

# Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
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>3</b>  |
| <b>2 Grundlagen</b>   | <b>3</b>  |
| 2.1 Definition  | 3         |
| 2.2 Epidemiologie   | 4         |
| 2.3 Pathogenese   | 4         |
| 2.4 Risikofaktoren  | 4         |
| <b>4 Klinisches Bild</b>  | <b>5</b>  |
| 4.1 Symptome  | 5         |
| <b>5 Diagnose</b>   | <b>5</b>  |
| 5.2 Diagnostik  | 5         |
| 5.2.1 Erstdiagnose  | 5         |
| 5.2.1.1 Beurteilung des Schweregrades der Organmanifestation der chronischen GvHD | 6         |
| 5.2.1.2 Beurteilung des Gesamtschweregrades der chronischen GvHD                  | 8         |
| 5.3 Klassifikation  | 8         |
| <b>6 Therapie</b>   | <b>9</b>  |
| 6.1 Therapiestruktur  | 9         |
| 6.1.1 Erstlinientherapie  | 10        |
| 6.1.1.1 Systemische Therapie  | 10        |
| 6.1.1.2 Topische Therapie   | 10        |
| 6.2 Zweitlinientherapie   | 11        |
| 6.3 Spezifische Therapie der betroffenen Organsysteme                             | 14        |
| 6.3.1 Oral  | 14        |
| 6.3.2 Neuromuskulär   | 15        |
| 6.3.3 Leber   | 15        |
| 6.3.4 Lunge   | 15        |
| 6.3.5 Gastrointestinaltrakt   | 15        |
| 6.3.6 Auge  | 16        |
| 6.3.7 Genital   | 16        |
| 6.3.8 Knochen   | 16        |
| 6.4 Physikalische Therapie  | 16        |
| 6.5 Supportive Therapien  | 16        |
| 6.6 Response Assessment   | 17        |
| <b>7 Rehabilitation</b>   | <b>17</b> |
| <b>9 Literatur</b>  | <b>17</b> |
| <b>10 Beurteilungsbogen</b>   | <b>19</b> |
| <b>14 Anschriften der Experten</b>  | <b>19</b> |

**15 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten..... 21**

# Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch

**Stand:** Januar 2023

## Erstellung der Leitlinie:

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

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

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

## 1 Zusammenfassung

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

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

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

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

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition

Die chronische GvHD (cGvHD) ist definiert als eine in der Regel protrahiert einsetzende Reaktion des Spenderimmunsystems gegen Gewebe des Empfängers in Folge gestörter Toleranzmechanismen nach allogener Blutstammzelltransplantation (allo-HSZT). Die cGvHD tritt in der Regel zwischen 2 und 18 Monaten nach allo-HSZT erstmalig auf. Am häufigsten betroffen sind Haut, Augen, Mundschleimhaut, Speicheldrüsen, genitale Schleimhäute, Darm, Leber, Faszien oder Lunge. Darüber hinaus kann eine cGvHD praktisch jedes Organ befallen. Klinisch kommt es zu Symptomen, die Autoaggressionskrankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis ähneln wie Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, Lupus erythematoses, primär biliäre Cholangitis, Bronchiolitis obliterans, Immunzytopenie und chronische Immundefizienz. Zur Klassifikation der verschiedenen Formen der cGvHD siehe Kapitel [5.3](#).

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

nach den Leitlinien der akuten GvHD behandelt. Die Kategorien der akuten und chronischen GvHD sind in [Tabelle 1](#) dargestellt.

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

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

Legende:

DLI: Donor-Lymphozyten-Infusion

## 2.2 Epidemiologie

Die cGvHD tritt bei ca. 50% der Patientinnen und Patienten (Pat.) nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation auf [1] und ist für ca. 25% der Todesfälle mit verantwortlich [2]. Während Infektionen und die akute GvHD vor allem die frühe Phase nach der Transplantation komplizieren können und Hauptursache für die transplantations-assoziierte Frühmortalität sind, stellt die cGvHD die wesentlichste Langzeitkomplikation dar, wobei schwere Verläufe auch das Langzeitüberleben negativ beeinflussen, während leichtere und mittlere Verläufe primär die Lebensqualität einschränken. Es gibt Hinweise darauf, dass Pat. mit cGvHD einen stärkeren Graft-versus-Malignom (GvM)- Effekt erfahren und die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit der Grunderkrankung reduziert wird [3]. Daher wird vor allem die milde und moderate cGvHD bei Pat. mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv der malignen hämatologischen Grunderkrankung als Instrument zur dauerhaften Krankheitskontrolle in Kauf genommen. Ab einer moderaten cGVHD besteht eine Indikation zur systemischen Immunsuppression.

