

Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

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
2.4 Risikofaktoren	4
4 Klinisches Bild	4
4.1 Symptome	4
5 Diagnose	5
5.2 Diagnostik	5
5.2.1 Erstdiagnose	5
5.2.1.1 Beurteilung des Schweregrades der Organmanifestation der chroni- ... schen GvHD	5
5.2.1.2 Beurteilung des Gesamtschweregrades der chronischen GvHD	5
5.3 Klassifikation	6
6 Therapie	6
6.1 Therapiestruktur	6
6.1.1 Erstlinientherapie	7
6.1.1.1 Systemische Therapie	7
6.1.1.2 Topische Therapie	7
6.2 Zweitlinientherapie	8
6.3 Spezifische Therapie der betroffenen Organsysteme	11
6.3.1 Oral	11
6.3.2 Neuromuskulär	11
6.3.3 Leber	11
6.3.4 Lunge	11
6.3.5 Gastrointestinaltrakt	12
6.3.6 Auge	12
6.3.7 Genital	12
6.3.8 Knochen	12
6.4 Physikalische Therapie	13
6.5 Supportive Therapien	13
6.6 Response Assessment	13
7 Rehabilitation	13
9 Literatur	13
11 Beurteilungsbogen	15
15 Anschriften der Experten	15

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten..... 17

Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch

Stand: März 2018

Autoren: Daniel Wolff, Robert Zeiser, Christof Scheid, Thomas Luft, Stephan Mielke, Peter Dreger, Jürgen Finke, Ernst Holler, Hildegard Greinix
für die DAG-KBT, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V.

1 Zusammenfassung

Die chronische GvHD (cGvHD) ist eine protrahiert einsetzende Reaktion des Spenderimmunsystems gegen Gewebe des Empfängers. Sie tritt bei ca. 50% der Patienten 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 cGvHD und der Organmanifestation. Sie besteht aus topischen Maßnahmen, systemischer Gabe von Kortikosteroiden, ggf. in Kombination mit weiteren Immunsuppressiva.

Insbesondere die schwere cGvHD 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 Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (allo-HSZT). Die cGvHD tritt in der Regel zwischen 2 und 18 Monaten nach allo-HSZT erstmalig auf. Am häufigsten betroffen sind Haut, Augen, Mundschleimhaut, Speicheldrüsen, genitale Schleimhäute, Darm, Leber, Faszien oder Lunge. Darüber hinaus kann eine cGvHD praktisch jedes Organ befallen. Klinisch kommt es zu Symptomen, die Autoaggressionskrankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis ähneln wie Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, Lupus erythematodes, primär biliäre Zirrhose, Bronchiolitis obliterans, Immunzytopenie und chronische Immundefizienz. Zur Klassifikation der verschiedenen Formen der cGvHD siehe Kapitel 5.3.

2.2 Epidemiologie

Die cGvHD tritt bei ca. 50% der Patienten 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 Patienten mit cGvHD einen stärkeren Graft-versus-Malignom-(GvM-) Effekt erfahren und die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit der Grunderkrankung reduziert wird [3]. Daher wird vor allem die milde und moderate chronische GVHD bei Patienten mit

einem hohen Risiko für ein Rezidiv der malignen hämatologischen Grunderkrankung als Instrument zur dauerhaften Krankheitskontrolle in Kauf genommen.

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 spiegeln sich hier insbesondere in einem relativen Defizit an antigenspezifischen regulatorischen T-Lymphozyten wieder. So sind bei der cGvHD sowohl alloreaktive als auch autoraktive Antikörper nachweisbar [5- 8]. Zusätzlich führt die GvHD zu einer Schädigung des Thymus und des Knochenmarkstromas, was die Neubildung von T- und B-Lymphozyten behindert und im Falle des Thymus auch durch eine gestörte T-Zell-Selektion die Bildung autoreaktiver T-Zellen fördert. Im sklerotisch veränderten Bindegewebe wurde eine erhöhte Kollagensynthese beschrieben, was auf die Beteiligung von Fibroblasten bei der cGvHD hinweist.

2.4 Risikofaktoren

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

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

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 erforderlich, wobei dann zusätzliche diagnostische Maßnahmen wie eine histologische Absicherung der Diagnose erforderlich sind.

Folgende Manifestationen wurden definiert:

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

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

In den NIH Konsensus Kriterien werden 8 häufig betroffene Organsysteme definiert [3] und zur Erfassung aller dieser Organmanifestationen soll eine ausführliche Anamnese und grobphysikalische Krankenuntersuchung mit folgenden Beurteilungen erfolgen, siehe [Tabelle 1](#):

Tabelle 1: 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 lichenoiden Veränderungen
Muskeln/Gelenke/Fascien	Beweglichkeit der Gelenke: Buddha-Position, Armheben- und Strecken, Dorsalflexion der Füße, Kniegelenke, und Sprunggelenke
Augen	Inspektion der Augen auf Erythem, vermehrten Tränenfluss und Photophobie
äußeres Genital	Inspektion des äußeren Genitales auf Erythem, Ulzera und lichenoiden Veränderungen

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

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].

In der Klinik hat sich ein systematischer Beurteilungsbogen bewährt, siehe [Anhang cGvHD Beurteilungsbogen](#).

5.2.1.2 Beurteilung des Gesamtschweregrades der chronischen GvHD

Die Beurteilung des Schweregrades der chronischen GvHD erfolgt nach den NIH - Konsensus-Kriterien aus dem Jahr 2005 sowie der Nachfolgekonferenz 2014 [12], siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Schweregrade der chronischen GvHD

Gesamt-Schweregrad	mild	moderat	schwer
Zahl der betroffene Organe	1 - 2	>2	>2
Schweregrad der Organmanifestation	mild (außer Lunge)	mild-moderat Lunge: nur mild	schwer (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
- „quiescent“ Auftreten bei abgeklungener früherer akuter GvHD und meist nach Reduktion der Immunsuppression.

Neben der Schwere der Manifestationen der cGvHD und dem progressiven Auftreten einer cGvHD hat das Vorliegen einer Thrombozytopenie ($<100 \times 10^9/l$) bei Diagnose prognostische Bedeutung und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [9]. Bei gleichzeitigem Auftreten von akuter und cGvHD spricht man von einem "Overlap-Syndrom" welches eine Unterform der cGvHD ist. Ein Overlap-Syndrom liegt insbesondere dann vor, wenn neben distinktiven oder diagnostischen Zeichen einer cGvHD Diarrhoe, Erbrechen oder Übelkeit auftreten oder ein diffuses Erythem der Haut besteht.

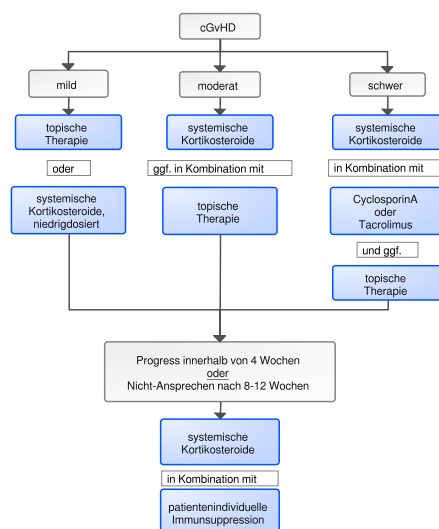
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

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

Der Einsatz von Kortikosteroiden bildet die Basis der Erstlinientherapie bei moderater und schwerer cGvHD, was bei der Hälfte der Patienten zu einer Besserung führt. Für die primär steroid-refraktären Patienten mit cGvHD verbleiben dann Zweitlinienmedikationen, für die es keine Arzneimittelzulassung in dieser Indikation gibt. Daher erfolgt deren Einsatz zurzeit noch fast ausschließlich im Off-Label-Use, was bei der Verschreibung und Aufklärung des Patienten zu berücksichtigen ist. Generell ist zu bedenken, dass der Einsatz der meisten Immunsuppressiva mit einer gesteigerten Infektanfälligkeit, mit medikamentenindividuellen Nebenwirkungen und einer möglichen Einschränkung des gewünschten Anti-Malignom-Effektes verbunden ist.

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 [13].

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

Tabelle 3: Kortikosteroide zur Therapie der chronischen GvHD

	Dexamethason (Fortecortin)	Methylprednisolon (Urbason)	Prednison (Decortin)	Prednisolon (Decortin H)
Dosis mg/Tag	0,5-12	8-80	5-250	5-250
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 Entzündungshemmung relativ zu Hydrocortison	25-30	5	4	4
Fache mineralokortikoidewirkung	<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 chronischen GvHD eine Einmalgabe der Kortikosteroide am Morgen erfolgen. Ausnahme sind Patienten mit Overlap - Syndroms mit gleichzeitigen Symptomen einer akuten und chronischen GvHD.

6.1.1.2 Topische Therapie

Folgende lokale Therapiemaßnahmen stehen zur Verfügung, siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: Organbezogene Therapiemaßnahmen bei chronischer GvHD

Organ	Medikament	Ansprechrte %	Nebenwirkungen	Kommentare
Haut	Steroide	n.a.	Hautatrophie	Stamm und Extremitäten: mittel und hochpotente Stero-

Organ	Medikament	Ansprechrte %	Nebenwirkungen	Kommentare
				ide 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
	UVB	~60	Phototoxizität, Langzeitrisiko für kutane Malignome	fehlende Effektivität bei Sklerose der Haut
Gastrointestinal-trakt	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
	PUVA	~60-70	Phototoxizität, Langzeitrisiko für kutane Malignome	wichtige Option für refraktäre orale cGVHD
Augen	Steroide	~60-75	Risiko für Atrophie der Cornea und infektiöse Keratitis	bessere Kurzzeitverträglichkeit, keine Langzeittherapie
	Cyclosporin	~60	lokales Brennen und Stechen	weniger Langzeit-NW, höhere Langzeit-Effektivität als Steroide
vaginal	Steroide	n.a.	erhöhtes Risiko für lokale Infektionen und Atrophie	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 - 12 Wochen aus, ist die Einleitung einer Zweitlinientherapie erforderlich. 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 Patienten mit Verdacht auf ZNS-Manifestationen der GvHD eingesetzt werden.

Generell sollten nicht mehr als 3 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 im individuellen Patienten, weshalb die Medikamentenauswahl sich hauptsächlich nach dem Nebenwirkungsprofil und der Anamnese richtet. Relevante Informationen zu den verfügbaren Arzneimitteln sind in [Tabelle 5](#) zusammengestellt.

Tabelle 5: Salvage-Therapie der chronischen GvHD

Therapie	Empfehlung ¹	Evidenz ²	Ansprechrates %	Nebenwirkungen bei >25% der therapierten Patienten	Kommentare
Kortikosteroide	B	III-1	n.a. ¹³	Osteoporose, -nekrose, Diabetes mellitus	Von zentraler Bedeutung
Photopherese [15]	C-1	II	~ 60-70 ~ (30% CR ¹³)	Infektionen bei zentral-venösen Zugängen	Venöser Zugang erforderlich, Steroid-sparender Effekt, gute Verträglichkeit
mTOR Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus [16])	C-1	III-1	~ 60 ~ (20% CR)	TAM, Hyperlipidämie, Hämatotoxizität	Erhöhtes Risiko einer Mikroangiopathie in Kombination mit CNI, Spiegelkontrollen erforderlich
Mycophenolatmofetil (MMF) [17]	C-1	III-1	~ 50 ~ (10% CR)	GI NW, erhöhtes Infektions- (viral)- und Rezidivrisiko	Steroid-sparender Effekt
Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus) [18]	C-1	III-1	n.a.	renale Toxizität, Hypertonus	Steroid-sparender Effekt, Spiegelkontrollen erforderlich
Methotrexat	C-2	III-1	~50 ~ (10-20% CR)	Hämatotoxizität	Beste Ergebnisse bei mucokutaner cGVHD, Steroid sparender Effekt, nicht bei Pleuraerguss oder Ascites
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

Therapie	Empfehlung ¹	Evidenz ²	Ansprechrate %	Nebenwirkungen bei >25% der therapierten Patienten	Kommentare
					mucokutaner cGVHD
Pentostatin	C-2	II	~ 50 ~ (10% CR)	Hämatotoxizität, Infektionsrisiko	Beste Ergebnisse bei Kindern
Rituximab [19]	C-2	II	~ 50 ~ (10% CR)	erhöhtes Infektionsrisiko	Effektiv bei Auto-Antikörper vermittelten Manifestationen
Imatinib	C-2	II	~ 50 ~ (20% CR)	Flüssigkeitsretention	Wirksamkeit vor allem bei sklerodermoider cGVHD und Bronchiolitis obliterans nachgewiesen
Thalidomid [20]	C-3	II	~ 20-30 (nur PR)	Neurotoxizität, Sedierung, Obstipation	Therapie bei gleichzeitiger cGVHD und Rezidiv Plasmozytom
Interleukin 2 [21]	C-3	III-1	~ 50 (nur PR)	Fieber, Arthralgie	Bei sklerodermoider cGVHD
Cyclophosphamid	C-3	III-3		Hämatotoxizität	Bei vaskulitischer Verlaufsform
Ruxolitinib	C-2	III-2	>50%	Hämatotoxizität, Infektionen, Lebertoxizität	
Bortezomib [23] (Bisher nur als Erstlinientherapie in Kombination mit Kortison berichtet)	C-2	III-1	~ 70% 10% CR (Kombinations-effekt Prednison + Bortezomib)	Polyneuropathie, Hämatotoxizität	Insbesondere bei gleichzeitiger cGVHD und Rezidiv beim Multiplen Myelom
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 [24].

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

6.3.2 Neuromuskulär

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

6.3.3 Leber

- UDCA (Ursofalk®) Dosis 3x250mg bei Cholestase
- Budesonid (Budenofalk®, Entocort®) 3x3 mg. (bei Transaminasenerhöhung)

6.3.4 Lunge

- Azithromycin 250mg 0-1-0 Mo, Mi, Fr
- Hochdosierte Steroidinhalation in Kombination mit Lang-Wirksamen beta2-Mimetikum
- Einsatz von Montelukast
- Substitution von Immunglobulinen bei IgG-Mangel (IgG < 4g/l oder IgG2-Mangel) und Infektionen
- Konsequente immunsuppressive Therapie unter Kontrolle der Lungenfunktion (bevorzugte Medikamente: Steroide, CNI (Tacrolimus), ECP, mTOR-Inhibitoren, Imatinib)

- Ggf. Lungentransplantationsambulanz wenn Lungentransplantation erwogen wird. Eine Lungentransplantation ist erst möglich, wenn 2 Jahre Rezidivfreiheit besteht.
- Atemtherapie
- Bei respiratorischer Insuffizienz: Heimsauerstoff

6.3.5 Gastrointestinaltrakt

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

Männer:

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

6.3.8 Knochen

- Patienten 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 anti-resorptive Therapie (Bisphosphonat oder Denosumab) erfolgt.

6.4 Physikalische Therapie

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

- Krankengymnastik zur Prophylaxe und Behandlung der Steroidmyopathie
- 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 PCP-Prophylaxe, weiterhin sollte zumindest eine Pneumokokken-wirksame Stand by Antibiose rezeptiert werden, eine HSV/VZV-Prophylaxe sollte in den ersten 2 Jahren nach Transplantation bzw. bei Anamnese erwogen werden. Unter Kombinationsimmunsuppression und Steroiden > 0,5mg/kg/Tag sollte auch eine Aspergillus-Wirksame prophylaktische Antimykose erwogen werden.)
- Pflegeprodukte
- Zusatzernährung
- Psychologische Betreuung belasteter Patienten

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 Patienten 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:10.1038/bmt.2014.244
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. 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
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. 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
14. Wolff D, Bertz H, Greinix H et al.: Klinische Praxis der chronischen GVHD - ein Experten-konsens aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. *Deutsches Ärzteblatt* 108:732-740, 2011. DOI:10.3238/arztebl.2011.0732
15. Hautmann AH, Wolff D, Hahn J, Edinger M et al.: Extracorporeal photopheresis in 62 patients with acute and chronic GVHD: Results of treatment with the COBE spectra system. *Bone Marrow Transplant* 48:439-445, 2013. DOI:10.1038/bmt.2012.156
16. Mielke S, Lutz M, Schmidhuber J et al.: Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: A dual center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 49:1412-1418, 2014. DOI:10.1038/bmt.2014.170
17. Lopez F, Parker P, Nademanee A et al.: Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 11:307-313, 2005. PMID:15812396
18. 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

19. Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C et al.: Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-cd20 chimeric monoclonal antibody. Biol Blood Marrow Transplant 2003;9:505-511, 2003. [PMID:12931119](#)
20. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD et al.: Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. N Engl J Med 326:1055-1058, 1992. [PMID:1549151](#)
21. 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](#)
22. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C et al.: Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multi-center survey. Leukemia 29:2062-2068, 2015. [DOI:10.1038/leu.2015.212](#)
23. 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](#)
24. 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](#)

11 Beurteilungsbogen

[Anhang - Stagingbogen chronische GvHD](#)

15 Anschriften der Experten

Prof. Dr. med. Daniel Wolff

Universitätsklinikum Regensburg
 Klinik für Innere Medizin III
 Franz-Josef-Strauß-Allee 11
 93053 Regensburg
 Tel: 0941 944-5531
 Fax: 0941 944-5543
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
 Tel: 0761 270-3625
 Fax: 0761 270-7177
robert.zeiser@uniklinik-freiburg.de

PD Dr. med. Christof Scheid

Universitätsklinikum Köln
 Klinik I für Innere Medizin
 Joseph-Stelzmann-Str. 9
 50924 Köln
 Tel: 0221 478-5133
 Fax: 0221 478-5134
c.scheid@uni-koeln.de

Prof. Dr. med. Thomas Luft

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel: 06221 56-0
thomas.luft@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Stephan Mielke

Karolinska Institutet and University Hospital
Scientific Director of the Cancer Center
Head of CAST
171 77 Stockholm
Tel: 0046 72 4698538
Fax: 0046 8 58582680
stephan.mielke@ki.se

Prof. Dr. med. Peter Dreger

Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Innere Medizin V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel: 06221 56-8008
Fax: 06221 56-6824
peter.dreger@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Jürgen Finke

Universitätsklinikum Freiburg
Medizinische Klinik
Abteilung Hämatologie und Onkologie
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
Tel: 0761 270-34080
Fax: 0761 270-36580
juergen.finke@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Ernst Holler

Klinikum der Universität Regensburg
Hämatologie und Onkologie
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93042 Regensburg
Tel: 0941 944-5542
Fax: 0941 944-5543
Ernst.Holler@ukr.de

Prof. Dr. med. Hildegard Greinix

Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Hämatologie
Auenbruggerplatz 38D
A-8036 Graz
Tel: 0043 316 385-0
hildegard.greinix@medunigraz.at

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen