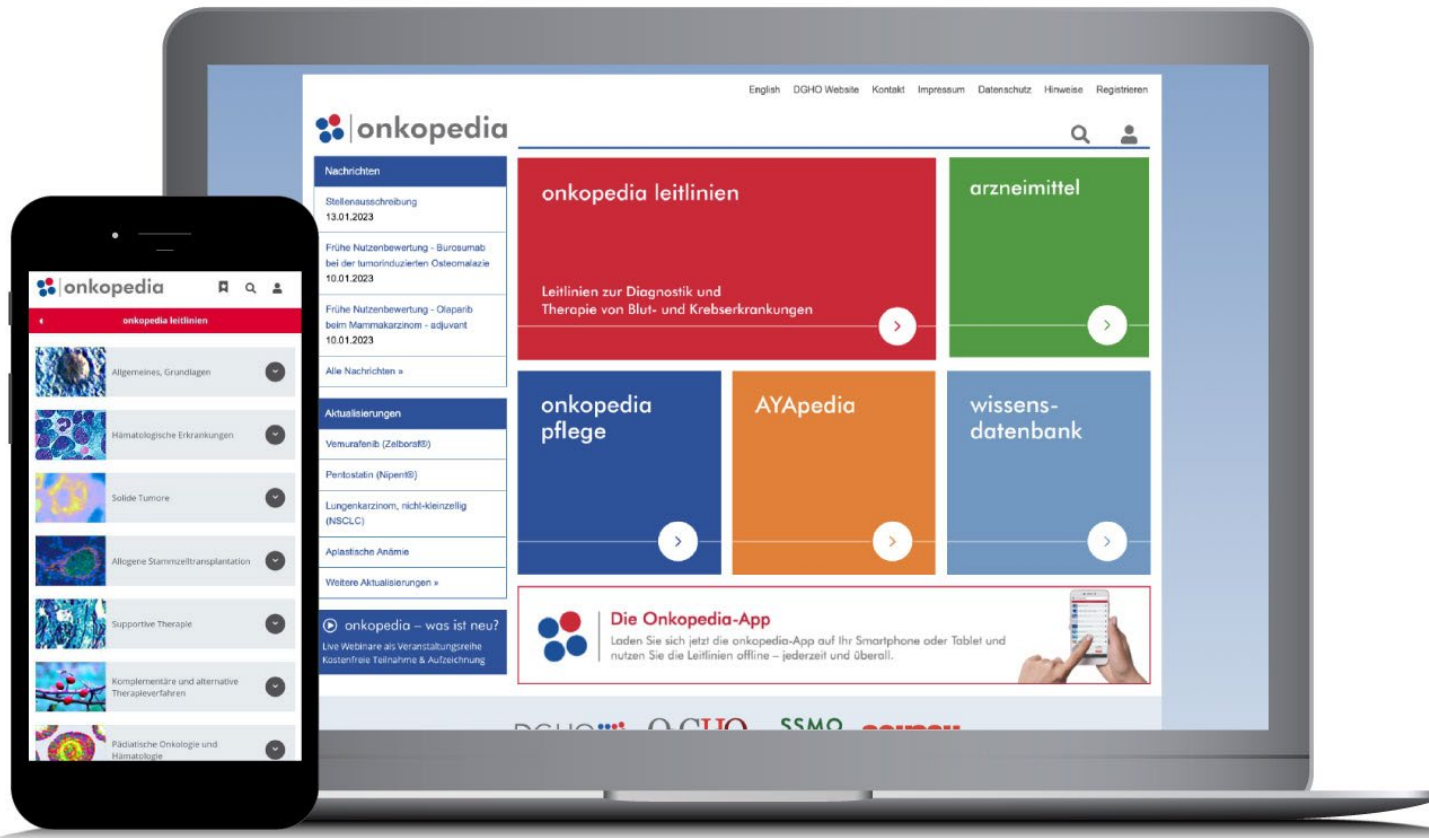


# onkopedia

**Das Leitlinienportal**

Online und als App

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



**DGHO**  
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR  
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

