zweitlinientherapie erforderlich. Diese sollte aufgrund einer begrenzten Evidenzlage nach Möglichkeit im Rahmen von prospektiven klinischen Studien durchgeführt werden. Auch nach dem Versagen der Erstlinientherapie bleibt der Einsatz von Steroiden auf Grund ihrer breiten antiinflammatorischen Wirkung wichtig. Auf Grund der zahlreichen Nebenwirkungen sollte daher das primäre Ziel sein, durch eine Kombination von Kortikosteroiden mit einem weiteren Immunsuppressivum eine möglichst geringe Kortikosteroiddosis und im Falle einer Remission der cGvHD ein Absetzen der Kortikosteroide zu erreichen. Bezüglich der Wahl des

Kortikosteroids gibt es keine Hinweise auf einen Vorteil beim Vergleich von Methylprednisolon, Prednison und Prednisolon, wobei in Studien zur cGvHD fast immer Predison und Prednisolon eingesetzt wurden. Dexamethason sollte bei völligem Fehlen von Evidenz zur Therapie der cGvHD und klinischen Hinweisen auf eine schlechtere Wirksamkeit lediglich bei Pat. 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 für individuelle Pat., weshalb die Medikamentenauswahl sich hauptsächlich nach dem Nebenwirkungsprofil und der Anamnese richtet. Relevante Informationen zu den verfügbaren Arzneimitteln sind in Tabelle 8 zusammengestellt. Die Wahl der therapeutischen Zweitlinienoption erfolgt auf der Basis der Evidenz, dem Nebenwirkungsspektrum, der Schwere der cGvHD, dem Rezidivrisiko, der Komorbidität und der Verfügbarkeit des Medikamentes.

Grundsätzlich sind auch zelluläre Therapien im Rahmen von klinischen Studien zu eruieren (Mesenchymale Stromazellen, regulatorische Immunzellen etc.).

Tabelle 8: Salvage-Therapie der chronischen GvHD

Therapie	Empfehlung[1]	Evidenz[2]	Ansprechrate %	Nebenwirkungen bei >25% der therapierten Patienten	Kommentare
Kortikosteroide	B	III-1	n.a. [13]	Osteoporose, -nekrose, Diabetes mellitus	Von zentraler Bedeutung
Ruxolitinib [17]	B	Ib	~60	Hämatotoxizität, Infektionen, Lebertoxizität	FDA- und EMA Zulassung für Steroid-refraktäre cGvHD (basiert auf randomisierter Phase III Studie)
Photopherese [18]	C-1	II	~ 60-70 ~ (30% CR)	Infektionen bei zentralvenösen Zugängen	Venöser Zugang erforderlich, Steroid-sparender Effekt, gute Verträglichkeit
mTOR Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) [19]	C-1	III-1	~ 60 ~ (20% CR)	TAM, Hyperlipidämie, Hämatotoxizität	Erhöhtes Risiko einer Mikroangiopathie in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren, Spiegelkontrollen erforderlich
Mycophenolatmofetil (MMF) [20]	C-1	III-1	~ 50 ~(10% CR)	GI NW, erhöhtes Infektions-(viral)- und Rezidivrisiko	Steroid-sparender Effekt
Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus) [21]	C-1	III-1	n.a.	renale Toxizität, Hypertonus, erhöhtes Rezidivrisiko	Steroid-sparender Effekt, Spiegelkontrollen erforderlich
Ibrutinib [22]	C-1	III-1	~60%	Infektionen Blutungsneigung (Haut)	FDA-Zulassung bei Steroid-refraktärer cGvHD
Methotrexat	C-2	III-1	~50 ~(10-20% CR)	Hämatotoxizität, Mukositis	Option bei mucokutaner cGvHD, Steroid sparender Effekt, nicht bei Pleuraerguss, Ascites, Niereninsuffizienz, Zytopenie oder oraler GvHD > Grad 1
Hochdosis-Kortikosteroide	C-2	III-2	50-75 (nur PR3)	Erhöhtes Infektionsrisiko	Rasche Kontrolle der cGvHD Symptome
Thorako-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 [24]	C-2	II	~ 50 ~ (10% CR)	erhöhtes Infektionsrisiko	Effektiv bei Auto-Antikörper vermittelten Manifestationen
Imatinib	C-2	II	~ 50 ~ (20% CR)	Flüssigkeitsretention	Wirksamkeit vor allem bei sklerodermoider cGvHD und Bronchiolitis obliterans nachgewiesen
Bortezomib [25] (Bisher nur als Erstlinientherapie in Kombination mit Kortison berichtet)	C-2	III-1	~ 70 10 CR (Kombinations-effekt Prednison + Bortezomib)	Polyneuropathie, Hämatotoxizität	Insbesondere bei gleichzeitiger cGvHD und Rezidiv beim Multiplen Myelom

