

# 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](mailto:info@dgho.de)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://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

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>2</b>
<b>2 Grundlagen</b>	<b>2</b>
2.1 Definition	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Pathogenese	2
<b>4 Klinisches Bild</b>	<b>2</b>
4.1 Symptome	2
4.1.1 Darm-aGvHD	2
4.1.2 Haut-aGvHD	2
4.1.3 Leber-aGvHD	2
<b>5 Diagnose</b>	<b>2</b>
5.1 Diagnostik	2
5.1.1 Erstdiagnose	2
5.1.1.1 Darm aGvHD	2
5.1.1.2 Haut-GvHD	2
5.1.1.3 Leber-aGvHD	2
5.2 Klassifikation	2
5.3 Risikofaktoren	2
<b>6 Prophylaxe und Therapie</b>	<b>2</b>
6.1 Prophylaxe	2
6.1.1 Arzneimittel	2
6.1.1.1 Cyclosporin A	2
6.1.1.2 Tacrolimus	2
6.1.1.3 Methotrexat	2
6.1.1.4 Mycophenolatmofetil / Mycophenolsäure (MMF)	2
6.1.1.5 Anti T Zell-Immunglobulin	2
6.1.1.6 mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus)	2
6.1.1.7 Cyclophosphamid	2
6.1.1.8 Vedolizumab (VDZ)	2
6.2 Therapie der aGvHD	2
6.2.1 Erstlinientherapie	2
6.2.1.1 Immunsuppression	2
6.2.1.2 Supportive Maßnahmen	2
6.2.1.3 Darm-GvHD:	2
6.2.1.4 Haut-GvHD:	2
6.2.2 Zweitlinientherapie und Drittlinientherapie	2

6.3 Risiko-Scores, Prognose und Biomarker zum Ansprechen der akuten ... GvHD	2
<b>9 Literatur</b> .....	<b>3</b>
<b>11 Therapieprotokolle</b> .....	<b>3</b>
<b>12 Zulassungsstatus</b> .....	<b>3</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser</b> .....	<b>3</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten</b> .....	<b>3</b>

# Graft-versus-Host Erkrankung, akut

**Stand:** Juli 2024

## Erstellung der Leitlinie:

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

**Autoren:** Robert Zeiser, Daniel Wolff, Christoph 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 (aGvHD) ist eine bei 30-60% der Patientinnen und Patienten (Pat.) nach allogener peripherer Blutstammzelltransplantation, Nabelschnurbluttransplantation oder Knochenmarktransplantation infolge einer systemischen Entzündungsreaktion auftretende Erkrankung. Es werden vornehmlich die Organe Darm, Haut und Leber betroffen, jedoch gibt es auch Hinweise für aGvHD Manifestationen an anderen Organen wie Zentralnervensystem, Niere, hämatopoetisches System und andere [51].

Entscheidend für Ausprägung und Prognose der aGvHD 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 aGvHD richtet sich nach dem klinischen 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 (NIH) unterscheidet

- Klassische akute GvHD bis Tag 100
- „Late-onset“ akute GvHD (nach 100 Tagen)
- Persistierende und rekurrende akute GvHD.

### 2.2 Epidemiologie

Die aGvHD entsteht bei 30%-60% der Pat. 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 und vor allem nach HSZT von Mismatch-Spender\*innen höher als bei Verwendung eines HLA-identen 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. Passend dazu führt 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 wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der GVHD spielen [2, 3].

## **4 Klinisches Bild**

### **4.1 Symptome**

#### **4.1.1 Darm-aGvHD**

Typische klinische Zeichen der Darm-aGvHD sind profuse wässrige Diarrhoen in Verbindung mit schmerzhaften abdominellen Krämpfen (Tenesmen). Die Pat. sind durch den Flüssigkeitsverlust sowie die Translokation intestinaler Bakterien mit nachfolgender Sepsis akut gefährdet, und erleiden zudem eine Malabsorption mit ausgeprägtem Gewichtsverlust. Bei ausschließlichem Befall des oberen Magen-Darm-Traktes sind Anorexie, Dyspepsie und Gewichtsverlust typisch. Diagnostik der Darm-aGvHD siehe Kapitel [5.1.1.1](#).