**DGHO-Mitglied**

werden - für vollen Zugriff  
auf alle Onkopedia-Inhalte

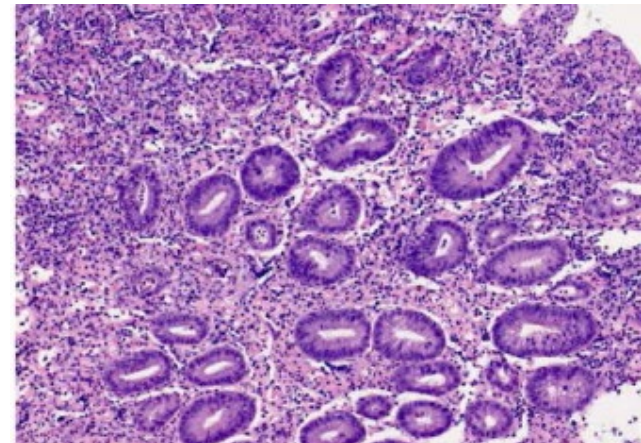
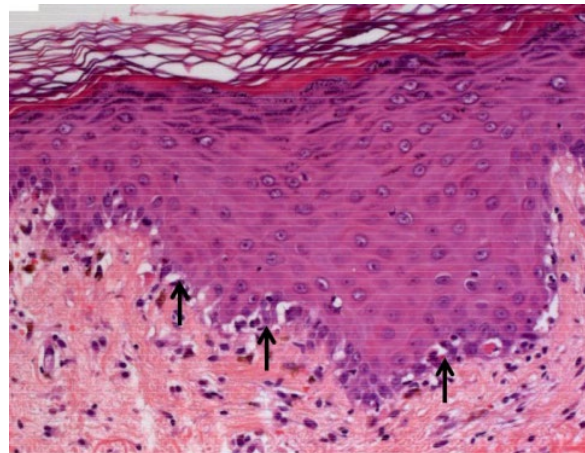
[www.dgho.de/mitglied-werden](http://www.dgho.de/mitglied-werden)

# Akute Graft-versus-host disease

Prof. Dr. med. Robert Zeiser,  
Universitätsklinikum Freiburg

**ONKOPEdia – Online-Seminar**

**21.03.2025**



# Offenlegung Interessenskonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition:  
keine
2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit:  
Novartis, Incyte, Mallinckrodt
3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds:  
keine
4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz:  
keine
5. Honorare:  
Novartis, Incyte, Mallinckrodt, Medac, Neovii, Sanofi, VectivBio
6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen:  
keine
7. Andere finanzielle Beziehungen:  
keine
8. Immaterielle Interessenkonflikte:  
keine

# Agenda

- Einführung aGVHD
- Fallbeispiel
- Diagnostik
- Therapie
- Zusammenfassung

# Agenda

- Einführung aGVHD
- Fallbeispiel
- Diagnostik
- Therapie
- Zusammenfassung

## Definition / Arten

Die akute Graft-versus-host Erkrankung ist eine systemische, entzündliche Erkrankung, die nach allogener peripherer Blutstammzelltransplantation, Nabelschnurbluttransplantation oder Knochenmarktransplantation auftritt und zur Schädigung insbesondere von Darm, Haut und Leber führt.

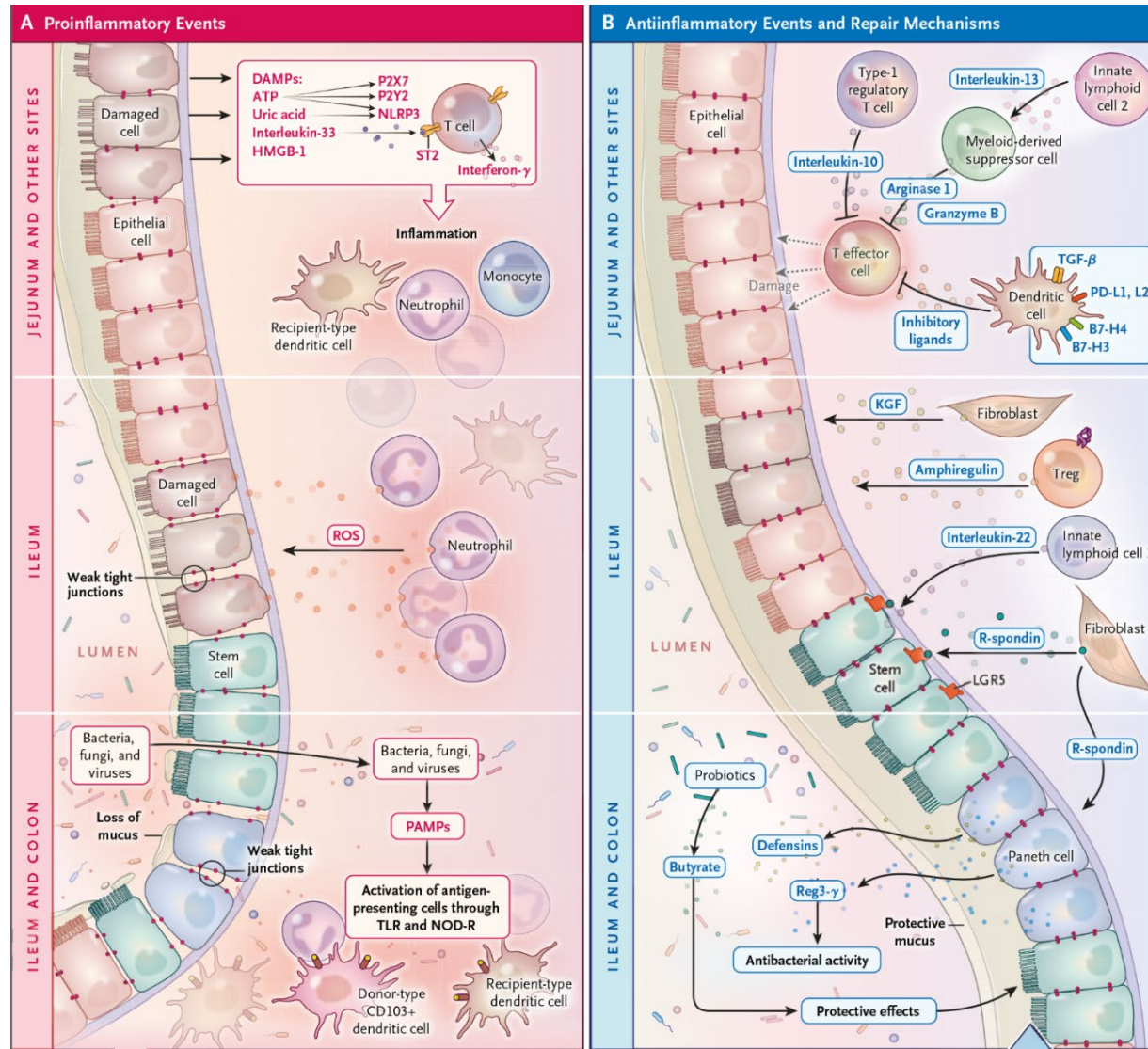
Die aktuell gültige Definition des National Institute of Health unterscheidet:

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

# Epidemiologie / Mortalität

- Die akute GvHD entsteht bei 30% - 60% der Patient\*innen die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten und trägt zu 15-30% der Todesfälle bei.
- Die aGvHD Inzidenz ist bei HSZT bei gleicher Prophylaxe mit einem unverwandten Spender höher als bei Verwendung eines verwandten Stammzellspenders.

# Pathogenese



- *Danger signals werden in der frühen Phase freigesetzt*
- *Neutrophile tragen zum Gewebeschaden bei*
- *Bakterienbestandteile aktivieren Antigen-präsentierende Zellen (APC)*
- *T-Zellen werden durch APC aktiviert*
- *Antiinflammatorische Mechanismen und regenerative Ansätze wirken dem Schaden durch GvHD entgegen*



# Klinisches Bild der aGvHD

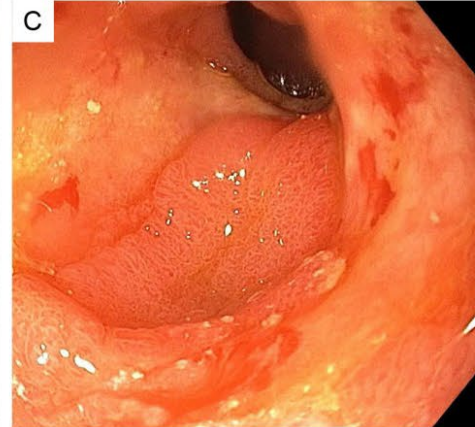
Early acute skin GVHD



Advanced acute skin GVHD



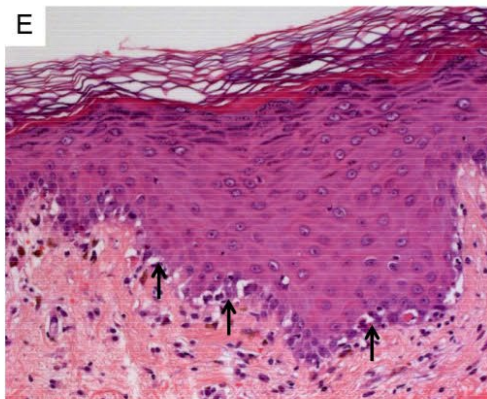
Early acute gut GVHD



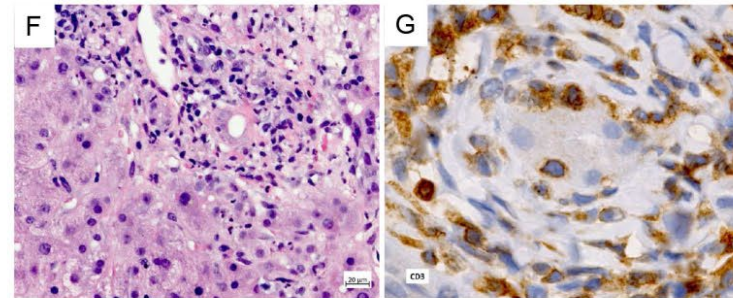
Advanced acute gut GVHD



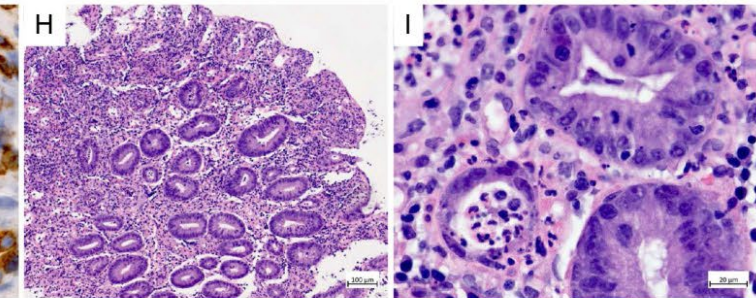
Skin biopsy



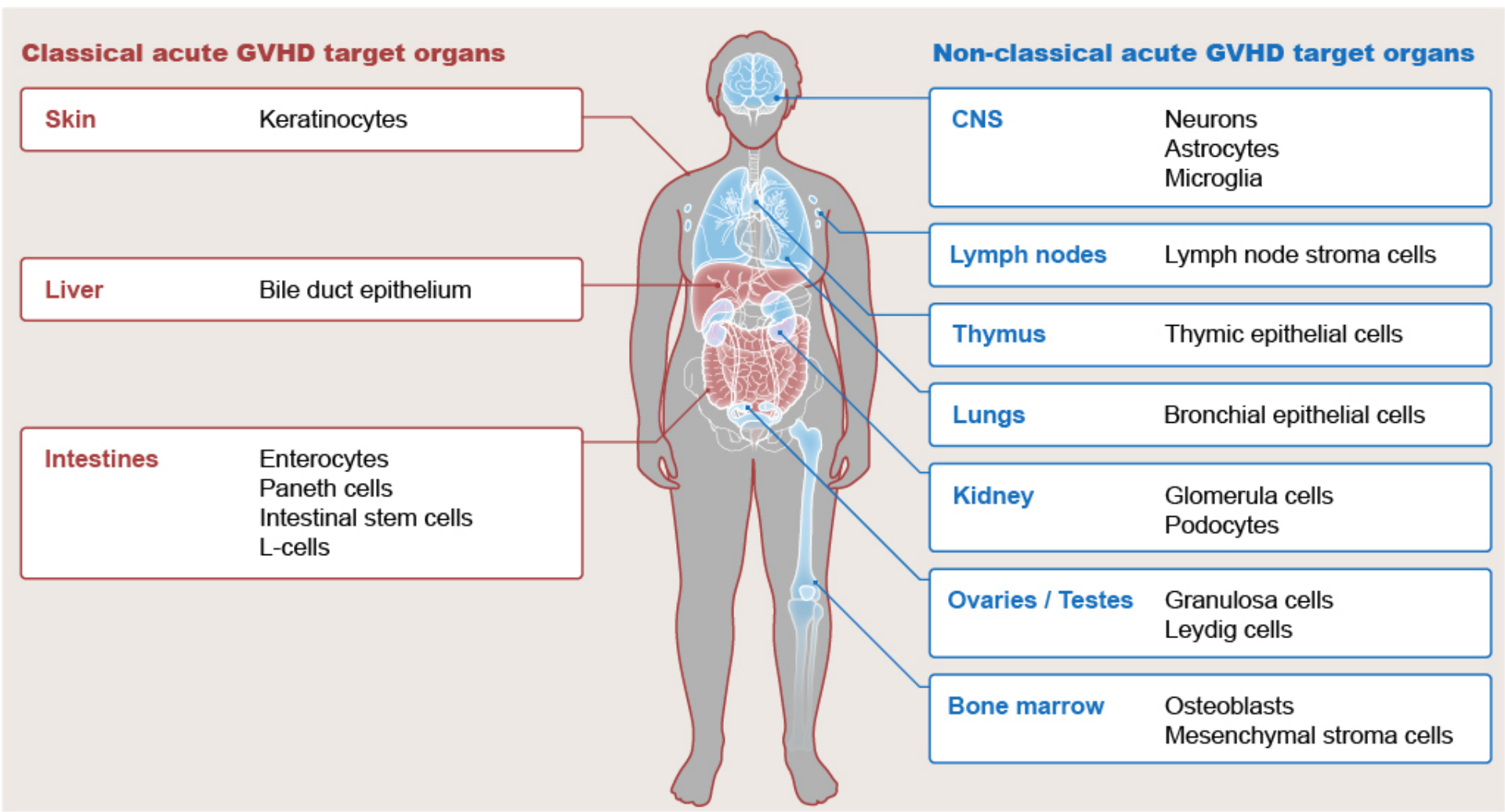
Liver biopsy



Colon biopsy



# GvHD Zielorgane



# Agenda

- Einführung aGVHD
- **Fallbeispiel**
- Diagnostik
- Therapie
- Zusammenfassung

# Fallbeispiel aGvHD Zweitlinientherapie

**65 Jahre alt, weiblich**

- AML (FLT3-ITD und komplexer Karyotyp)
- PBSZT von einem unverwandten HLA-matched (10/10) Spender
- Konditionierung: Fludarabin, Thiotepa, Melphalan
- GvHD-Prophylaxe: Everolimus, MMF