Therapie	Empfehlung[1]	Evidenz[2]	Ansprechrate %	Nebenwirkungen bei >25% der therapierten Patienten	Kommentare
Pomalidomid [26]	C-2	III-1	~60	Infektion, Fatigue	Kann bei frühem Einsatz nach Tx eine kutane Inflammation auslösen
Ixazomib [27]	C-2	III-2	~40	Hämatotoxizität, gastrointestinale Toxizität	
Tocilizumab [28]	C-3	III-3	~40%	Suppression der akuten Phase Reaktion	Wirksamkeit bei fibrosierender mucokutaner GVHD
Abatacept [29, 30]	C-3	III-2	~40%	Infektionen, Unverträglichkeit	Wirksamkeit bei mucokutaner und pulmonaler cGVHD
Interleukin 2 [31]	C-3	III-1	~ 50 (nur PR)	Fieber, Arthralgie	Bei sklerodermoider cGVHD
Cyclophosphamid [32]	C-3	III-3		Hämatotoxizität	Bei vaskulitischer Verlaufsform und/oder Nierenbeteiligung
Belumosudil [23]	C-2	III-1	~70%	Hepatotoxizität	FDA-Zulassung bei Steroid-refraktärer cGvHD, BfArM Härtefallprogramm
Azathioprin	C-3	III-1	n.a.	Hämatotoxizität, erhöhtes Infektionsrisiko	Erhöhtes Risiko für Malignome der Mundschleimhaut
Retinoide	C-3	III-2	~ 60 (nur PR)	Hauttoxizität, Hyperlipidämie	Effektiv bei sklerodermoiden 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

Legende:
[1]Empfehlung: 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,
[2]Evidenz: 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 Einzelfallberichte [33].
[3]Abkürzungen: CR – komplette Remission, n.a. – nicht angegeben, PR – partielle Remission

Die Beurteilung des Ansprechens erfolgt in Analogie zur Erstlinientherapie, siehe Anhang cGvHD Beurteilungsbogen. 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.

6.3 Spezifische Therapie der betroffenen Organsysteme

6.3.1 Oral

- zunächst Ausschluss von Infektionen, dann zunächst mit Budenosid-Mundspülllösung beginnen (wenn grossflächig, sonst Triamcinolonacetonid-Haftsalbe, wenn lokal, erst dann Tacrolimus-Salbe

- Budesonid Nasenspray
- Tacrolimus-Monohydrat 0,1% auf Mullkompresse
- Triamcinolon
- Schwarzteemundspülung
- Xerostomie: häufiges Trinken, zuckerfreie Bonbons, Kaugummi,
- Budesonid-Schmelztabletten
- Speichelersatz, Mundspülung (enthalten u.a. Carboxymethylcellulose)
- Durch Speichelmangel vermehrte Anfälligkeit für Karies. Regelmäßige zahnärztliche Kontrollen empfohlen
- Rhabarberwurzel, Salizylsäure bei Mucozelen

6.3.2 Neuromuskulär

- Polyneuropathie: Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin
- Muskelkrämpfe: Versuch mit hochdosiertem Magnesium, Chininsulfat oder Gamma-Aminobuttersäure (GABA)
- Steroidmyopathie / Kontrakturen: intensive Physiotherapie

6.3.3 Leber

- Urodesoxycholsäure, Dosis 3x250 mg bei Cholestase
- Budesonid 3x3 mg. (bei Transaminasenerhöhung)

6.3.4 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, MMF, Imatinib, Abatacept, Belumosudil)
- Ggf. Lungentransplantations-Ambulanz, wenn Lungentransplantation erwogen wird. Eine Lungentransplantation ist erst möglich, wenn 2 Jahre Rezidivfreiheit besteht.
- Atemtherapie
- Bei respiratorischer Insuffizienz: Heimsauerstoff

6.3.5 Gastrointestinaltrakt

- Budesonid 3x3 mg
- Ausschluss und Behandlung von Differentialdiagnosen (virale/bakterielle Gastroenteritis, exokrine Pankreasinsuffizienz)

6.3.6 Auge

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

6.3.7 Genital

Frauen:

- Pflege mit wasserfreie Fetten, wässrige Creme (kann brennen)
- ggf. oestrogenhaltige Lokaltherapie - Verordnung durch Gynäkologen
- antientzündliche Therapie mit topischen Steroiden oder Calcineurininhibitoren
- bei Stenosen: Vaginaldilatation, operative Synechienlösung.

Männer:

- Pflege mit Dexpanthenolsalbe, Schwarzteeumschläge, top. Calcineurininhibitoren insbesondere bei Erosionen, topische Steroide nur kurzfristig einsetzen, optimal kombiniert mit top. Antimykotikum
- Ggf. Zirkumzision bei Phimose

6.3.8 Knochen

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

6.4 Physikalische Therapie

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

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

6.5 Supportive Therapien

- Inhalativa

- Antiinfektiva (unter Immunsuppression immer PjP-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 Patient*innen und Angehöriger

6.6 Response Assessment

Beurteilung des Ansprechens nach den im Anhang cGvHD Beurteilungsbogen aufgeführten Kriterien.

7 Rehabilitation

Neben einer begleitenden Physiotherapie kann eine stationäre oder ambulante Rehabilitation nach Kontrolle einer cGvHD sinnvoll sein, mit dem Ziel der Verbesserung des funktionellen Status sowie einer Verbesserung der allgemeinen Leistungsfähigkeit. Auf Grund des mit der cGvHD assoziierten Immundefekts sowie einer nicht selten komplexen Medikation ist eine Expertise der Rehabilitationseinrichtung inkl. Kooperation mit einem Transplantationszentrum bei der Betreuung von Pat. nach allogener Blutstammzelltransplantation dringend erforderlich.

9 Literatur

1. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME: Chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 9:215-233, 2003. PMID:12720215
2. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, et al.: Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. Blood 97:1219-1226, 2001. PMID:11222363
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, 2015. DOI:10.1038/bmt.2014.223
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 50:253-258, 2015. DOI:10.1038/bmt.2014.244
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 117:2265-2274, 2011. DOI:10.1182/blood-2010-07-295766
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 105:2973-2978, 2005. PMID:15613541
7. Sherer Y, Shoenfeld Y: Autoimmune diseases and autoimmunity post-bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 22:873-881, 1998. PMID:9827815
8. Tivol E, Komorowski R, Drobyski WR: Emergent autoimmunity in graft-versus-host disease. Blood 105:4885-4891, 2005. PMID:15746077
9. Cuvelier GDE, Schoettler M, Buxbaum NP, et al. Toward a Better Understanding of the Atypical Features of Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Report from the 2020 National

Institutes of Health Consensus Project Task Force. Transplant Cell Ther ;28:426-445, 2022. DOI:10.1016/j.jtct.2022.05.038

10. 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 21:389-401, 2015. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.12.001
11. Carpenter PA: How i conduct a comprehensive chronic graft-versus-host-disease assessment. Blood 118:2679-2687, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-04-314815
12. 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 11:945-956, 2005. PMID:16338616
13. 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 26:746-756, 2012. DOI:10.1038/leu.2011.257
14. 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. Biol Blood Marrow Transplant 16:1611-1628, 2010. DOI:10.1016/j.bbmt.2010.06.015
15. Wolff D, Bertz H, Greinix H et al.: Klinische Praxis der chronischen GVHD - ein Expertenkonsens aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. Deutsches Ärzteblatt 108:732-740, 2011. DOI:10.3238/arztebl.2011.0732
16. Jagasia M, Scheid C, Socié G, et al.: Randomized controlled study of ECP with methoxsalen as first-line treatment of patients with moderate to severe cGVHD. Blood Adv 2019;3:2218-2229, 2019. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000145
17. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al, for the REACH3 Investigators: Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. N Eng J Med 385:228-238, 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2033122
18. Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, et al.: A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease [published correction appears in Blood 113:4478, 2009]. Blood 112:2667-2674, 2008. DOI:10.1182/blood-2008-03-141481
19. 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 49:1412-1418, 2014. DOI:10.1038/bmt.2014.170
20. 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 11:307-313, 2005. PMID:15812396
21. Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Fung JJ et al.: Fk506 rescue in chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. Transplant Proc 23:3225-3227, 1991. PMID:1721416
22. Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al.: Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. Blood 130:2243-2250, 2017. DOI:10.1182/blood-2017-07-793786
23. Cutler C, Lee SJ, Arai S, et al.: Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. Blood 138:2278-2289, 2021. DOI:10.1182/blood.2021012021
24. 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, 2003. PMID:12931119