#### **4.1.2 Haut-aGvHD**

Das klinische Bild der Haut-aGvHD 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-aGvHD siehe Kapitel [5.1.1.2](#).

#### **4.1.3 Leber-aGvHD**

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 [5.1.1.3](#).

## **5 Diagnose**

### **5.1 Diagnostik**

#### **5.1.1 Erstdiagnose**

##### **5.1.1.1 Darm aGvHD**

Bei Verdacht auf Darm-aGvHD sollte (je nach führender klinischer Symptomatik) eine histologische Sicherung aus dem oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt erfolgen. Wichtig bei V.a. aGvHD des unteren Gastrointestinaltraktes ist die Untersuchung des terminalen Ileums im Rahmen der Koloskopie, da hier aGvHD gehäuft zu finden ist [4]. Histologische Kriterien für das Vor-

liegen einer aGvHD (Tabelle 1) sind Anzahl der Apoptosen, Kryptenabszesse und Epithelverlust [5].

**Tabelle 1: Histologisches Grading der akuten gastrointestinalen aGvHD [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 HSZT infektiöse Ursachen in Frage. Bakterielle Infektionen wie Salmonellen, Clostridium difficile, Campylobacter, virale Infektionen wie Noroviren, Rotaviren, Adenoviren, Astroviren 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 Gaben in Frage. Weiterhin kann gastrointestinale Mycophenolat-Toxizität eine milde aGvHD klinisch und teilweise auch histologisch imitieren.

### 5.1.1.2 Haut-GvHD

Bei relevanten Differenzialdiagnosen der Haut aGvHD 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-aGvHD**

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 (teils bereits vor oder während der Engraftmentphase) auftreten. Die aGvHD kann auch die Schleimhäute (oral, genital, anal und okulär) betreffen. Die orale aGvHD 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-aGvHD berichten die Pat. über erhöhte Lichtempfindlichkeit und Fremdkörpergefühl. Eine Vorstellung beim Augenarzt zum Ausschluss von CMV, Adenoviren, oder HSV als Ursache sollte erfolgen.

### 5.1.1.3 Leber-aGvHD

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 aGvHD definiert [8] (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Histologischer Schweregrad der Leber-aGvHD [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. Posaconazol, Voriconazol, Fluconazol, u.a.), ein sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS, früher Venocclusive disease; VOD) oder Infektionen (z.B. Hepatitis B oder Hepatitis C Reaktivierung u.a.) in Frage.

## 5.2 Klassifikation

Zur Beurteilung der Schwere der aGvHD werden derzeit zwei unterschiedliche Einteilungen eingesetzt [9, 10]. In beiden wird die aGvHD 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 aGvHD erfolgt organbezogen aufgrund des Schweregrads 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 <u>oder</u> < 4x/d	Bilirubin <2 mg/dl (<34 umol/l)
1	Makulopapulöses Exanthem <25% der Körperoberfläche <sup>1</sup>	Diarrhoe 500-1000 ml/Tag <sup>2</sup> <u>oder</u> 3 - 6 Stühle/Tag <u>oder</u> Übelkeit <sup>3</sup> Kinder: 10-19,9ml/kg/d <u>oder</u> 4-6x/Tag	Bilirubin 2 - 3 mg/dl (34-51 umol/l)
2	Makulopapulöses Exanthem 25-50% der Körperoberfläche	Diarrhoe 1000-1500 ml/Tag <u>oder</u> > 6 Stühle/Tag <sup>3</sup> Kinder: 20-30ml/kg/d <u>oder</u> 7-10x/Tag	Bilirubin 3 -6 mg/dl (52-102 umol/l)
3	Generalisiertes Exanthem	Diarrhoe >1500 ml/Tag Kinder: >30ml/kg/d <u>oder</u> > 10x /Tag	Bilirubin 6 - 15 mg/dl (103-255 umol/l)
4	Generalisiertes Exanthem mit Blasenbildung und Desquamation > 5% KO	„akuter Bauch“ mit <u>oder</u> ohne paralytischen Ileus blutige Diarrhoe	Bilirubin >15 mg/dl (>255 umol/l)

Legende:

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

<sup>2</sup>Stuhlmenge pro Stuhlgang mindestens 100-200ml;

<sup>3</sup>anhaltende Übelkeit mit histologischen Zeichen einer aGVHD in Magen- oder Duodenalbiopsien.