## 2.3 Pathogenese

Die Pathogenese der cGvHD wird durch gestörte Toleranzmechanismen geprägt, wobei sowohl alloreaktive als auch autoreaktive T- und B-Zellen sowie Mechanismen der chronischen Entzündung mit nachfolgender Fibrosierung eine Rolle spielen [4, 5]. Störungen der Spender-vermittelten peripheren Toleranz widerspiegeln sich hier insbesondere in einem relativen Defizit an antigenspezifischen regulatorischen T-Lymphozyten. So sind bei der cGvHD sowohl alloreaktive als auch autoreaktive Antikörper nachweisbar [5, 8]. Zusätzlich führt die GvHD zu einer Schädigung des Thymus und des Knochenmarkstromas, was die Neubildung von T- und B-Lymphozyten behindert und im Falle des Thymus auch durch eine gestörte T-Zell-Selektion die Bildung autoreaktiver T-Zellen fördert. Im sklerotisch veränderten Bindegewebe wurde eine erhöhte Kollagensynthese beschrieben, was auf die Beteiligung von Makrophagen und Fibroblasten bei der cGvHD hinweist.

## 2.4 Risikofaktoren

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

- vorherige akute GvHD

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

## 4 Klinisches Bild

### 4.1 Symptome

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

**Tabelle 2: Definierte Manifestationen cGvHD**

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

## 5 Diagnose

### 5.2 Diagnostik

#### 5.2.1 Erstdiagnose

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

**Tabelle 3: Körperliche Untersuchung bei cGvHD**

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

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

#### **5.2.1.1 Beurteilung des Schweregrades der Organmanifestation der chronischen GvHD**

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

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



**Tabelle 4: Organschweregrade bei chronischer GVHD [10]**

| Organ-Stadium   | 0   | I (mild)   | II (moderat)  | III (schwer)   |
|---|---|--|---|--|
| <b>Haut</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• makulopapilläres Exanthem</li> <li>• lichenoides Exanthem</li> <li>• papulär-squamös</li> <li>• ichtiös (extreme Schuppung)</li> <li>• Keratosis pilaris</li> <li>• Erythem</li> <li>• oberflächl. Sklerose</li> <li>• tiefe Sklerose</li> </ul> | keine Veränderungen   | < 18% KOF  | 18-50% KOF  | > 50% KOF  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperpigmentation</li> <li>• Hypopigmentation</li> <li>• Poikiloderma</li> <li>• Ulzera</li> <li>• schwerer Pruritus</li> <li>• Haarbefall</li> <li>• Nagelveränderungen</li> </ul>  |   | lichenoides oder Ichthyosis-artige Veränderungen, keine sklerodermiformen Veränderungen  | sklerodermiforme Veränderungen mit oberflächlicher Sklerose keine „gefesselte Haut“, (Falten können noch erzeugt werden)  | tiefe Sklerose „gefesselte Haut“ (Faltenbildung nicht möglich), eingeschränkte Beweglichkeit und/oder Ulcera   |
| <b>Gelenke/ Fascien</b>   | keine Kontrakturen  | leichte Steifheit der Arme und Beine, leichte Bewegungseinschränkung <b>ohne</b> Beeinträchtigung der ATL*                                     | Steifheit der Arme und Beine oder Gelenkkontrakturen oder Erythem durch Fasciitis, moderate Beeinträchtigung der Beweglichkeit, (milde Beeinträchtigung der ATL*) | schwere Gelenkkontrakturen mit Beeinträchtigung der ATL* (Unfähigkeit sich die Schuhe zuzubinden, Knöpfe aufzuknöpfen oder sich anzuziehen)                  |
| <b>Genital Trakt (Mann)</b>   | keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen                 | Erythem der Glans Penis, ‚lichen planus-like‘ Symptome   | Erythem der Glans Penis und Erosionen, ‚lichen planus-like‘ Symptome  | Urethralstenose, Phimose   |
| <b>Genital Trakt (Frau)</b>   | keine Symptome, keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen | Symptome mit milden typischen Veränderungen aber kein Effekt auf Koitus und minimale Beschwerden bei gyn. Untersuchung                         | Symptome mit typischen Veränderungen und Schmerzen bei Koitus oder gyn. Untersuchung  | Symptome mit schweren typischen Veränderungen (Strikturen, Verwachsungen der Labien, schwere Ulzerationen, Einführen des Spekulum nicht möglich)             |
| <b>Mundschleimhaut</b>  | keine Symptome, keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen | milde Symptome mit typischen Veränderungen, aber normale orale Ernährung möglich   | moderate Symptome und partielle Einschränkung der oralen Einfuhr  | schwere Symptome mit typischen Veränderungen, erhebliche Einschränkung der oralen Einfuhr  |
| <b>Leber</b>  | normales Bilirubin und AP und GPT < 3x oberer Normwert                        | Bilirubin normal, GPT $\geq$ als 3 x oberer Normwert und $\leq$ als 5x oberer Normwert oder/und AP $\geq$ 3x oberer Normwert                   | Bilirubin erhöht aber $\leq$ 3mg/dl oder GPT > 5x oberer Normwert   | Bilirubin >3mg/dl  |
| <b>Lunge**</b>  | keine Symptome FEV1>80%   | milde Symptome (z.B. Luftnot beim Treppensteigen), FEV1 60-79%   | moderate Symptome (z.B. Luftnot bei Gehen auf ebener Fläche) und/oder FEV1 40-59%   | Ruhedyspnoe (O <sub>2</sub> Bedarf) und/oder FEV1 $\leq$ 39% oder Sauerstoffgabe erforderlich  |
| <b>Augen</b>  | keine Veränderungen   | milde Augentrockenheit ohne Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität, <3x /Tag Augentropfen, asymptomatische Keratokonjunktivitis sicca | moderate symptomatische Keratokonjunktivitis, >3x/Tag Augentropfen oder Verschluss Tränenkanal <u>ohne</u> Beeinträchtigung des Sehvermögens                      | schwere Beeinträchtigung des Sehvermögens durch Pseudomembranen oder Cornealulcera (bis zum Sehverlust), Schmerzen, welche spezielle Brillengläser erfordern |

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

Legende:

\* ATL = Aktivitäten des täglichen Lebens.

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

### 5.2.1.2 Beurteilung des Gesamtschweregrades der chronischen GvHD

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

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

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

## 5.3 Klassifikation

Es werden 3 Formen des Auftretens einer cGvHD unterschieden:

- „de novo“ Auftreten ohne vorherige akute GvHD
- „progressives“ Auftreten aus der akuten GvHD direkt hervorgehend oder Auftreten unter einer Therapie der akuten GvHD mit einer Steroid-Dosis von >0,5mg/kg/Tag Prednisolon
- „quiescent“ Auftreten bei abgeklungener früherer akuter GvHD und meist nach Reduktion der Immunsuppression.

Neben der Schwere der Manifestationen der cGvHD und dem progressiven Auftreten einer cGvHD hat das Vorliegen einer Thrombozytopenie ( $<100 \times 10^9/l$ ) bei Diagnose prognostische Bedeutung und ist mit einer um 10% erhöhten Mortalität assoziiert [13]. Bei gleichzeitigem Auftreten von akuter und cGvHD spricht man von einem "Overlap-Syndrom", welches eine Unterform der cGvHD ist. Ein Overlap-Syndrom liegt insbesondere dann vor, wenn neben distinktiven oder diagnostischen Zeichen einer cGvHD Diarrhoe, Erbrechen oder Übelkeit auftreten oder ein diffuses Erythem der Haut besteht.

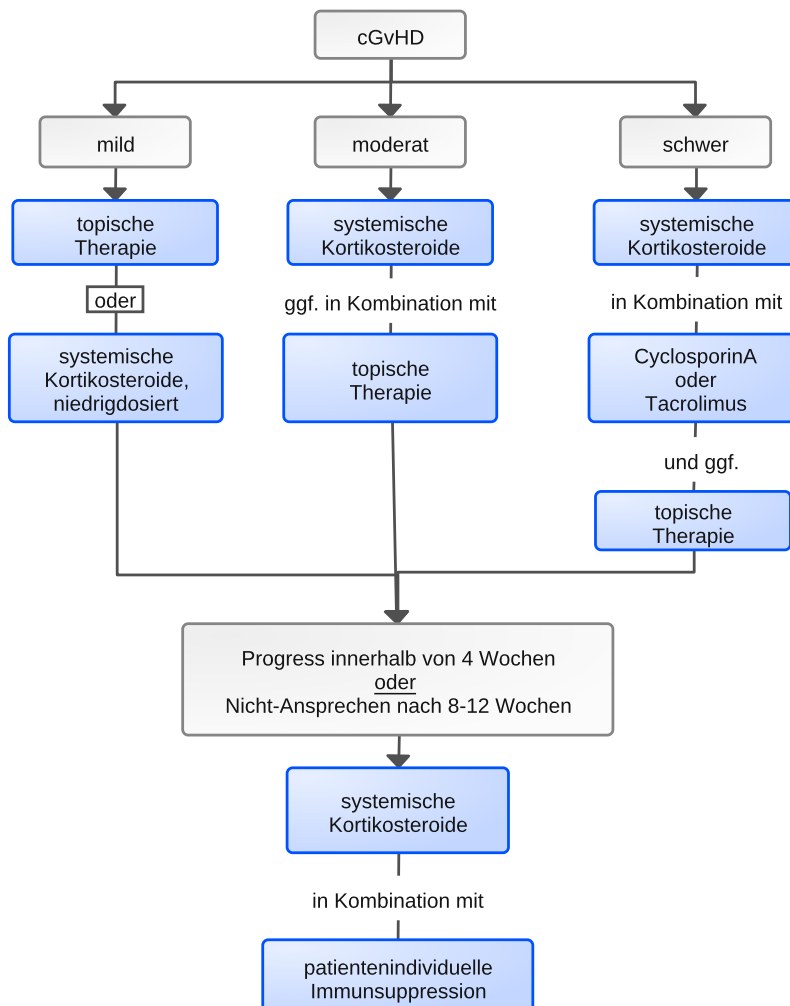
# 6 Therapie

## 6.1 Therapiestruktur

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

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

**Abbildung 1: Orientierender Algorithmus zur Therapie der cGvHD**



## 6.1.1 Erstlinientherapie

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

### 6.1.1.1 Systemische Therapie

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

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

**Tabelle 6: Kortikosteroide zur Therapie der chronischen GvHD**

|  | <b>Dexamethason<br/>(Fortecortin)</b>  | <b>Methylprednisolon<br/>(Urbason)</b>                          | <b>Prednison<br/>(Decortin)</b> | <b>Prednisolon<br/>(Decortin H)</b> |
|--|--|---|---------------------------------|-------------------------------------|
| Dosis mg/Tag   | 0,5-12   | 0,5-1 mg/kg/Tag   | 0,5-1 mg/kg/Tag                 | 0,5-1,0 mg/kg/Tag                   |
| Wirkdauer in Stunden                                 | 36-72  | 12-36   | 12-36                           | 12-36                               |
| Cushingschwelle mg/Tag                               | 1,5-2  | 6-8   | 7,5-10                          | 7,5-10                              |
| - fache Entzündungs-Hemmung relativ zu Hydrocortison | 25-30  | 5   | 4                               | 4                                   |
| - fache mineralokortikoide Wirkung                   | <0,1   | 0,5   | 0,6-0,8                         | 0,6-0,8                             |
| Besonderheit   | schlechte Wirksamkeit bei der GvHD jedoch gute ZNS-Gängigkeit - Einsatz bei ZNS-Manifestationen der GvHD | kaum Auftreten von Myopathien, häufiges Auftreten von Euphorien | Keine                           | Spiegel unabhängig vom Albumin      |

Generell sollte bei der cGvHD eine Einmalgabe der Kortikosteroide am Morgen erfolgen. Ausnahme sind Pat. mit Overlap - Syndrom mit gleichzeitigen Symptomen einer akuten und chronischen GvHD.

### 6.1.1.2 Topische Therapie

Folgende lokale Therapiemaßnahmen stehen zur Verfügung (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Organbezogene Therapiemaßnahmen bei chronischer GvHD**

| Organ                 | Medikament                              | Ansprechrate % | Nebenwirkungen   | Kommentare  |
|-----------------------|---|----------------|--|---|
| Haut                  | Steroide                                | n.a.           | Hautatrophie   | Stamm und Extremitäten: mittel und hochpotente Steroide Gesicht: Hydrocortison 1%                     |
|                       | Tacrolimus / Pimecrolimus               | ~70            | Langzeitrisiko für kutane Malignome                              | Applikation 2x pro Tag  |
|                       | PUVA                                    | ~75            | Phototoxizität, Langzeitrisiko für kutane Malignome              | keine Kombination mit phototoxischen Medikamenten   |
|                       | UVA                                     | ~60-70         | Phototoxizität, Langzeitrisiko für kutane Malignome              | keine UV Protektion nach Behandlung nötig, keine Kombination mit phototoxischen Medikamenten          |
|                       | UVA1                                    | ~50-90         | Phototoxizität, Langzeitrisiko für kutane Malignome              | vor allem bei tiefer Sklerose sinnvoll, die mit anderen Lichttherapien nur unzureichend erreicht wird |
|                       | UVB                                     | ~60            | Phototoxizität, Langzeitrisiko für kutane Malignome              | fehlende Effektivität bei Sklerose der Haut   |
| Gastrointestinaltrakt | Steroide                                | ~60-70         |  | Budesonid oder Beclomethason  |
| Lunge                 | Steroide inhalativ                      | ~50            |  | kann mit Betamimetika kombiniert werden   |
| Mundschleimhaut       | Tacrolimus / Cyclosporin                | ~60            | potentielles Langzeitrisiko für Malignome der Mundschleimhaut    | systemische Spiegel möglich, cave renale Insuffizienz   |
|                       | Steroide                                | ~60-80         | Risiko für lokale Infektionen (Pilze, Viren)                     | Beste Ergebnisse mit Budesonid und Clobetasol   |
|                       | PUVA                                    | ~60-70         | Phototoxizität, Langzeitrisiko für kutane Malignome              | wichtige Option für refraktäre orale cGVHD  |
| Augen                 | Steroide                                | ~60-75         | Risiko für Atrophie der Cornea, infektiöse Keratitis und Glaukom | bessere Kurzzeitverträglichkeit, keine Langzeittherapie   |
|                       | Cyclosporin                             | ~60            | lokales Brennen und Stechen                                      | weniger Langzeit-NW, höhere Langzeit-Effektivität als Steroide  |
| Vaginal               | Steroide                                | n.a.           | erhöhtes Risiko für lokale Infektionen und Atrophie              | topische Östrogen-Therapie und antifungale Prophylaxe empfohlen                                       |
|                       | Tacrolimus / Cyclosporin / Pimecrolimus | n.a.           | Brennen  | wird schlechter toleriert, hat höhere Langzeiteffektivität  |

Legende:

n. a. - nicht angegeben, PUVA - Psoralen plus Ultraviolettbestrahlung A, UVA - Ultraviolettbestrahlung A, UVB - Ultraviolettbestrahlung B;

## 6.2 Zweitlinientherapie

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

Kortikosteroids gibt es keine Hinweise auf einen Vorteil beim Vergleich von Methylprednisolon, Prednison und Prednisolon, wobei in Studien zur cGvHD fast immer Prednison und Prednisolon eingesetzt wurden. Dexamethason sollte bei völligem Fehlen von Evidenz zur Therapie der cGvHD und klinischen Hinweisen auf eine schlechtere Wirksamkeit lediglich bei Pat. mit Verdacht auf ZNS-Manifestationen der GvHD eingesetzt werden.

Generell sollten nicht mehr als drei immunsuppressive Medikamente kombiniert werden, da dies häufig nicht zu einer verbesserten Wirksamkeit, jedoch zu einem deutlich erhöhten Nebenwirkungs- und Infektionsrisiko führt. Bisher gibt es kaum Hinweise auf die zu erwartende Wirksamkeit der Medikamente für individuelle Pat., weshalb die Medikamentenauswahl sich hauptsächlich nach dem Nebenwirkungsprofil und der Anamnese richtet. Relevante Informationen zu den verfügbaren Arzneimitteln sind in [Tabelle 8](#) zusammengestellt. Die Wahl der therapeutischen Zweitlinienoption erfolgt auf der Basis der Evidenz, dem Nebenwirkungsspektrum, der Schwere der cGvHD, dem Rezidivrisiko, der Komorbidität und der Verfügbarkeit des Medikamentes.

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

**Tabelle 8: Salvage-Therapie der chronischen GvHD**

| Therapie   | Empfehlung <sup>1</sup> | Evidenz <sup>2</sup> | Ansprechrate %        | Nebenwirkungen bei >25% der therapierten Patienten   | Kommentare   |
|--|-------------------------|----------------------|-----------------------|--|--|
| Kortikosteroide  | B                       | III-1                | n.a. [13]             | Osteoporose, -nekrose, Diabetes mellitus             | Von zentraler Bedeutung  |
| Ruxolitinib [17]                                       | B                       | Ib                   | ~60                   | Hämatotoxizität, Infektionen, Lebertoxizität         | FDA- und EMA Zulassung für Steroid-refraktäre cGvHD (basiert auf randomisierter Phase III Studie)  |
| Photopherese [18]                                      | C-1                     | II                   | ~ 60-70<br>~ (30% CR) | Infektionen bei zentralvenösen Zugängen              | Venöser Zugang erforderlich, Steroid-sparender Effekt, gute Verträglichkeit  |
| mTOR Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) [19]          | C-1                     | III-1                | ~ 60<br>~ (20% CR)    | TAM, Hyperlipidämie, Hämatotoxizität                 | Erhöhtes Risiko einer Mikroangiopathie in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren, Spiegelkontrollen erforderlich                                |
| Mycophenolatmofetil (MMF) [20]                         | C-1                     | III-1                | ~ 50<br>~(10% CR)     | GI NW, erhöhtes Infektions(viral)- und Rezidivrisiko | Steroid-sparender Effekt   |
| Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus) [21] | C-1                     | III-1                | n.a.                  | renale Toxizität, Hypertonus, erhöhtes Rezidivrisiko | Steroid-sparender Effekt, Spiegelkontrollen erforderlich   |
| Ibrutinib [22]   | C-1                     | III-1                | ~60%                  | Infektionen<br>Blutungsneigung (Haut)                | FDA-Zulassung bei Steroid-refraktärer cGvHD  |
| Belumosudil [23]                                       | C-1                     | III-1                | ~74%                  | Hepatotoxizität, Infektionsrisiko                    | FDA-Zulassung bei Steroid-refraktärer cGvHD (Drittlinie), in der EU off-label  |
| Methotrexat  | C-2                     | III-1                | ~50<br>~(10-20% CR)   | Hämatotoxizität, Mukositis                           | Option bei mucokutaner cGvHD, Steroid sparender Effekt, nicht bei Pleuraerguss, Ascites, Niereninsuffizienz, Zytopenie oder oraler GvHD > Grad 1 |
| Hochdosis-Kortikosteroide                              | C-2                     | III-2                | 50-75 (nur PR3)       | Erhöhtes Infektionsrisiko                            | Rasche Kontrolle der cGvHD Symptome  |
| Thorako-abdominale Bestrahlung                         | C-2                     | III-2                | ~ 50<br>~ (25% CR)    | Hämatotoxizität                                      | Beste Ergebnisse bei Fasciitis und mucokutaner cGvHD   |
| Hydroxychloroquin                                      | C-2                     | III-2                | ~ 25<br>~ (10% CR)    | GI NW  | Beste Ergebnisse bei mucokutaner und Leber cGvHD   |
| Clofazimin   | C-2                     | III-2                | ~ 50 (nur PR)         | GI NW, Hyperpigmentierung                            | Beste Ergebnisse bei mucokutaner cGvHD   |
| Pentostatin  | C-2                     | II                   | ~ 50<br>~ (10% CR)    | Hämatotoxizität, Infektionsrisiko                    | Beste Ergebnisse bei Kindern   |
| Rituximab [24]   | C-2                     | II                   | ~ 50<br>~ (10% CR)    | erhöhtes Infektionsrisiko                            | Effektiv bei Auto-Antikörper vermittelten Manifestationen  |
| Imatinib   | C-2                     | II                   | ~ 50<br>~ (20% CR)    | Flüssigkeitsretention                                | Wirksamkeit vor allem bei sklerodermoider cGvHD und Bronchiolitis obliterans nachgewiesen  |
| Bortezomib [25]  | C-2                     | III-1                | ~ 70                  | Polyneuropathie, Hämatotoxizität                     | Insbesondere bei gleichzeitiger cGvHD und Rezidiv beim Multiplen Myelom  |