25. Herrera AF, Kim HT, Bindra B et al.: A phase II study of bortezomib plus prednisone for initial therapy of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 20:1737-1743, 2014. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.06.040
26. Curtis LM, Ostojic A, Venzon DJ, et al.: A randomized phase 2 trial of pomalidomide in subjects failing prior therapy for chronic graft-versus-host disease. Blood 2021;137:896-907, 2021. DOI:10.1182/blood.2020006892
27. Pidala J, Bhatt VR, Hamilton B, et al.: Ixazomib for Treatment of Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease: A Chronic GVHD Consortium Phase II Trial. Biol Blood Marrow Transplant 26:1612-1619, 2020. DOI:10.1016/j.bbmt.2020.05.015
28. Kattner AS, Holler E, Holler B, et al.: IL6-receptor antibody tocilizumab as salvage therapy in severe chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. Ann Hematol 99:847-853, 2020. DOI:10.1007/s00277-020-03968-w
29. Nahas MR, Soiffer RJ, Kim HT et al.: Phase 1 clinical trial evaluating abatacept in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. Blood 131:2836-2845, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-05-780239
30. Wertheimer T, Dohse M, Afram G, et al:. Abatacept as salvage therapy in chronic graft-versus-host disease-a retrospective analysis. Ann Hematol 100:779-787, 2021. DOI:10.1007/s00277-021-04434-x
31. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT et al.: Interleukin-2 and regulatory t cells in graft-versus-host disease. N Engl J Med 365:2055-2066, 2011. DOI:10.1056/NEJMoa1108188
32. Fante MA, Holler B, Weber D, et al.: Cyclophosphamide for salvage therapy of chronic graft-versus-host disease: a retrospective analysis. Ann Hematol 99:2181-2190, 2020. DOI:10.1007/s00277-020-04193-1
33. 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. Biol Blood Marrow Transplant 17:1-17, 2011. DOI:10.1016/j.bbmt.2010.05.011

10 Beurteilungsbogen

Anhang - Stagingbogen chronische GvHD (aktuelle Version)

14 Anschriften der Experten

Prof. Dr. med. Peter Dreger
Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik und Poliklinik 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. Hildegard Greinix
Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Hämatologie
Auenbruggerplatz 38D
A-8036 Graz
hildegard.greinix@medunigraz.at

Prof. Dr. Jörg Halter
Klinik für Hämatologie
Universitätsspital Basel
Spitalstr. 21/ Petersgraben 4
CH-4031 Basel
joerg.halter@usb.ch

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. 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. habil. Stephan Mielke
Karolinska Institutet and University Hospital
Scientific Director of the Cancer Center
Head of CAST
171 77 Stockholm
stephan.mielke@ki.se

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christoph Scheid
Universitätsklinikum Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln
christoph.scheid@uk-koeln.de

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

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

15 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften

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]
Dreger, Peter	Uniklinikum Heidelberg seit 2005	**Ja** Advisory Board: AbbVie, AstraZeneca, bluebird bio, BMS, Gilead, Janssen, Novartis, Riemser, Roche, Takeda	**Nein**	**Nein**	**Ja** Speaker: Gilead, Novartis, Riemser, Roche	**Ja** Riemser	**Nein**	**Nein**
Finke, Jürgen	Universitätsklinikum Freiburg	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Ja** Fa Riemser	**Ja** Fa Riemser, Neovii, Medac	**Nein**	**Nein**
Greinix, Hildegard	Medizinische Universität Graz	**Ja** Novartis, Sanofi, Gilead, Therakos, Takeda, Janssen	**Nein**	**Nein**	**Ja** Amgen, Gilead, Celgene, Novartis, Janssen, Sanofi, Therakos, Takeda	**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** Novartis Medac Pharmabiom Maatpharma	**Nein**	**Nein**	**Ja** Novartis Neovii	**Ja** Medac	**Nein**	**Nein**
Luft, Thomas	Universitätsklinikum Heidelberg	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Ja** JAZZ Vortrag 11/2021 Janssen Cilag Vortrag 09/2021	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Mielke, Stephan	Karolinska Institutet and University Hospital, Stockholm, Sweden Universitätsklinikum Wuerzburg, Department Med. II, Wuerzburg, Germany	**Nein**	**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]
					Celgene/ BMS: Speakers bureau (via my institution) Novartis: Speakers bureau (via my institution) Gilead/KITE: Other: Travel support, Expert panel (via my institution) DNA Prime SA: Speakers bureau (via my institution) Miltenyi: Other: Data safety monitoring board (via my institution) Immunicum: Other: Data safety monitoring board (via my institution)			
Scheid, Christof	Uniklinik Köln	**Ja** Roche, Janssen, BMS, Amgen	**Nein**	**Nein**	**Ja** Amgen, Bristol Myers Squibb, Celgene, GSK, Janssen, Novartis, MSD, Takeda	**Ja** Janssen, Takeda, Novartis	**Nein**	**Nein**
Wolff, Daniel	Universitätsklinikum Regensburg	**Ja** Novartis, Kadmon, Incyte, Syndax, Behring, Mallinckrodt, Neovii	**Nein**	**Nein**	**Ja** Takeda, Novartis	**Ja** Novartis	**Nein**	**Nein**
Zeiser, Robert	Universitätsklinikum Freiburg Hugstetter Str. 55 79106 Freiburg	**Ja** Berater für Novartis und Mallinckrodt.	**Nein**	**Nein**	**Ja** Vorträge für Novartis, Incyte und Mallinckrodt.	**Nein**	**Nein**	**Nein**

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 Auftrags-instituts 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