Aufgrund der Beurteilung der Stadien der einzelnen Organe erfolgt die Einstufung des **Gesamtschweregrades** der aGVHD (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 <u>und/oder</u> Stadium 1 Leber <u>und/oder</u> Stadium 1 oberer GI Trakt <u>und/oder</u> Stadium 1 unterer GI Trakt
III	Stadium 2-3 Leber <u>und/oder</u> Stadium 2-3 unterer GI Trakt, mit Stadium 0-3 Haut <u>und/oder</u> Stadium 0-1 oberer GI Trakt
IV	Stadium 4 Haut, Leber, <u>oder</u> 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.

**5.3 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:

- Ausmaß des HLA-Klasse I- und II-Mismatch zwischen Spender und Empfänger
- Geschlechts-Mismatch: weibliche Spenderin für männlichen Empfänger (T-Zellen erkennen Genprodukte des Y-Chromosoms)
- Weiblicher Spender mit vorangegangener Schwangerschaft (T-Zellen der Spenderin sind gegen HLA-merkmale sensibilisiert)
- Stammzellquelle: Blutstammzellen (PBSZ) > Knochenmark (KM) > Nabelschnurblut
- Anzahl der T-Zellen im Transplantat bei HLA-Mismatch-HSZT
- 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
- Dysbiose des intestinalen Mikrobioms, e.g. durch Beginn einer Breitbandantibiose vor der Transplantation (während Konditionierung)
- UV-Exposition

## 6 Prophylaxe und Therapie

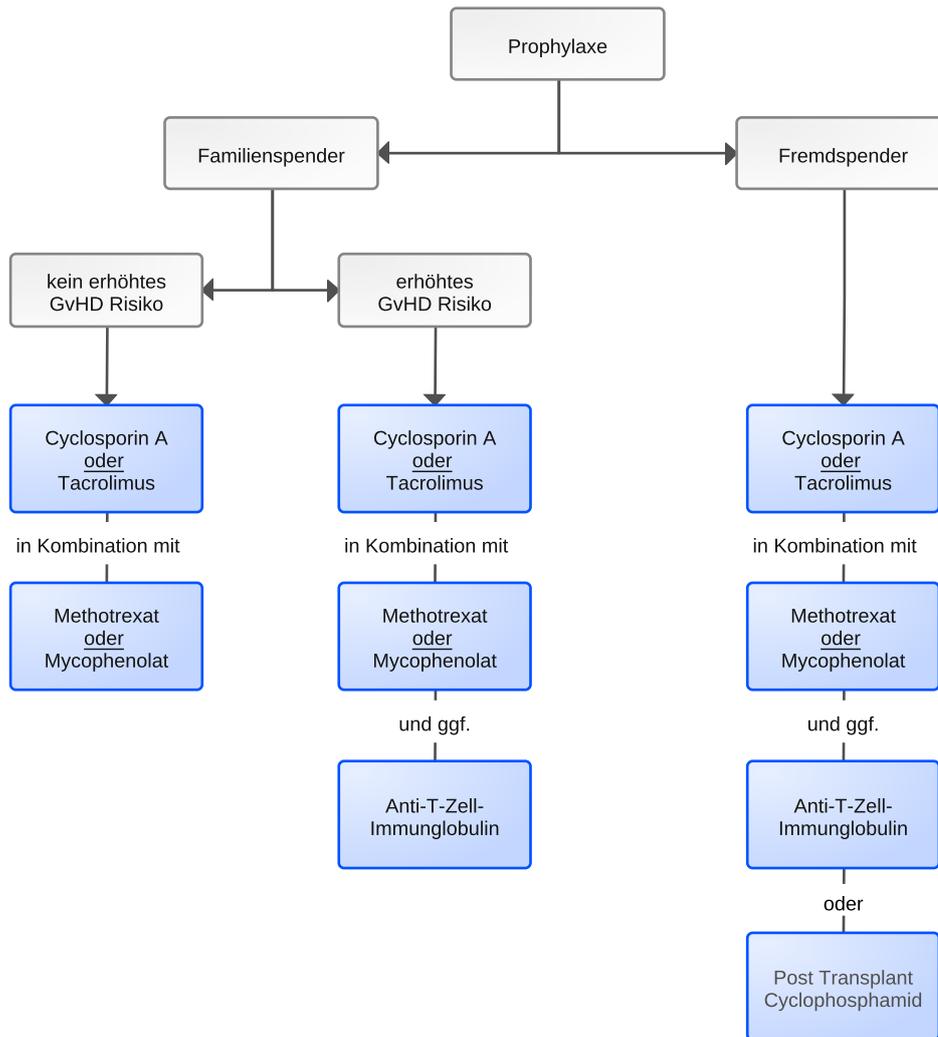
### 6.1 Prophylaxe

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\*in und Empfänger\*in. 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) [\[12\]](#). Für den Einsatz von Cyclophosphamid nach Transplantation (PTCY) kombiniert mit Tacrolimus und MMF zur Verbesserung von GVHD-freiem, Rezidiv-freiem Überleben nach 1 Jahr bei HLA-gematchten, verwandten Spender oder bei unverwandtem 7/8 gematchten Spender besteht Evidenzlevel Ib (Phase III, randomisiert multizentrisch) [\[52\]](#).

Eine retrospektive EBMT Analyse von Transplantationen mit MMUD (1-Ag Mismatch) zeigt, dass das Gesamtüberleben mit 65.7% vs. 55.7% ( $p < 0.001$ , HR 0.77) in der PTCy Kohorte höher als in der rATG Kohorte war, Evidenzlevel III (retrospektive Analyse) [\[53\]](#). 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, <u>nur</u> Knochenmark	Cyclophosphamid nach Transplant allein	prospektiv, unizentrisch	CY Tag 3/4 post Tx ist wirksam	[27]
Familienspender und Fremdspender,	Cyclophosphamid plus Tac/MMF nach Transplant	Prospektiv, multizentrisch	CY/Tac/MMF führt zur Verbesserung von GVHD-freiem, Rezidiv-freiem Überleben nach 1 Jahr gegenüber Tac/MTX	[52]

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-assoziiertes Mikroangiopathie (TA-TMA) 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, da höhere GVHD Grad 3 und 4 Raten unter MMF beobachtet im Vergleich zu MTX beobachtet wurden [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 (z.B. 3 x 10mg/kg) werden häufig insbesondere im Kontext reduzierter Konditionierung verwendet. Ein Einsatz ist auch möglich, wenn bei der Transplantation von Zellen eines Geschwisterspenders ein erhöhtes GvHD-Risiko vorliegt (siehe Kapitel 5.3 Risikofaktoren für GvHD).

### **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, ist für Aplastische Anämie zugelassen und wird daher häufig zu deren Konditionierung verwendet (3.75 mg/kg für 4 Tage). Bei anderen Indikationen ist die üblicherweise verwendete Dosierung 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. Lösungen vor. Der angestrebte Tal Spiegel 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- und Calcineurin-Inhibitoren. Daher müssen die Spiegel beider Substanz-Gruppen engmaschig überwacht werden, insbesondere bei Dosisänderungen z.B. von Antimykotika.

#### **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]. PTCY kombiniert mit Tacrolimus und MMF wurde erfolgreich bei HLA-identen, verwandten Spender oder bei unverwandtem 7/8 gematchten Spender eingesetzt (Evidenzlevel 1b) und beim MMUD (9/10 Antigen Match) [53] (Evidenzlevel III). Bei Verwendung von PBSZ wurde post-Transplant Cyclophosphamid erfolgreich in Kombination mit Sirolimus als GvHD-Prophylaxe verwendet [24].

### **Mögliche Dosierungen:**

Haploidente Transplantation/Fremdspender: 50 mg/kg/ Tag für Tag 3 und 4 nach Transplantation.