# Fallbeispiel aGvHD Zweitlinientherapie

**65 Jahre alt, weiblich**

Tag 23 nach allo-Tx<sup>1</sup>:

Akute GVHD

- Haut: Grad IV
- Darm: III
- Leber: 0
- Bis auf FUO keine Infektionskomplikationen
- Leukozyten 8,7/nl, Thrombozyten 87/nl



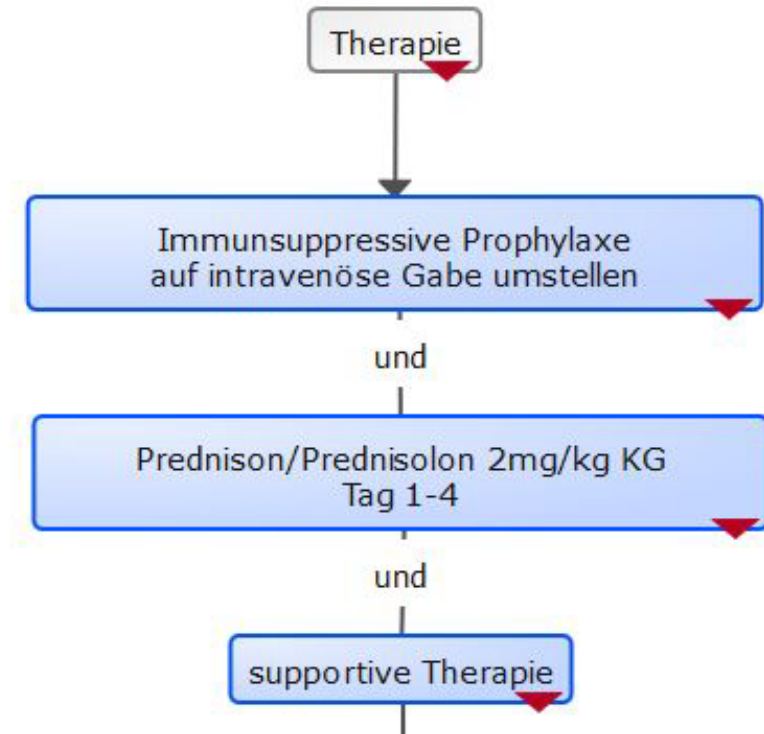
<sup>1</sup>Allogene Stammzelltransplantation

# Fallbeispiel aGvHD Zweitlinientherapie

65 Jahre alt, weiblich

Frage an die Teilnehmer: Was würden Sie machen?

Empfehlung (Onkopedia Leitlinie):



# Fallbeispiel aGvHD Zweitlinientherapie

**65 Jahre alt, weiblich**

Tag 7 GvHD war progredient trotz Prednisolon 2 mg/kg KG

Frage an die Teilnehmer: Was würden Sie machen?

- ECP (Extrakorporale Photophorese)
- Ruxolitinib
- MTX (Methotrexat)
- Anti-TNF (Etanercept oder Infliximab)
- ATG (Anti-T-Lymphozyt-Globulinen)
- Wechsel Everolimus auf CyA (Cyclosporin A) oder Tacrolimus

# Fallbeispiel aGvHD Zweitlinientherapie

**65 Jahre alt, weiblich**

GvHD war progredient trotz Prednisolon 2 mg/kg KG

Frage an die Teilnehmer: Was würden Sie machen?

- ECP (Extrakorporale Photophorese)
- **Ruxolitinib**
- MTX (Methotrexat)
- Anti-TNF (Etanercept oder Infliximab)
- ATG (Anti-T-Lymphozyt-Globulinen)
- **Wechsel Everolimus auf CyA (Cyclosporin A) oder Tacrolimus**



# Fallbeispiel aGvHD Zweitlinientherapie



23 Tage



8 Monate

# Agenda

- Einführung aGVHD
- Fallbeispiel
- Diagnostik
- Therapie
- Zusammenfassung

# Diagnostik

Bei Verdacht auf **Darm-GvHD** sollte eine histologische Sicherung aus dem oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt, je nach klinischer Symptomatik (US-Befund) 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.

Für die Diagnose der **Leber-GvHD** ist der erhöhte Bilirubin Wert diagnoseweisend und der Ausschluss toxischer oder infektiöser Ursachen notwendig. Leberbiopsie nur in unklaren Ausnahmefällen und Versagen der Erstlinientherapie

**Haut-GvHD** wird klinisch diagnostiziert. Ausschluss allergischer, toxischer oder infektiöser Ursachen notwendig. Bei unklaren Befunden Hautbiopsie

# Klassifikation

Tabelle 4: Organstadien der akuten GvHD

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

Legende:

<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 GVHD in Magen- oder Duodenalbiopsien.

# Gesamtschweregrade

Tabelle 5: Gesamtschweregrad der akuten GvHD (nach Harris)

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

# Agenda

- Einführung aGVHD
- Fallbeispiel
- Diagnostik
- **Therapie**
- Zusammenfassung

# Therapie - Struktur (Algorithmus)

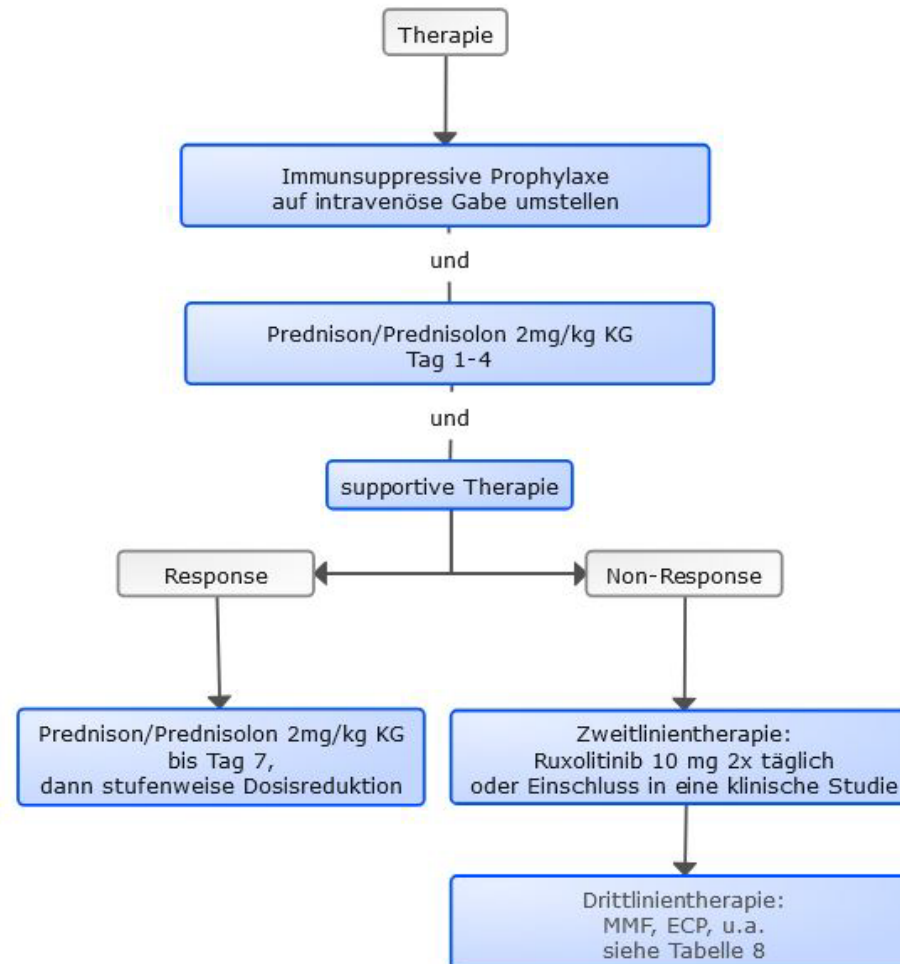


Tabelle 8: Optionen der Zweitlinien- und Drittlinientherapie der aGVHD

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]



# Nebenwirkungsprofil Therapieoptionen

Wirkstoff	Nebenwirkungen
Ruxolitinib <sup>1</sup>	Thrombopenie, Anämie, Infektionen
ECP <sup>2</sup> (Extrakorporale Photophorese)	Fieber oder Hautrötung an der Injektionsstelle, Hypotension, weniger Immunsuppression als die meisten anderen GvHD Medikamente
MMF <sup>3</sup> (Mycophenolatmofetil)	virale Infektionen, Darmschleimhautentzündung
MPA <sup>4</sup> (Mycophenolat)	Virale Infektionen, Darmschleimhautentzündung
Psoralen- und Ultraviolet A-Bestrahlung (PUVA) oder UVB-Bestrahlung <sup>5</sup>	Erythem, Phototoxizität
Basiliximab <sup>6</sup>	Infektionen
ATG <sup>7</sup> (Anti-T-Lymphozyt-Globulinen)	Thrombopenie, virale Infektionen (EBV)

# Nebenwirkungsprofil der Therapieoptionen (Fortsetzung)

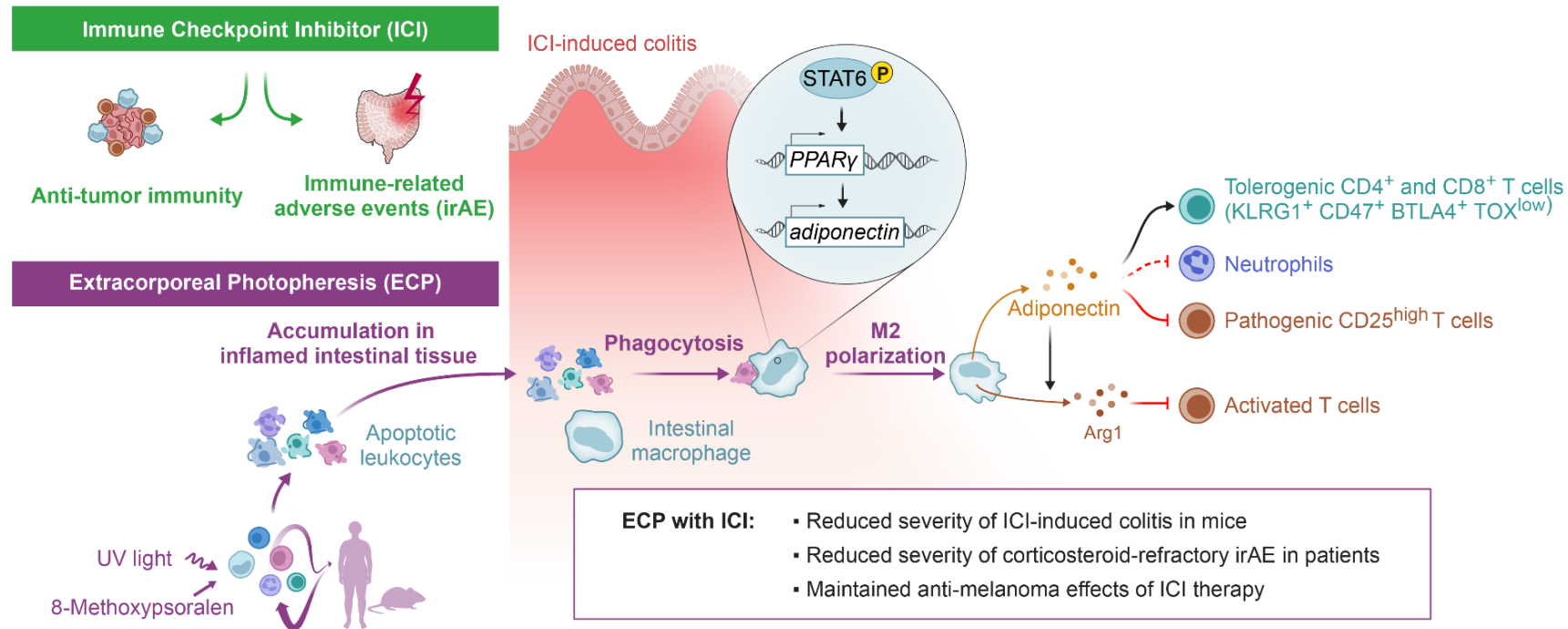
Wirkstoff	Nebenwirkungen
Etanercept <sup>8</sup>	Virale Infektionen
Everolimus/Sirolimus <sup>9</sup>	Wundheilungsstörungen, Infektionen
Pentostatin <sup>10</sup>	Zytopenie, Infektionen
Mesenchymale Stromazellen (MSCs) <sup>11</sup>	Potentiell Infektionen
Vedolizumab <sup>12</sup>	Infektionen (insbesondere Pilzinfektionen)
Alpha 1 Antitrypsin <sup>13</sup>	Infusionsreaktionen
Stuhl-Transplantation <sup>14</sup>	Gastrointestinale Beschwerden
Infliximab (anti-TNF $\alpha$ ) <sup>15</sup>	Virale und mykotische Infektionen

# ECP - Wirkmechanismus

## Cancer Cell

Article

### Adiponectin reduces immune checkpoint inhibitor-induced inflammation without blocking anti-tumor immunity

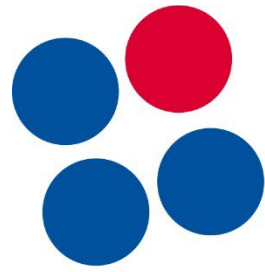


# Supportive Maßnahmen:

- Flüssigkeitssubstitution
- Infektionsmonitoring
- Parenterale Zusatzernährung incl. Substitution von Vitaminen und Spurenelementen
- Antibiotische / antivirale / antimykotische Therapie
- Antimykotische Prophylaxe<sup>1</sup>
- Schmerztherapie
- Magenschutz

# Zusammenfassung

- Die Pathophysiologie der akuten GvHD ist komplex und beinhaltet die Rolle von T Zellen, Neutrophilen, dem Mikrobiom, Endothelzellen und Epithelzellen.
- Die Erstlinien Behandlung der akuten GvHD sind Kortikosteroide
- Ruxolitinib ist für die Zweitlinien Behandlung der akuten GvHD in Europa und den USA zugelassen.
- Die 3. Linie zur Behandlung der akuten GvHD ist divers – ECP, MMF und MSC werden angewendet. Studien zur Rolle von MSC laufen, retrospektive Daten weisen auf eine Wirksamkeit hin.
- Die supportive Behandlung der akuten GvHD ist essenziell.

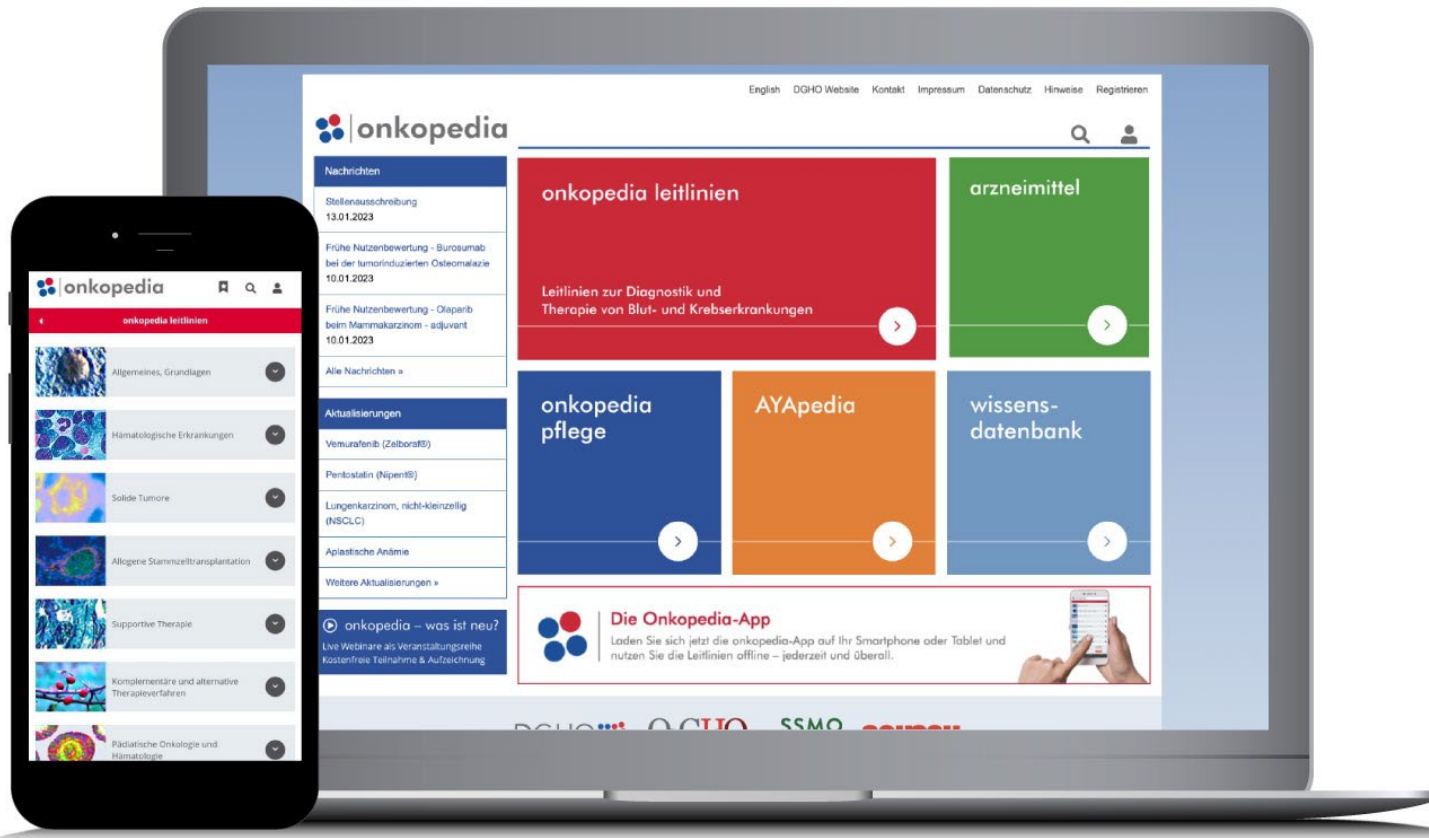


# onkopedia

**Das Leitlinienportal**

Online und als App

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



**DGHO**  
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR  
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

**DGHO-Mitglied**

werden - für vollen Zugriff  
auf alle Onkopedia-Inhalte

[www.dgho.de/mitglied-werden](http://www.dgho.de/mitglied-werden)