| Therapie  | Empfehlung <sup>1</sup> | Evidenz <sup>2</sup> | Ansprechrate %                                     | Nebenwirkungen bei >25% der therapierten Patienten | Kommentare  |
|---|-------------------------|----------------------|--|--|---|
| (Bisher nur als Erstlinientherapie in Kombination mit Kortison berichtet) |                         |                      | 10 CR (Kombinations-effekt Prednison + Bortezomib) |  |   |
| Pomalidomid [26]  | C-2                     | III-1                | ~60  | Infektion, Fatigue                                 | Kann bei frühem Einsatz nach Tx eine kutane Inflammation auslösen                           |
| Ixazomib [27]   | C-2                     | III-2                | ~40  | Hämatotoxizität, gastrointestinale Toxizität       |   |
| Tocilizumab [28]  | C-3                     | III-3                | ~40%   | Suppression der akuten Phase Reaktion              | Wirksamkeit bei fibrosierender mukokutaner GVHD   |
| Abatacept [29, 30]  | C-3                     | III-2                | ~40%   | Infektionen, Unverträglichkeit                     | Wirksamkeit bei mukokutaner und pulmonaler cGVHD  |
| Interleukin 2 [31]  | C-3                     | III-1                | ~ 50 (nur PR)                                      | Fieber, Arthralgie                                 | Bei sklerodermoider cGVHD   |
| Cyclophosphamid [32]  | C-3                     | III-3                |  | Hämatotoxizität                                    | Bei vaskulitischer Verlaufsform und/oder Nierenbeteiligung                                  |
| Azathioprin   | C-3                     | III-1                | n.a.   | Hämatotoxizität, erhöhtes Infektionsrisiko         | Erhöhtes Risiko für Malignome der Mundschleimhaut   |
| Retinoide   | C-3                     | III-2                | ~ 60 (nur PR)                                      | Hauttoxizität, Hyperlipidämie                      | Effektiv bei sklerodermoiden Hautbefall   |
| Alemtuzumab   | C-4                     | III-3                | n.a.   | erhöhtes Infektionsrisiko                          | Letzte Option bei refraktärer cGVHD   |
| Etanercept  | C-4                     | III-3                | n.a.   | erhöhtes Infektionsrisiko                          | Kann bei Mischbild aus akuter und cGVHD oder GI Manifestationen der cGVHD eingesetzt werden |

Legende:

<sup>1</sup>Empfehlung: B: Sollte generell eingesetzt werden, C-1: Einsatz nach Versagen der Erstlinientherapie gerechtfertigt, C-2 Einsatz ab der Drittlinientherapie gerechtfertigt, C-3 Einsatz nur unter spezifischen Umständen wegen eines ungünstigen Risikoprofil gerechtfertigt, C-4: experimentell, sollte nur innerhalb von Studien und in Einzelfällen eingesetzt werden,

<sup>2</sup>Evidenz: III-1: mehrere Fallberichte von retrospektiven Evaluationen oder kleinen klinischen unkontrollierten Studien, III-2: lediglich eine retrospektive unkontrollierte Studie oder retrospektive Evaluation, III-3: ausschließlich Einzelfallberichte [33].

<sup>3</sup>Abkürzungen: CR - komplette Remission, n.a. - nicht angegeben, PR - partielle Remission

Die Beurteilung des Ansprechens erfolgt in Analogie zur Erstlinientherapie, siehe [Anhang cGvHD Beurteilungsbogen](#). Medikamente, welche sich als unwirksam erwiesen haben, sollten entsprechend beendet werden, wobei im Regelfall nur ein Medikament gleichzeitig verändert werden sollte, um die Wirksamkeit der gesetzten Therapiemaßnahmen besser beurteilen zu können.

## 6.3 Spezifische Therapie der betroffenen Organsysteme

### 6.3.1 Oral

- zunächst Ausschluss von Infektionen, dann zunächst mit Budenosid-Mundspüllösung beginnen (wenn grossflächig, sonst Triamcinolonacetonid-Haftsalbe, wenn lokal, erst dann [Tacrolimus-Salbe](#))
- Budesonid Nasenspray



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

### 6.3.2 Neuromuskulär

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

### 6.3.3 Leber

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

### 6.3.4 Lunge

- Azithromycin 250 mg 0-1-0 Mo, Mi, Fr
- Hochdosierte Steroidinhalation in Kombination mit Lang-Wirksamen beta2-Mimetikum
- Einsatz von [Montelukast](#)
- Substitution von Immunglobulinen bei IgG-Mangel (IgG < 4g/l oder IgG2-Mangel) und Infektionen
- Konsequente immunsuppressive Therapie unter Kontrolle der Lungenfunktion (bevorzugte Medikamente: Steroide, CNI ([Tacrolimus](#)), ECP, mTOR-Inhibitoren, MMF, [Imatinib](#), Abatacept, Belumosudil)
- Ggf. Lungentransplantations-Ambulanz, wenn Lungentransplantation erwogen wird. Eine Lungentransplantation ist erst möglich, wenn 2 Jahre Rezidivfreiheit besteht.
- Atemtherapie
- Bei respiratorischer Insuffizienz: Heimsauerstoff

### 6.3.5 Gastrointestinaltrakt

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

### **6.3.6 Auge**

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

### **6.3.7 Genital**

Frauen:

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

Männer:

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

### **6.3.8 Knochen**

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

## **6.4 Physikalische Therapie**

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

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

## **6.5 Supportive Therapien**

- Inhalativa

- Antiinfektiva (unter Immunsuppression immer PjP-Prophylaxe, weiterhin sollte zumindest eine Pneumokokken-wirksame ‚Stand by‘ Antibiose rezeptiert werden, eine HSV/VZV-Prophylaxe sollte in den ersten 2 Jahren nach Transplantation bzw. bei Anamnese erwogen werden. Unter Kombinationsimmunsuppression und Steroiden > 0,5 mg/kg/Tag sollte auch eine Aspergillus-wirksame prophylaktische Antimykose erwogen werden.)
- Pflegeprodukte
- Zusatzernährung
- Psychologische Betreuung belasteter Patient\*innen und Angehöriger

## 6.6 Response Assessment

Beurteilung des Ansprechens nach den im [Anhang cGvHD Beurteilungsbogen](#) aufgeführten Kriterien.

## 7 Rehabilitation

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

## 9 Literatur

1. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME: Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 9:215-233, 2003. [PMID:12720215](#)
2. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, et al.: Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood* 97:1219-1226, 2001. [PMID:11222363](#)
3. Mo XD, Xu LP, Zhang XH et al.: Chronic GVHD induced GVL effect after unmanipulated haploidentical hematopoietic SCT for AML and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:127-133, 2015. [DOI:10.1038/bmt.2014.223](#)
4. Detrait MY, Morisset S, Peffault de Latour R et al.: Pre-transplantation risk factors to develop sclerotic chronic GVHD after allogeneic HSCT: A multicenter retrospective study from the société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant* 50:253-258, 2015. [DOI:10.1038/bmt.2014.244](#)
5. Kuzmina Z, Greinix HT, Weigl R et al.: Significant differences in B-cell subpopulations characterize patients with chronic graft-versus-host disease-associated dysgammaglobulinemia. *Blood* 117:2265-2274, 2011. [DOI:10.1182/blood-2010-07-295766](#)
6. Miklos DB, Kim HT, Miller KH et al.: Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood* 105:2973-2978, 2005. [PMID:15613541](#)
7. Sherer Y, Shoenfeld Y: Autoimmune diseases and autoimmunity post-bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 22:873-881, 1998. [PMID:9827815](#)
8. Tivol E, Komorowski R, Drobyski WR: Emergent autoimmunity in graft-versus-host disease. *Blood* 105:4885-4891, 2005. [PMID:15746077](#)
9. Cuvelier GDE, Schoettler M, Buxbaum NP, et al. Toward a Better Understanding of the Atypical Features of Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Report from the 2020 National

- Institutes of Health Consensus Project Task Force. *Transplant Cell Ther* ;28:426-445, 2022. DOI:10.1016/j.jtct.2022.05.038
10. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al.: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 21:389-401, 2015. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.12.001
  11. Carpenter PA: How i conduct a comprehensive chronic graft-versus-host-disease assessment. *Blood* 118:2679-2687, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-04-314815
  12. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S et al.: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 11:945-956, 2005. PMID:16338616
  13. Kuzmina Z, Eder S, Böhm A et al.: Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: Results of a prospective study. *Leukemia* 26:746-756, 2012. DOI:10.1038/leu.2011.257
  14. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F et al.: Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): First-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 16:1611-1628, 2010. DOI:10.1016/j.bbmt.2010.06.015
  15. Wolff D, Bertz H, Greinix H et al.: Klinische Praxis der chronischen GVHD - ein Experten-konsens aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. *Deutsches Ärzteblatt* 108:732-740, 2011. DOI:10.3238/arztebl.2011.0732
  16. Jagasia M, Scheid C, Socié G, et al.: Randomized controlled study of ECP with methoxsalen as first-line treatment of patients with moderate to severe cGVHD. *Blood Adv* 2019;3:2218-2229, 2019. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000145
  17. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al, for the REACH3 Investigators: Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Eng J Med* 385:228-238, 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2033122
  18. Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, et al.: A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease [published correction appears in *Blood* 113:4478, 2009]. *Blood* 112:2667-2674, 2008. DOI:10.1182/blood-2008-03-141481
  19. Mielke S, Lutz M, Schmidhuber J et al.: Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: A dual center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 49:1412-1418, 2014. DOI:10.1038/bmt.2014.170
  20. Lopez F, Parker P, Nademanee A et al.: Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 11:307-313, 2005. PMID:15812396
  21. Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Fung JJ et al.: Fk506 rescue in chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 23:3225-3227, 1991. PMID:1721416
  22. Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al.: Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood* 130:2243-2250, 2017. DOI:10.1182/blood-2017-07-793786
  23. Cutler C, Lee SJ, Arai S, et al.: Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood* 138:2278-2289, 2021. DOI:10.1182/blood.2021012021
  24. Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C et al.: Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-cd20 chimeric monoclonal antibody. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:505-511, 2003. PMID:12931119

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

## 10 Beurteilungsbogen

[Anhang - Stagingbogen chronische GvHD](#) (aktuelle Version)

## 14 Anschriften der Experten

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

Universitätsklinikum Heidelberg  
Abteilung Innere Medizin 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  
Abteilung 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  
Spitalstrasse 21/ Petersgraben 4  
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. Stephan Mielke**

Karolinska Institutet and University Hospital  
Scientific Director of the Cancer Center  
Head of CAST  
171 77 Stockholm  
[stephan.mielke@ki.se](mailto:stephan.mielke@ki.se)

**Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christoph Scheid**

Universitätsklinikum Köln  
Klinik I für Innere Medizin  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
[christoph.scheid@uk-koeln.de](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)

## **15 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      | Uniklinikum Heidelberg seit 2005   | <b>Ja</b><br>Advisory Board: AbbVie, AstraZeneca, bluebird bio, BMS, Gilead, Janssen, Novartis, Riemser, Roche, Takeda | <b>Nein</b>                       | <b>Nein</b>                                       | <b>Ja</b><br>Speaker: Gilead, Novartis, Riemser, Roche                           | <b>Ja</b><br>Riemser  | <b>Nein</b>                                       | <b>Nein</b>   |
| Finke, Jürgen      | Universitätsklinikum Freiburg  | <b>Nein</b>  | <b>Nein</b>                       | <b>Nein</b>                                       | <b>Ja</b><br>Fa Riemser  | <b>Ja</b><br>Fa Riemser, Neovii, Medac                            | <b>Nein</b>                                       | <b>Nein</b>   |
| Greinix, Hildegard | Medizinische Universität Graz  | <b>Ja</b><br>Novartis, Sanofi, Gilead, Therakos, Takeda, Janssen   | <b>Nein</b>                       | <b>Nein</b>                                       | <b>Ja</b><br>Amgen, Gilead, Celgene, Novartis, Janssen, Sanofi, Therakos, Takeda | <b>Nein</b>   | <b>Nein</b>                                       | <b>Nein</b>   |
| Halter, Jörg       | Universitätsspital Basel CH-4031 Basel   | <b>Ja</b><br>Advisory Board Novartis   | <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><br>Novartis Medac Pharmabionom Maatpharma  | <b>Nein</b>                       | <b>Nein</b>                                       | <b>Ja</b><br>Novartis Neovii   | <b>Ja</b><br>Medac  | <b>Nein</b>                                       | <b>Nein</b>   |
| Luft, Thomas       | Universitätsklinikum Heidelberg  | <b>Nein</b>  | <b>Nein</b>                       | <b>Nein</b>                                       | <b>Ja</b><br>JAZZ Vortrag 11/2021<br>Janssen Ci-lag Vortrag 09/2021              | <b>Nein</b>   | <b>Nein</b>                                       | <b>Nein</b>   |
| Mielke, Stephan    | Karolinska Institutet and University Hospital, Stockholm, Sweden<br>Universitätsklinikum Wuerzburg, Department Med. II, Wuerzburg, Germany | <b>Nein</b>  | <b>Nein</b>                       | <b>Nein</b>                                       | <b>Ja</b>  | <b>Nein</b>   | <b>Nein</b>                                       | <b>Nein</b>   |



| Autor*in         | Anstellung <sup>1</sup>   | Beratung / Gutachten <sup>2</sup>  | Aktien / Fonds <sup>3</sup> | Patent / Urheberrecht / Lizenz <sup>4</sup> | Honorare <sup>5</sup>   | Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen <sup>6</sup> | Andere finanzielle Beziehungen <sup>7</sup> | Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten <sup>8</sup> |
|------------------|---|--|-----------------------------|---|---|---|---|---|
|                  |   |  |                             |   | Celgene/<br>BMS: Speakers bureau (via my institution)<br>Novartis: Speakers bureau (via my institution)<br>Gilead/KITE: Other: Travel support, Expert panel (via my institution)<br>DNA Prime SA: Speakers bureau (via my institution)<br>Miltenyi: Other: Data safety monitoring board (via my institution)<br>Immunicum: Other: Data safety monitoring board (via my institution) |   |   |   |
| Scheid, Christof | Uniklinik Köln  | <b>Ja</b><br><br>Roche, Janssen, BMS, Amgen                                      | <b>Nein</b>                 | <b>Nein</b>                                 | <b>Ja</b><br><br>Amgen, Bristol Myers Squibb, Celgene, GSK, Janssen, Novartis, MSD, Takeda  | <b>Ja</b><br><br>Janssen, Takeda, Novartis                  | <b>Nein</b>                                 | <b>Nein</b>   |
| Wolff, Daniel    | Universitätsklinikum Regensburg                                 | <b>Ja</b><br><br>Novartis, Kadmon, Incyte, Syndax, Behring, Mallinckrodt, Neovii | <b>Nein</b>                 | <b>Nein</b>                                 | <b>Ja</b><br><br>Takeda, Novartis   | <b>Ja</b><br><br>Novartis                                   | <b>Nein</b>                                 | <b>Nein</b>   |
| Zeiser, Robert   | Universitätsklinikum Freiburg Hugstetter Str. 55 79106 Freiburg | <b>Ja</b><br><br>Berater für Novartis und Mallinckrodt.                          | <b>Nein</b>                 | <b>Nein</b>                                 | <b>Ja</b><br><br>Vorträge für Novartis, Incyte und Mallinckrodt.  | <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*