

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.
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	3
4 Klinisches Bild	4
4.1 Symptome	4
4.1.1 Darm-GvHD	4
4.1.2 Haut-GvHD.....	4
4.1.3 Leber-GvHD	4
5 Diagnose	4
5.2 Diagnostik.....	4
5.2.1 Erstdiagnose	4
5.2.1.1 Darm GvHD.....	4
5.2.1.2 Haut-GvHD.....	5
5.2.1.3 Leber-GvHD	5
5.3 Klassifikation.....	6
5.4 Risikofaktoren	7
6 Prophylaxe und Therapie	7
6.1 Prophylaxe	7
6.1.1 Arzneimittel	9
6.1.1.1 Cyclosporin A.....	9
6.1.1.2 Tacrolimus.....	9
6.1.1.3 Methotrexat	9
6.1.1.4 Mycophenolatmofetil / Mycophenolsäure (MMF).....	9
6.1.1.5 Anti T Zell-Immunglobulin	9
6.1.1.6 mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus)	10
6.1.1.7 Cyclophosphamid	10
6.2 Therapie.....	10
6.2.1 Erstlinientherapie	11
6.2.1.1 Immunsuppression	11
6.2.1.2 Supportive Maßnahmen.....	11
6.2.1.3 Darm-GvHD:	12
6.2.1.4 Haut-GvHD:	12
6.2.2 Zweitlinientherapie	12

6.3 Risiko-Scores und Biomarker zum Ansprechen der akuten GvHD auf Kortikosteroide	13
9 Literatur	14
11 Therapieprotokolle	17
15 Anschriften der Verfasser	17
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	19

Graft-versus-Host Erkrankung, akut

Stand: März 2018

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

1 Zusammenfassung

Die akute Graft-versus-host Erkrankung ist eine systemische entzündliche Erkrankung, die bei 30-60% der Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation oder Knochenmarktransplantation auftritt. Hauptmanifestationsstellen im Körper sind Darm, Haut und Leber.

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

Die Therapie einer akuten GvHD richtet sich nach deren Schweregrad. Bei Vorliegen eines Schweregrades II oder höher 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 Blutstammzelltransplantation oder Knochenmarktransplantation auftritt und zur Schädigung insbesondere von Darm, Haut und Leber führt. Die aktuell gültige Definition des National Institute of Health unterscheidet

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

2.2 Epidemiologie

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

2.3 Pathogenese

Die akute GVHD entsteht, wenn T-Zellen des Spenders Gewebe des Empfängers als fremd erkennen und schädigen. Dies geschieht in der HLA kompatiblen Situation (10/10 Gewebemerkmale passend) durch Erkennung von Minor Histokompatibilitätsantigenen durch die Spender T-Zellen mit dem passenden T-Zell Rezeptor. So führte die Depletion von T-Zellen aus dem Trans-

plantat zur Vermeidung von GvHD, war jedoch wegen der Beeinträchtigung des Graft-versus-Leukämie-Effektes mit erhöhten Rezidivraten assoziiert. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass neben T-Zellen auch Zellen des angeborenen Immunsystems eine Rolle bei der GvHD Pathophysiologie spielen [2]

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

4.1.1 Darm-GvHD

Typische klinische Zeichen der Darm-GvHD sind profuse wässrige Diarrhoen in Verbindung mit schmerzhaften abdominellen Krämpfen (Tenesmen). Die Patienten sind durch den Flüssigkeitsverlust sowie die Translokation intestinaler Bakterien mit nachfolgender Sepsis akut gefährdet, und erleiden eine Malabsorption mit konsekutivem, ausgeprägtem Gewichtsverlust. Bei ausschließlichem Befall des oberen Magen-Darm-Traktes sind Anorexie, Dyspepsie und Gewichtsverlust typisch. Diagnostik der Darm-GvHD siehe Kapitel [5.2.1.1](#)

4.1.2 Haut-GvHD

Das klinische Bild der Haut-GvHD ist ein makulopapulöses Exanthem sowie Erythrodermie, die häufig durch Juckreiz begleitet wird. Prädilektionsstellen, die intensiv untersucht werden sollen, sind lichtexponierte Hautareale wie Dekolleté, Nacken, Unterarme und Gesicht. Diagnostik der Haut-GvHD siehe Kapitel [5.2.1.2](#)

4.1.3 Leber-GvHD

Charakteristisch für die akute GvHD der Leber ist klinisch der Ikterus durch den Anstieg von Bilirubin. Sind toxische oder infektiöse Ursachen für den Bilirubin Anstieg ausgeschlossen und besteht möglicherweise auch eine GvHD-Manifestation an den Organen Haut oder Darm, ist eine Leberbiopsie zur Diagnose nicht erforderlich. Diagnostik der Leber-GvHD siehe Kapitel [5.2.1.3](#)

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

5.2.1.1 Darm GvHD

Bei Verdacht auf Darm-GvHD sollte eine histologische Sicherung aus dem oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt, je nach klinischer Symptomatik erfolgen. Wichtig bei V.a. GvHD des unteren Gastrointestinaltraktes ist die Untersuchung des terminalen Ileums im Rahmen der Koloskopie, da hier GvHD gehäuft zu finden ist [4]. Histologische Kriterien für das Vorliegen einer GvHD ([Tabelle 1](#)) sind Anzahl der Apoptosen, Kryptenabszesse und Epithelverlust [5].

Tabelle 1: Histologisches Grading der akuten gastrointestinalen GvHD [5]

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

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

5.2.1.2 Haut-GvHD

Bei relevanten Differenzialdiagnosen der Haut GvHD sollte eine histologische Sicherung erwogen werden, um Arzneimittellexantheme oder toxische Schädigung der Haut auszuschließen und das Ausmaß der kutanen Schädigung histologisch beurteilen zu können [6] (Tabelle 2).

Tabelle 2: Histologischer Schweregrad der Haut-GvHD

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

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

5.2.1.3 Leber-GvHD

Besteht eine isolierte Erhöhung der Leberwerte und/oder führt die initiale immunsuppressive Therapie nicht zu einer Besserung der Symptome sollte eine Biopsie durchgeführt werden. Dabei lässt sich die Leber-GvHD durch die histologischen Kriterien wie lobuläre Hepatitis, Cholestase, Apoptosen der Gallengangsepithelien, mit Zelltrümmern gefüllte, proliferierende Ductuli, periduktale lymphozytäre Infiltration und segmentale Nekrosen identifizieren [7] Anhand der

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

Tabelle 3: Histologischer Schweregrad der Leber-GvHD [6]

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

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

5.3 Klassifikation

Die GvHD wird nach Ausprägung und Anzahl der befallenen Organe in vier Schweregrade eingeteilt. Die Ermittlung des Stadiums der GvHD erfolgt aufgrund einer Einteilung nach Schweregraden für jedes einzelne Organ, die Kriterien für das jeweilige Stadium sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Organstadien der akuten GvHD [9]

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

Legende:

¹Berechnung der Körperoberfläche (KO) nach 9er-Regelung Kopf 9 %, je Arm 9 %, Vorder- oder Rückseite des Stammes je 18 %, je Bein 18 %; ²Stuhlmenge pro Stuhlgang mindestens 100-200ml; ³anhaltende Übelkeit mit histologischen Zeichen einer GVHD in Magen- oder Duodenalbiopsien.

Nach Schweregradbeurteilung der einzelnen Organe erfolgt dann die Einstufung des GvHD Gesamtschweregrades, siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Gesamtschweregrad der akuten GvHD (mod. nach Glucksberg [3])

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

Legende:

* meist Multiorganbefall; auch GvHD des oberen Gastrointestinaltraktes

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

5.4 Risikofaktoren

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

Folgende Risikofaktoren sind beschrieben:

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

6 Prophylaxe und Therapie

6.1 Prophylaxe

Ziel der GvHD-Prophylaxe ist es, das Auftreten einer GvHD zu verhindern. Die Intensität und Dauer der GvHD-Prophylaxe wird angepasst an mehrere Faktoren wie beispielsweise den Remissionsstand der Grunderkrankung, das Alter des Empfängers und den Grad der HLA

Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Die in Deutschland 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 [10].

Für den zusätzlichen Einsatz von ATG zur Reduktion von GvHD bei Transplantationen mit unverwandten Spendern besteht Evidenzlevel Ib (Phase III, randomisiert, multizentrisch) [11]. 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 6** dargestellt.

Abbildung 1: Orientierender Algorithmus zur GvHD Prophylaxe

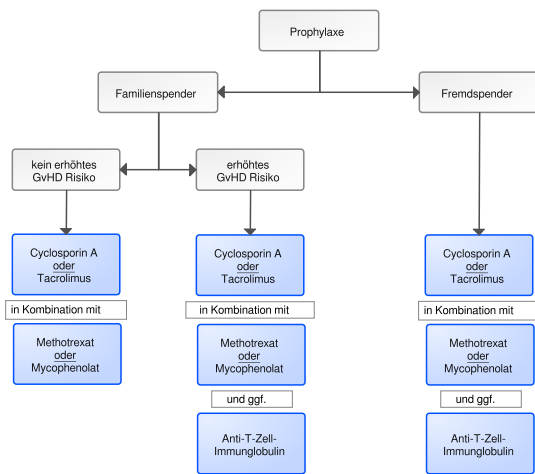


Tabelle 6: Studien zur GvHD-Prophylaxe

Familienspender / Fremdspender	Immunsuppressiva	Art der Studie	Fazit	Referenz
Familienspender ohne Mismatch	CyA / MTX versus CyA alleine	Phase II, randomisiert, unizentrisch	CyA/MTX ist besser als CyA alleine	[15]
Familienspender ohne Mismatch	Tacrolimus/Sirolimus versus Tacrolimus/MTX	Phase III, randomisiert Multizentrisch	Tac/Sir ist vergleichbar mit Tac/MTX	[22]
Familienspender und Fremdspender	Tac/MMF versus Tac/MTX	Phase II, randomisiert, unizentrisch	MMF ist weniger toxisch als MTX	[16]
Fremdspender ohne Mismatch	CyA/MTX mit/ohne ATG-F	Phase III, randomisiert, multizentrisch	Hinzunahme von ATG-F führte zu weniger aGvHD und cGvHD	[11]
Familienspender und Fremdspender	Alemtuzumab allein	Retrospektiv, multizentrisch	Geringe Rate cGvHD	[23]
Familienspender und Fremdspender, nur Knochenmark	Cyclophosphamid nach Transplantat allein	Prospektiv, unizentrisch	CY Tag 3/4 post Tx ist wirksam	[24]

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. Eine Umstellung auf oral soll erfolgen, wenn die Nahrungsaufnahme möglich ist. Zu beachten ist die Interaktion von CyA mit anderen Medikamenten [12] 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 [13]. Der angestrebte Talspiegel liegt bei 6-12 ng/ml. Obwohl sich das Toxizitätsprofil von Tacrolimus und CyA sehr ähnlich ist, kann es insbesondere bei Lebertoxizität sinnvoll sein, von CyA auf Tacrolimus zu wechseln. Eine gefürchtete Nebenwirkung ist das Auftreten von transplant-assoziierte Mikroangiopathie (TAM) unter Calcineurin-Inhibitoren, die besonders bei Kombination mit mTOR Inhibitoren beschrieben wurde [14]

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 [15] 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 [16, 17].

6.1.1.5 Anti T Zell-Immunglobulin

ATG-Fresenius wird basierend auf einer randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie [11] in vielen Institutionen zusätzlich zur Standard-Immunsuppression bei unverwandten Spendern verwendet. In dieser Studie zum Fremdspender wurde ATG-F in einer Dosierung von 3 x 20mg/kg verteilt auf 3 Tage vor Transplantation gegeben. Andere Dosierungen, insbes. im Kontext reduzierter Konditionierung, werden z.B. mit 3 x 10mg/kg verwendet. Ein Einsatz ist auch möglich, wenn bei der Transplantation von Zellen eines Geschwisterspenders ein erhöhtes GvHD-Risiko vorliegt. Beispiele für erhöhtes Risiko sind Patientenalter größer 50 Jahre oder weiblicher Spender bei männlichem Empfänger.

Mögliche Dosierungen:

Fremdspender: 20 mg/kg/ Tag für Tag -3 bis -1 mit "Vorphase" 100 mg abs. an Tag -4

Geschwisterspender: 10 mg/kg/Tag für Tag -3 bis -1

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

6.1.1.6 mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus)

Eine Reihe von Phase-II-Studien haben mTOR-Inhibitoren anstelle von MTX oder MMF in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren oder Tacrolimus [14] untersucht. Neben einer reduzierten Toxizität wurde zum Teil eine höhere Wirksamkeit postuliert. Letzteres wurde aber in einer aktuellen randomisierten Phase III Studie nicht bestätigt [18]. Die Rate von SOS und Mikroangiopathie, die in einer Phase II Studie 25% bzw. 29% betragen hatte [19] lag in der Phase III Studie bei 11% bzw. 5% und war nicht signifikant höher als im Vergleichsarm [18]. Beide Substanzen liegen nur für die orale Gabe als Tabletten bzw. Lösung vor. Der angestrebte Talspiegel im Serum beträgt für Sirolimus 4-12 ng/ml und für Everolimus 5-10 ng/ml. Da sowohl Sirolimus als auch Everolimus über CYP 3A4 abgebaut werden, aber das Enzym gleichzeitig auch hemmen, kommt es zu einer wesentlichen gegenseitigen Beeinflussung der Spiegel durch mTOR-Inhibitoren und Calcineurin-Inhibitoren. Daher müssen die Spiegel beider Substanz-Gruppen engmaschig überwacht werden, insbesondere bei einer Dosisänderung.

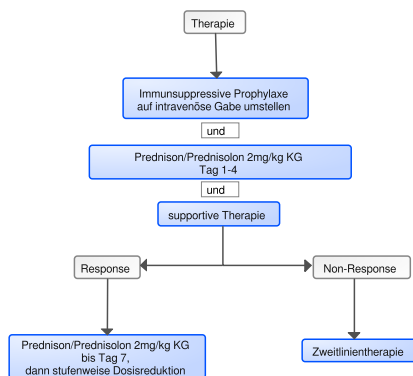
6.1.1.7 Cyclophosphamid

Die Gabe von Cyclophosphamid an den Tagen 3 und 4 nach Transplantation wurde zunächst in Ergänzung zu einer zweifach-GvHD-Prophylaxe bei haploidenter Transplantation eingeführt. Es zeigte sich dann, dass sie auch erfolgreich als alleinige GvHD-Prophylaxe nach HLA-kompatibler Knochenmarktransplantation eingesetzt werden kann [20]. Bei Verwendung von PBSZ wurde post-Transplant Cyclophosphamid erfolgreich in Kombination mit Sirolimus als GvHD-Prophylaxe verwendet [21].

6.2 Therapie

Die Therapie der akuten GvHD richtet sich nach deren Schweregrad. Bei Vorliegen eines Schweregrades II oder mehr soll eine systemische immunsuppressive Therapie verabreicht werden. Eine Umfrage zum Einsatz verschiedener Immunsuppressiva bei akuter GvHD, die in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführt wurde, zeigte, dass die häufigste Primärtherapie Kortikosteroide sind [25] mit einem Evidenzlevel IIb. Als Zweitlinientherapie werden am häufigsten MMF und extrakorporale Photopherese angewendet [25]. Insgesamt ist die Zweitlinientherapie der akuten GvHD heterogen, die Evidenzlevel für verschiedene Immunsuppressiva liegen bei IIb bis III. Ein orientierender Therapiealgorithmus ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

Abbildung 2: Orientierender Algorithmus zur Therapie der akuten GvHD



Im Folgenden werden die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten dargestellt.

6.2.1 Erstlinientherapie

6.2.1.1 Immunsuppression

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

6.2.1.2 Supportive Maßnahmen

- Flüssigkeitssubstitution
- Parenterale Zusatzernährung
- Antibiotische / antivirale / antimykotische Therapie (insbesondere bei Infekt-getriggert GvHD)
- Antimykotische Prophylaxe (z.B. mit Posaconazol [26])
- Posaconazol zeigte im Vergleich mit Fluconazol bei Patienten mit GvHD eine geringere Rate an invasiven Aspergillosen und ein niedrigeres Risiko an einer Pilzinfektion zu versterben [26]
- Schmerztherapie
- Magenschutz

6.2.1.3 Darm-GvHD:

- Die akute Darm GvHD stellt eine vitale Bedrohung dar und erfordert eine stationäre Aufnahme in einem transplantationserfahrenen Zentrum.
- Zusätzlich zur Immunsuppression antimykotische Medikation (Posaconazol [26], liposomales Amphotericin oder Voriconazol). Neue Daten weisen darauf hin, dass durch Antibiose das Mikrobiom ungünstig verändert wird und GvHD eventuell gefördert wird [27]. Daher Antibiose nur bei Hinweis auf bakterielle Infektion.
- >Grad III Nahrungskarenz, ansonsten Koststufe I + Budesonid p.o., Sonden- oder Trinknahrung, Laktose-freie Kost
- Bei ausgeprägtem Flüssigkeitsverlust: Somatostatin-Perfusor oder Loperamid

6.2.1.4 Haut-GvHD:

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

6.2.2 Zweitlinientherapie

Verschiedene Therapie - Ansätze und deren mögliche Dosierung bei Patienten, die nicht auf Prednison ansprechen. Die aktuelle Praxis der Behandlung der akuten GvHD in der Zweitlinie wurde in folgenden Übersichten für Deutschland [25] und die USA [28] erfasst. Die Optionen sind in [Tabelle 7](#) zusammengestellt.

Tabelle 7: Optionen der Zweitlinientherapie

Arzneimittel	Präparat	Dosierung/Applikation	Anmerkung	Referenz
Mycophenolatmofetil (MMF)	Cellcept®	3 x 1g/Tag i. v.		
Mycophenolat (MPA)	Myfortic®	2 x 720 mg p.o.		
Extrakorporale Photophorese (ECP)		initial 3x/Woche, dann 2x/Woche bis zur Resolution	möglichst zeitnah	[29]
Psoralen- und Ultraviolett A-Bestrahlung (PUVA) oder UVB-Bestrahlung			nur bei isolierter Haut-GvHD indiziert	
Basiliximab	Simulect®	40 mg/Woche i.v.		[30]
Daclizumab	Zenapax®	1,5 mg/kg KG Tag 1 1 mg/kg KG Tag 4, 8, 15, 22		[31]
ATG	ATG Fresenius®	5 x 5 mg/kg KG i.v., über eine Woche verteilt		
Etanercept	Enbrel®	25 mg 2x/Woche s.c.	Darm- und/oder Haut-GvHD	[42]
Sirolimus	Rapamune®	1 mg jeden 2. Tag für 5 Tage dann 1 mg /Tag p.o.; bei weiter guter Verträglichkeit Dosissteigerung unter Wirkspiegelkontrolle (Zielspiegel 4-12 ng/ml) bis 2 mg/Tag (CAVE: Abstand zu Calcineurin Inhibitoren mindestens 4 Stunden; Gefahr der TAM)		
Everolimus	Certican®	2 x 0,5 mg/Tag p.o., Zielspiegel 5-10 ng/ml		
Pentostatin	Nipent®	1,4 mg/m ² für 3 Tage i.v.	Kasuistiken	[32]
Ruxolitinib	Jakavi®	2 x 10 mg täglich p.o.	Kasuistiken	[33, 34]
Mesenchymale Stromazellen (MSCs)				[40, 41]

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

Eine wichtige Frage im therapeutischen Algorithmus der akuten GvHD ist, ob der Patient auf Kortikosteroide ansprechen wird. Eine GvHD-Arbeitsgruppe aus Minnesota hat einen GvHD Risiko-Score beschrieben, über den Patienten mit Hochrisiko-aGvHD, die wahrscheinlich nicht auf Kortikosteroide ansprechen, bereits bei Krankheitsbeginn identifiziert werden können [35, 36]. In die Hochrisiko-Gruppe fallen Patienten mit einem der folgenden Charakteristika ihrer akuten GvHD:

- Haut GvHD 4. Grades
- GvHD des unteren Gastrointestinaltraktes 3. oder 4. Grades
- Leber GvHD 3. oder 4. Grades
- Haut $\geq 3^\circ$ + unterer Gastrointestinaltrakt $\geq 3^\circ$,

- Haut $\geq 3^\circ$ + Leber $\geq 2^\circ$ [35]

Patienten in dieser Hochrisikogruppe haben eine schlechte Prognose und benötigen wahrscheinlich bereits initial eine alternative Therapie neben den Kortikosteroiden. Es gibt zunehmend Hinweise, dass auch Biomarker wie ST2 [37] TNFR1 und Reg3 α [38] im Serum oder Single-nucleotid Polymorphismen (SNPs) innerhalb des Thrombomodulin Gens [39] zur Identifikation von Patienten mit Kortikosteroid-refraktärer GvHD genutzt werden können.

9 Literatur

1. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E: Graft-versus-host disease. *Lancet* 373:1550-1561, 2009. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60237-3
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. 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
4. Kreisel W, Dahlberg M, Bertz H et al.: Endoscopic diagnosis of acute intestinal gvhd following allogeneic hematopoietic sct: A retrospective analysis in 175 patients. *Bone Marrow Transplant* 47:430-438, 2012. DOI:10.1038/bmt.2011.137
5. Lerner K, Kao GF, Storb R et al.: Histopathology of graft-vs.-host reaction (gvhr) in human recipients of marrow from hl-a-matched sibling donors. *Transplant Proc* 6:367-371, 1974. PMID:4155153
6. Ziemer M, Haeusermann P, Janin A et al.: Histopathological diagnosis of graft-versus-host disease of the skin--an interobserver comparison. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:915-924, 2014. DOI:10.1111/jdv.12215
7. Stift J, Baba HA, Huber E et al.: Liver Pathology Group of the German-Austrian-Swiss Working Group on GvHD.: Consensus on the histopathological evaluation of liver biopsies from patients following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Virchows Arch* 464:175-190, 2014. DOI:10.1007/s00428-013-1528-8
8. McDonald GB, Shulman, HM, Sullivan, KM, Spencer, GD: Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part i. *Gastroenterology* 90:460-477, 1986. PMID:3510147
9. Harris AC, Young R, Devine S et al: International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 4-10, 2016. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001
10. 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
11. 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

12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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

24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. Rager A, Frey N, Goldstein SC, et al.: Inflammatory cytokine inhibition with combination daclizumab and infliximab for steroid-refractory acute gvhd. *Bone Marrow Transplant* 46:430-435, 2011. DOI:10.1038/bmt.2010.117
32. 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
33. Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M et al.: Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood* 123:3832-3842, 2014. DOI:10.1182/blood-2013-12-543736
34. Zeiser R, Lengerke C, Spoerl S et al.: High response rates in patients treated with ruxolitinib for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease: Analysis including 13 transplant centers. *Bone Marrow Transplant* 2015; EBMT Abstract
35. MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ: What predicts high risk acute graft-versus-host disease (gvhd) at onset?: Identification of those at highest risk by a novel acute GVHD risk score. *Br J Haematol* 2012;157:732-741, 2012. DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09114.x
36. 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
37. 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

38. Levine JE, Braun TM, Harris AC et al.: A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: A multicentre study. *Lancet Haematology* 2:e21-e29, 2015. DOI:[10.1016/S2352-3026\(14\)00035-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(14)00035-0)
39. Rachakonda SP, Penack O, Dietrich S et al.: Single-nucleotide polymorphisms within the thrombomodulin gene (thbd) predict mortality in patients with graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 32:3421-3427, 2014. DOI:[10.1200/JCO.2013.54.4056](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4056)
40. 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:
41. Kuçi Z, Bönig H, Kreyenberg H et al.: Mesenchymal stromal cells from pooled mononuclear cells of multiple bone marrow donors as rescue therapy in pediatric severe steroid-refractory graft-versus-host disease: a multicenter survey. *Haematologica* 101:985-994, 2016. DOI:[10.3324/haematol.2015.140368](https://doi.org/10.3324/haematol.2015.140368)
42. Lutz M, Mielke S. New perspectives on the use of mTOR inhibitors in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation and graft-versus-host disease. *Br J Clin Pharmacol*, 82:1171-1179, 2016. DOI:[10.1111/bcp.13022](https://doi.org/10.1111/bcp.13022)

11 Therapieprotokolle

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

15 Anschriften der Verfasser

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

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

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

PD Dr. med. Thomas Luft

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel: 06221 56-39896
thomas.luft@med.uni-heidelberg.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

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

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