#### **6.1.1.8 Vedolizumab (VDZ)**

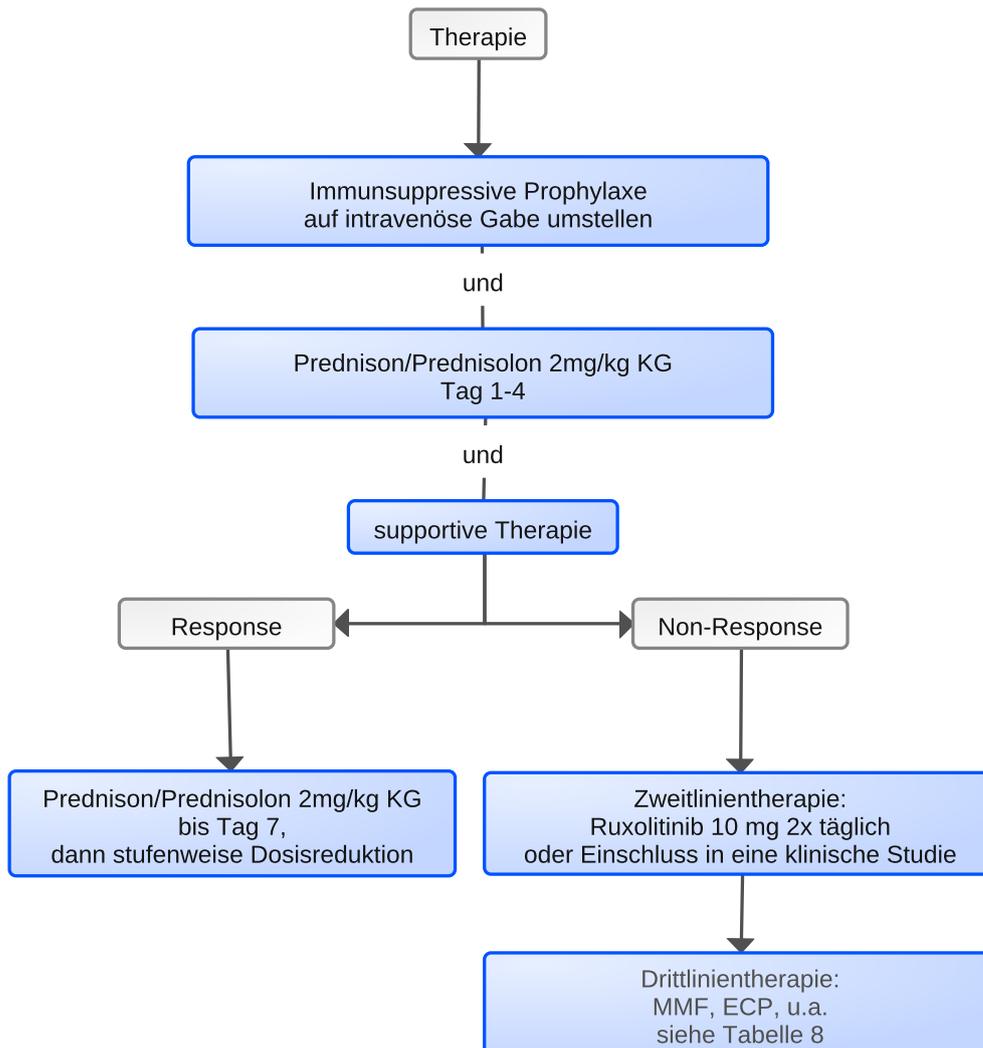
Die Hinzunahme von Vedolizumab (VDZ) zur Standard GVHD Prophylaxe bei MRD und MUD zeigte in einer randomisierten Doppelblind Studie eine niedrigere GI aGvHD Rate (18.8% Placebo, 7.1% VDZ) und ein besseres Unterer GI-Trakt aGvHD-freies Überleben [54].

## **6.2 Therapie der aGvHD**

Die Therapie der akuten GvHD richtet sich nach deren Schweregrad. Bei Vorliegen eines Schweregrades II oder mehr soll eine systemische immunsuppressive Therapie verabreicht werden. Die Empfehlung der EBMT Leitlinie sieht vor als Erstlinientherapie Kortison in einer Dosierung

von 2 mg/kg KG bei GvHD Schweregrad 2 oder höher einzusetzen (Evidenzlevel IIb) [55]. Als Zweitlinientherapie wird von der EBMT Leitlinie Ruxolitinib in einer Dosierung von 10mg 2x täglich empfohlen [55], basierend auf einer randomisierten Phase III Studie bei Pat. mit Steroidrefraktärer aGvHD (Evidenzlevel IB) [56]. In der dritten Linie können verschiedene Therapien (siehe Auflistung [Tabelle 8](#)) appliziert werden. 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 > 200 ng/ml halten.

- Prednisolon 2 mg/kg/Tag i.v. Tag 1-4, bei Ansprechen innerhalb 4 Tagen: Fortführen Prednisolon bis Tag +7, dann 20 % Dosisreduktion alle 5 Tage. Bei isolierter Haut GVHD Grad 2 ist die Dosierung von Prednisolon 1 mg/kg/Tag i.v. ausreichend. Bei nicht-Ansprechen (= Progression nach 3 Tagen oder keine Veränderung nach 7 Tagen oder kein Abklingen der GvHD nach 14 Tagen): Zweitlinientherapie einleiten. In diesem Fall Steroid aufgrund der fehlenden Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil zügig tapern. Dosisescalation des Steroids auf >2 mg/kg KG bei fehlendem Ansprechen (=Steroid-refraktäre aGvHD) nicht empfohlen.

### 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 Pat. 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 enge Anbindung an ein transplantationserfahrenes Zentrum, bei Grad 3 und 4 initial meist die stationäre Aufnahme.
- 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 [62].
- >Grad III Nahrungskarenz, ansonsten Koststufe I + Budesonid p.o., Sonden- oder Trinknahrung, Laktose-freie Kost.
- Bei ausgeprägtem Flüssigkeitsverlust: Somatostatin-Perfusor oder Loperamid zusätzlich zur adäquaten Flüssigkeitssubstitution.

### 6.2.1.4 Haut-GvHD:

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

## 6.2.2 Zweitlinientherapie und Drittlinientherapie

Es werden verschiedene Therapieansätze und deren mögliche Dosierung bei Pat., die nicht auf Prednison ansprechen, dargestellt. Die aktuelle Praxis der Behandlung der akuten GvHD in der Zweitlinie orientiert sich an den EBMT Leitlinien [55]. Die Optionen für die Zweitlinientherapie

und die Drittlinientherapie sind in [Tabelle 8](#) zusammengestellt. Die Wahl der Therapieoption erfolgt auf der Basis des Wirkungsspektrums, des Nebenwirkungsprofils, und der Verfügbarkeit.

**Tabelle 8: Optionen der Zweitlinien- und Drittlinientherapie der aGVHD**

Arzneimittel	Dosierung/Applikation	Anmerkung Evidenzlevel	Referenz
<b>Zweitlinientherapie</b>			
Ruxolitinib	2 x 10 mg täglich p.o.	Phase III Studie: Signifikant höhere Ansprechraten bei Ruxolitinib vs. BAT (inklusive ECP) FDA und EMA Zulassung für SR aGVHD Evidenzlevel: IB Siehe auch LL der EBMT	[56]
<b>Zweitlinientherapie bei Kontraindikation gegen Ruxolitinib</b>			
Extrakorporale Photopherese (ECP)	Initial 3x/Woche, dann 2x/Woche bis zur Resolution oder Progression der GVHD	Evidenzlevel: IIB	[57]
<b>Drittlinientherapie:</b>			
Extrakorporale Photopherese (ECP)	Initial 3x/Woche, dann 2x/Woche bis zur Resolution oder Progression der GVHD	Evidenzlevel: IIB	[57]
Mycophenolatmofetil (MMF)	2 x 1g/Tag i. v.	Evidenzlevel: III	[58]
Psoralen- und Ultraviolet A-Bestrahlung (PUVA) oder UVB-Bestrahlung		Nur bei isolierter Haut-GvHD indiziert Evidenzlevel: III	
Basiliximab	40 mg/Woche i.v.	Evidenzlevel: III	[33]
Rabbit ATG	1. mg/kg für 4 konsekutive Tage	Deutlich erhöhtes Risiko für virale Infektionen 60% NRM nach 1 Jahr Evidenzlevel: IIA	[59]
Etanercept	25 mg 2x/Woche s.c.	Darm- und/oder Haut-GvHD Evidenzlevel: III	[44]
Pentostatin	1,4 mg/m <sup>2</sup> für 3 Tage i.v.	Kasuistiken	[34]
Mesenchymale Stromazellen (MSCs)		Evidenzlevel IIB	[42, 43]
Vedolizumab	300mg i.v. (T1, 14, anschließend alle 4 Wochen)	Fallserie Evidenzlevel III	[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)	Evidenzlevel IIB	[48]
Stuhl-Transplantation	Einmalig	Evidenzlevel III	[49, 60]
Infliximab (anti-TNF $\alpha$ )	3 mg /kg i.v., Wiederholung nach 1 Woche	Evidenzlevel IIB	[46]

## 6.3 Risiko-Scores, Prognose und Biomarker zum Ansprechen der akuten GvHD

Eine wichtige Frage im therapeutischen Algorithmus der akuten GvHD ist, ob der Pat. auf Kortikosteroide ansprechen wird. Eine GvHD-Arbeitsgruppe aus Minnesota hat einen GvHD Risiko-Score beschrieben, über den Pat. mit Hochrisiko-aGvHD, die wahrscheinlich nicht auf Kortikosteroide ansprechen, bereits bei vor Therapiestart bei Krankheitsbeginn identifiziert werden können [37, 38]. In die Hochrisiko-Gruppe fallen Pat. 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  $\geq 3^\circ$  und unterer Gastrointestinaltrakt  $\geq 3^\circ$
- Haut  $\geq 3^\circ$  und Leber  $\geq 2^\circ$  [37]

Pat. in dieser Hochrisikogruppe haben eine schlechte Prognose und benötigen wahrscheinlich bereits initial eine ergänzende Therapie zusätzlich zu den Kortikosteroiden. Das MAGIC Konsortium hat in multiplen Arbeiten gezeigt, dass die Biomarker ST2 [39] TNFR1 und Reg3 $\alpha$  [40] im Serum zur Identifikation von Pat. mit Kortikosteroid-refraktärer GvHD und von Non-relapse mortality genutzt werden können. Die Biomarker können für EBMT Zentren zentralisiert bestimmt werden (Holler, Regensburg).

Die Prognose der aGVHD ist abhängig vom initialen Ansprechen auf die Kortisontherapie. Unabhängig vom Schweregrad haben Pat. mit steroid-sensitiver aGVHD keine erhöhte NRM [61].

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](https://doi.org/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://doi.org/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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 allogeneic 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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
48. Magenau JM, Goldstein SC, Peltier D et al.:  $\alpha_1$ -Antitrypsin infusion for treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood* 131:1372-1379, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-11-815746
49. Goeser F, Sifft B, Stein-Thoeringer C et al.: *Eur J Haematol* 107:229-245, 2021. DOI: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)
51. Zeiser R, Teshima T: Nonclassical manifestations of acute GVHD. *Blood*,138:2165-72, 2021. DOI:[10.1182/blood.2021012431](https://doi.org/10.1182/blood.2021012431)
52. Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, et al.: Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *N Engl J Med*. 388:2338-48, 2023. DOI:[10.1056/NEJMoa2215943](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215943)
53. Penack O, Abouqateb M, Peczynski C, et al.: PTCy versus ATG as graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched unrelated stem cell transplantation. *Blood Cancer J*.14:45, 2024. DOI:[10.1038/s41408-024-01032-8](https://doi.org/10.1038/s41408-024-01032-8)
54. Chen YB, Mohty M, Zeiser R, et al.: Vedolizumab for the prevention of intestinal acute GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*, 2024 Jun 6. DOI:[10.1038/s41591-024-03016-4](https://doi.org/10.1038/s41591-024-03016-4). Online ahead of print.
55. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, et al.: Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2:147-59, 2024. DOI:[10.1016/S2352-3026\(23\)00342-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00342-3)
56. Zeiser R, von Bubnoff, N, Butler J et al.: Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Eng J Med*, 382:1800-1810, 2020. DOI:[10.1056/NEJMoa1917635](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917635)
57. Greinix HT, Ayuk F, Zeiser R.: Extracorporeal photopheresis in acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease: an evolving treatment landscape. *Leukemia* 36:2558-2566, 2022. DOI:[10.1038/s41375-022-01701-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01701-2)
58. Krejci M, Doubek M, Buchler T et al.: Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease.. *Ann Hematol*. 84:681-685, 2005. DOI:[10.1007/s00277-005-1070-0](https://doi.org/10.1007/s00277-005-1070-0)
59. Socié G, Vigouroux, S., Yakoub-Agha, I et al.: A phase 3 randomized trial comparing inolimomab vs usual care in steroid-resistant acute GVHD. *Blood* 129:643-649, 2017. DOI:[10.1182/blood-2016-09-738625](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-738625)
60. Malard F, Loschi M, Huynh A et al.: Pooled allogeneic faecal microbiota MaaT013 for steroid-resistant gastrointestinal acute graft-versus-host disease: a single-arm, multicentre phase 2 trial. *EClinicalMedicine*. 62:102111, 2023. DOI:[10.1016/j.eclinm.2023.102111](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102111)
61. Dietrich S, Falk CS, Brenner A et al.: Endothelial vulnerability and endothelial damage are associated with risk of graft-versus-host disease and response to steroid treatment. *Biol Blood Marrow*19:22-27, 2013. DOI:[10.1016/j.bbmt.2012.09.018](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.09.018)
62. Weber D, Oefner PJ, Dettmer K, et al.: Rifaximin preserves intestinal microbiota balance in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2016 Aug;51(8):1087-92. DOI:[10.1038/bmt.2016.66](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.66)

## 11 Therapieprotokolle

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

## 12 Zulassungsstatus

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

## 15 Anschriften der Verfasser

**Prof. Dr. med. Peter Dreger**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Medizinische Klinik und Poliklinik V  
Im Neuenheimer Feld 410  
69120 Heidelberg  
[peter.dreger@med.uni-heidelberg.de](mailto: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](mailto: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](mailto:hildegard.greinix@medunigraz.at)

**Prof. Dr. Jörg Halter**

Klinik für Hämatologie  
Universitätsspital Basel  
Spitalstr. 21/ Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[joerg.halter@usb.ch](mailto: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](mailto: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](mailto:thomas.luft@med.uni-heidelberg.de)

**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](mailto: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](mailto: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](mailto:robert.zeiser@uniklinik-freiburg.de)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten<sup>8</sup></b>
Dreger, Peter	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Finke, Jürgen	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Greinix, Hildegard	Medizinische Universität Graz	<b>Ja</b> BMS, Novartis, Gilead, Miltenyi, Sanofi, Takeda, Therakos	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> BMS, Gilead, Novartis, Sanofi, Takeda, Therakos	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Halter, Jörg	Universitätsspital Basel CH-4031 Basel	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Holler, Ernst	Klinikum der Universität Regensburg	<b>Ja</b> Maatpharma Pharmabiom Novartis Medac jeweils als wissenschaftlicher Beirat	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Neoviii Novartis	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Luft, Thomas	Universitätsklinikum Heidelberg	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> JAZZ Vortrag 11/2021 Janssen Cilag Vortrag 09/2021	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Scheid, Christof	Uniklinik Köln	<b>Ja</b> Amgen, BMS, Roche, Janssen	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Amgen, BMS, Janssen, Takeda, MSD, Novartis, GSK, Sanofi, Pfizer	<b>Ja</b> Novartis, Takeda, Janssen	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Wolff, Daniel	Universität Regensburg	<b>Ja</b> Novartis, Incyte	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Behring, Novartis, Incyte, Takeda, Neovii, Mallickrodt, Gilead, Sanofi	<b>Ja</b> Novartis	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Zeiser, Robert	Universitätsklinikum Freiburg	<b>Ja</b> Berater für Novartis und Malinckrodt	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Vortragshonorar von Incyte, Novartis, Malinckrodt, Sanofi, medac, Neovii.	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

Legende:

- <sup>1</sup> - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)
- <sup>2</sup> - 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
- <sup>3</sup> - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
- <sup>4</sup> - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte
- <sup>5</sup> - 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
- <sup>6</sup> - 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
- <sup>7</sup> - 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
- <sup>8</sup> - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft