

Hautarzt 2018 · 69:109–115
<https://doi.org/10.1007/s00105-017-4112-3>
 Online publiziert: 17. Januar 2018
 © Der/die Autor(en) 2018. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.



A. Cho · U. Just · R. Knobler

Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Kutane Graft-versus-Host-Erkrankung

Die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) ist eine komplexe Immunreaktion mit Beteiligung verschiedener Organe, die hauptsächlich infolge einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) auftritt. Selten, aber dennoch beschrieben, ist das Auftreten der GvHD nach Transfusion von Blutprodukten [30], Organtransplantation (Leber, Niere; [18, 29]) sowie nach autologer HSZT [1, 22, 23]. Bei etwa 40–60% der Patienten kann sich diese immunmedierte Komplikation im Anschluss an die HSZT entwickeln. Die Haut ist dabei das am häufigsten betroffene Organ und kann lokalisiert oder disseminiert betroffen sein. Neben der kutanen GvHD ist eine Beteiligung der Leber, des Gastrointestinaltrakts, seltener der Lunge, der Augen und des neuromuskulären Apparates möglich.

Für die Entstehung einer GvHD spielt ein Mismatch von humanen Leukozytenantigenen (HLA)-Molekülen eine große Rolle, weshalb nach Möglichkeit die Transplantation von Stammzellen HLA-identischer Spender durchgeführt wird. Die Entwicklung einer GvHD ist auch dann nicht völlig ausgeschlossen, da Differenzen in Minor-Histokompatibilitätsantigenen ebenfalls einen Einfluss haben [11]. Zu den weiteren Risikofaktoren zählt man ein höheres Alter von Empfänger und/oder Spender, die Konstellation weiblicher Spender und männlicher Empfänger sowie die Verwendung von peripheren G-CSF(Granulozyten-Kolonie-stimulierenden-Faktoren)-mobilisierten Blutstammzellen, wobei im letzteren Fall nur eine Assoziation mit der chronischen, nicht aber der akuten Form der GvHD besteht [14].

Neben dem negativen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität des Patienten

kann die GvHD allerdings auch mit einem durchaus erwünschten Effekt in der Therapie der Grunderkrankung einhergehen: Der sog. Graft-versus-Leukämie (GVL)-Effekt reduziert die Rezidivrate der hämatologischen Grunderkrankung [8, 12].

Klassifikation der GvHD nach NIH-Konsensus

Ursprünglich wurde die GvHD abhängig vom Zeitpunkt des Erstauftretens der Symptome in eine akute GvHD (aGvHD) sowie eine chronische GvHD (cGvHD) unterteilt. Die Unterscheidung wurde nach Ablauf der ersten 100 Tage nach Stammzelltransplantation festgelegt. Aufgrund der fortschreitenden Weiterentwicklung im Bereich der Stammzelltransplantation, die den Immunstatus des Empfängers durch reduzierte Konditionierungsintensität, Infusion von Spenderlymphozyten (DLI) sowie sekundäre allogene HSZT beeinflusst, veränderte sich der Zeitpunkt des Auftretens von klinischen Symptomen der akuten und chronischen GvHD,

wodurch die Unterscheidung erschwert wurde [12, 18]. Somit bestimmen vermehrt klinische Zeichen, ob eine akute oder chronische GvHD vorliegt, und nicht mehr der zeitliche Bezug zur Transplantation.

» Zunehmend bestimmen klinische Zeichen, ob eine akute oder chronische GvHD vorliegt

Nichtsdestotrotz gilt die Konsensusempfehlung der GvHD-Arbeitsgruppe des U.S. National Institute of Health (NIH) als Leitfaden zur weiteren Unterteilung in Subgruppen.

Die aGvHD wird weiter aufgeteilt in klassische (vor Tag 100) sowie persistierende, rezidivierende oder verzögert auftretende aGvHD (erste aGvHD-Zeichen nach Tag 100) [13].

Die cGvHD unterteilt sich in die klassische cGvHD (keine Zeichen einer akuten GvHD) und das Overlap-Syndrom, bei dem sowohl Zeichen der akuten als auch der chronischen GvHD vorliegen (■ Tab. 1; [13, 21]).

Tab. 1 Einteilung der Graft-versus-Host-Erkrankung nach National Institute of Health-Konsensus. (Adaptiert von [13])

Kategorie	Zeitpunkt der Symptome nach HSZT	Zeichen von akuter GvHD	Zeichen von chronischer GvHD
<i>Akute GvHD (aGvHD)</i>			
Klassische aGvHD	≤Tag 100	Ja	Nein
Persistierende aGvHD	>Tag 100	Ja	Nein
Rezidivierende aGvHD			
Verzögert auftretende aGvHD			
<i>Chronische GvHD (cGvHD)</i>			
Klassische cGvHD	Kein Zeitlimit	Nein	Ja
Overlap-Syndrom	Kein Zeitlimit	Ja	Ja

HSZT hämatopoetische Stammzelltransplantation, GvHD Graft-versus-Host-Disease

Tab. 2 Schweregradeinteilung der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung. (Adaptiert nach [31])

	Haut	Leber	Gastrointestinaltrakt
<i>Stadium</i>			
1	Exanthem <25 % KOF	Bilirubin 2–3 mg/dl	Diarrhö >500 ml/Tag oder persistierende Nausea
2	Exanthem 25–50 % KOF	Bilirubin 3–6 mg/dl	Diarrhö >1000 ml/Tag
3	Exanthem >50 % KOF	Bilirubin 6–15 mg/dl	Diarrhö >1500 ml/Tag
4	Erythrodermie mit Blasen bzw. Epidermolysen	Bilirubin >15 mg/dl	Starke abdominelle Schmerzen mit oder ohne Ileus
<i>Grad</i>			
I	Stadium 1–2	Stadium 0	Stadium 0
II	Stadium 3 oder	Stadium 1 oder	Stadium 1
III	Stadium 1–3	Stadium 2–3 oder	Stadium 2–4
IV	Stadium 4	Stadium 4	–

KOF Körperoberfläche

Tab. 3 Auflistung der möglichen klinischen Manifestationen bei chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD). (Adaptiert von [21])

	Diagnostische Zeichen	Distinktive Zeichen	Nichtspezifische Zeichen	Gemeinsame Zeichen (in akuter und chronischer GvHD vorhanden)
Haut	Poikilodermie Lichen-planus-ähnlich Morphea-ähnlich Lichen-sclerosus-ähnlich	Depigmentierung Papulosquamöse Läsionen	Verminderte Schweißsekretion Ichthyosis Keratosis pilaris Hypopigmentation Hyperpigmentation	Erythem Makulopapulöses Exanthem Pruritus
Nägel	–	Dystrophie Längsriffelung Onycholysis Pterygium unguis Nagelverlust	–	–
Haare und Körperbehaarung	–	–	Verdünnung Vorzeitiges Ergrauen	–
Mund	Lichen-planus-ähnlich	Xerostomie Mukozele Schleimhautatrophie Ulzera Pseudomembranen	–	Gingivitis Mukositis Erythem Schmerzen

Die Haut wird anhand von quantitativen (entsprechend der Körperoberfläche) und qualitativen Kriterien (Art der Hautveränderungen) beurteilt [21]. Mitbeteiligte Organsysteme können durch interdisziplinäre Zusammenarbeit beurteilt und in Scoring-Modelle (0 bis 3 Punkte) integriert werden. Dazu gehören Mund, Augen, Gastrointestinaltrakt, Leber, Lunge, Gelenke und Faszien sowie der Genitaltrakt.

Pathophysiologie, Biomarker und Risikostratifizierung

Die Immunreaktion bei der aGvHD ist durch Spender-T-Zellen gekennzeichnet, die nach Transplantation in lymphatisches Gewebe einwandern. In der Konditionierungsphase, die aus Hochdosischemotherapie und ggf. Ganzkörperbestrahlung besteht, kommt es zu Gewebeschädigung und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine

(IL[Interleukin]-1, TNF[Tumor-Nekrose-Faktor]- α , IL-6, IFN[Interferon]- γ), die das angeborene Immunsystem aktivieren [35]. Über antigenpräsentierende Zellen werden Spender-T-Zell-Populationen, insbesondere Typ-1- und Typ-17-T-Helferzellen (Th1, Th17) sowie die korrespondierenden zytotoxischen T-Zellen (Tc) aktiviert, die zu den Zielorganen gelangen und dort entweder direkt zytotoxisch oder indirekt durch Initiation von anderen entzündungsmedierten Zellen ihre Wirkung entfalten [25].

Kommt es bei der aGvHD hauptsächlich zur Bildung von Alloantikörpern, so spielen bei der cGvHD sowohl Allo- als auch Autoantikörper eine Rolle, wobei der genaue pathophysiologische Mechanismus noch ungeklärt ist. Eine erhöhte Bildung von CD4⁺-T-Zellen durch verminderte negative Selektion im Thymus konnte nachgewiesen werden [28]. Ebenfalls konnten erhöhte IL-17-mRNA-Expressionslevel gefunden werden, die auf eine erneute Beteiligung von Typ-17-T-Helferzellen hinweisen [5]. Eine erhöhte Anzahl regulatorischer T-Zellen (FOXP3⁺, CD4⁺, CD25⁺) konnte ebenso bei cGvHD-Patienten gefunden werden. Hinzu kommt eine Aktivierung von B-Zellen, die Allo- bzw. Autoantikörper freisetzen und so zur Immunreaktion beitragen [28].

Zur Verbesserung der klinischen Einordnung des Krankheitsverlaufs ist die Identifikation von Biomarkern ein wichtiges Forschungsfeld. Unterschiedliche Proteine konnten mit einer Vorhersage verknüpft werden, darunter Elafin, das durch Keratinozyten gebildet wird [15]. Die Kombination von TNF, ST2 und REG3 α kann eingesetzt werden, um eine 6-Monats-Abschätzung zur Prognose abzugeben [24]. Mehrere Biomarker werden derzeit in klinischen Studien untersucht, um dem Patienten eine verbesserte Vorhersage anbieten zu können.

Klinische Manifestationen der akuten GvHD

Die Haut ist neben Leber und Gastrointestinaltrakt das am häufigsten betroffene Organ und zeigt zugleich die frühe-

sten Anzeichen der aGvHD [26]. Charakteristisch für die kutane Manifestation ist ein makulopapulöses Exanthem, das bevorzugt palmoplantar auftritt. Des Weiteren wurde ein symmetrisches, morbilliformes oder makulöses Exanthem, teils hämorrhagisch, schmerzhaft oder juckend, beschrieben, das sich anfänglich unter Beteiligung des Gesichts, dann der Ohren, der Hände und Fußsohlen präsentiert. Die Hautveränderungen können sich anschließend auf den gesamten Körper ausbreiten und in eine Erythrodermie übergehen (■ **Abb. 1**). Im Extremfall können eine ausgedehnte Blasenbildung und Epidermolysen, die an eine toxisch epidermale Nekrolyse erinnern, sowie Ulzerationen an den Schleimhäuten auftreten [34].

» Die Haut zeigt die frühesten Anzeichen der aGvHD

Als Differenzialdiagnosen kommen Arzneimittelreaktionen, virales Exanthem, das Engraftment-Syndrom (Anstieg der neutrophilen Granulozyten, hohes Fieber, erythematöses Exanthem, Lungeninfiltrat nach HSZT) sowie Veränderungen der Haut infolge von Chemo- und Bestrahlungstherapie infrage. Byun et al. [7] zeigten auf, dass die Beteiligung des Gesichts, der Hände und der Füße häufiger mit der aGvHD als mit einem Virusexanthem assoziiert ist und dass die Symptomtrias aus Exanthem, Diarrhö und erhöhtem Bilirubinserumspiegel eher die Diagnose einer aGvHD favorisiert.

Die Durchführung einer Hautbiopsie kann bei unklaren Symptomen zur Diagnosesicherung einer akuten GvHD hilfreich sein, sollte aber die Therapie nicht hinauszögern [10].

Die Schwereinteilung der Hautbeteiligung erfolgt in 4 Stadien, abhängig von der betroffenen Körperoberfläche und dem Auftreten von Epidermolysen, wobei die hautangrenzenden Schleimhäute nicht berücksichtigt werden (■ **Tab. 2**; [31]).

Hier steht eine Anzeige.



Klinische Manifestationen der chronischen GvHD

Die cGvHD präsentiert sich durch ein breites Spektrum unterschiedlicher Manifestationen, das immunvermittelten Erkrankungen wie dem Lichen planus und dem Lichen sclerosus [6, 27], der Sklerodermie, dem Sjögren-Syndrom oder der Bronchiolitis obliterans (BOS) ähneln kann. Die cGvHD betrifft etwa 30–70% der Patienten nach allogener HSZT und ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem Alter des Empfängers, dem Ursprung der Stammzellen (insbesondere peripheres Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut), der T-Zell-Depletion aus dem Knochenmarkstransplantat sowie der Verabreichung von Spenderlymphozyten nach der Transplantation. In 60–80% der Fälle bestand eine vorausgegangene aGvHD. Die cGvHD manifestiert sich in einem oder mehreren Organen und hat einen bedeutenden Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Patienten. Aufgrund der variablen klinischen Präsentation ist eine sichere Diagnosestellung nicht immer einfach und bedarf einiger klinischer Erfahrung [21].

» Die cGvHD betrifft etwa 30–70% der Patienten nach allogener HSZT

Die GvHD-Arbeitsgruppe des NIH definierte, dass für die Diagnosestellung einer cGvHD entweder diagnostische Zeichen oder zumindest ein distinktives Zeichen bestehen muss, das durch diagnostische Tests wie Biopsie, Laboruntersuchungen, Bildgebung oder andere organspezifische Tests bestätigt wird (Tab. 3). Zusätzlich müssen andere Diagnosen ausgeschlossen werden. Die Haut und Hautanhangsgebilde, Mund, Augen, Genitalregion, Speiseröhre und Lunge können betroffen sein, wobei sich auch bei der cGvHD die kutane Manifestation am häufigsten präsentiert. Bei ersten Anzeichen einer cGvHD wird empfohlen, andere Organen auf mögliche Beteiligung zu überprüfen. Eingeteilt wird die cGvHD in eine milde, moderate oder schwere Form, wobei seit der rezenten NIH-Empfehlung

Hautarzt 2018 · 69:109–115 <https://doi.org/10.1007/s00105-017-4112-3>
© Der/die Autor(en) 2018. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

A. Cho · U. Just · R. Knobler

Kutane Graft-versus-Host-Erkrankung

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) ist eine komplexe Multiorganerkrankung, die im Rahmen einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation auftreten kann. Die Beteiligung der Haut stellt die häufigste Erscheinungsform der GvHD dar, weshalb dem Dermatologen für Diagnosestellung und Therapieeinleitung eine entscheidende Rolle zukommt.

Ziel. Ein umfassender Überblick über die kutane Form der GvHD sowie rezente Daten über verschiedene Therapieoptionen sowohl für die akute als auch die chronische Form werden präsentiert und dem Kliniker die ausschlaggebenden Fakten zur definitiven Diagnosestellung und Therapieeinleitung vorgestellt.

Material und Methode. Anhand von Expertenempfehlungen werden mögliche klinische Erscheinungen und empfohlene Kriterien zur sicheren Diagnosestellung dargestellt.

Ergebnisse und Schlussfolgerung. Die GvHD stellt weiterhin ein komplexes Problem für den Kliniker dar, da das Erscheinungsbild sehr variabel sein kann. Die richtige Diagnosefindung und anschließende Therapie sind ausschlaggebend für den Krankheitsverlauf und die Prognose.

Schlüsselwörter

Allogene Stammzelltransplantation · Sklerotisch · Lichenoid · Extrakorporale Photopherese · Multiorganerkrankung

Cutaneous graft-versus-host disease

Abstract

Background. Graft-versus-host disease (GvHD) is a complex multiorgan disease, which can occur as a complication following allogeneic stem cell transplantation. Involvement of the skin represents the most common appearance of GvHD. The role of the dermatologist is critical for diagnosis and initiation of treatment.

Objectives. The aim of this article is to provide a comprehensive review of the cutaneous types of GvHD and to present the most recent data on diverse therapy options for its acute and chronic form allowing the clinician to establish a definite diagnosis and to initiate proper therapy.

Materials and methods. Possible clinical appearances and recommended criteria to assist in making the right diagnosis are presented by means of expert recommendations.

Results and conclusion. GvHD is still a complex entity whose diagnosis is often associated with challenges due to its variable presentation. Proper diagnosis and subsequent therapy is paramount for the optimal clinical outcome.

Keywords

Allogeneic stem cell transplantation · Sclerotic · Lichenoid · Extracorporeal photopheresis · Multiorgan disease

zur Beurteilung der Hautbeteiligung sowohl das Ausmaß des Hautbefalls als auch die Art der vorhandenen Merkmale ausschlaggebend sind [13, 21].

Zu den diagnostischen Zeichen zählen die Poikilodermie, anfangs v. a. Lichenplanus-ähnliche, später sklerodermiforme Hautveränderungen. Schließlich resultiert eine Poikilodermie, die durch Hautatrophie, Pigmentveränderungen und Teleangiektasien charakterisiert ist. Sie tritt v. a. im Bereich des Gesichts und des Dekolletés sowie am Stamm auf ([19]; Abb. 2).

Die oben genannten Lichen-planus-ähnlichen Hautveränderungen sind als rötliche oder violette lichenoidale Papeln bzw. Plaques im frühen Stadium der Erkrankung zu finden und sind hauptsächlich an Handrücken, Unterarmen und Stamm sowie periorbital lokalisiert [2, 32]. Ebenfalls wurden lichenoidale Veränderungen an der Mundschleimhaut [32], an Nägeln (Onychoatrophie), in einzelnen Dermatomen wie auch entlang der Blaschko-Linien berichtet ([3]; Abb. 3).

Sklerotische Zeichen entwickeln sich meist im späteren Stadium der Erkran-



Abb. 1 ▲ Makulopapulöses Exanthem



Abb. 2 ◀ Poikilodermie



Abb. 3 ▲ Lichenoide Läsionen an der Mundschleimhaut

kung und präsentieren sich in Form von Morphea-ähnlichen oder Lichenscleroiden-ähnlichen Hautveränderungen. Inamoto et al. [20] konnten bei 20% der cGvHD-Patienten 3 Jahre nach Transplantation sklerotische Veränderungen feststellen. Eine tiefe Sklerose ist mit schlechter Wundheilungstendenz, unzureichendem Lymphabfluss und Ulzera durch minimale Traumata assoziiert ([21]; ▣ Abb. 4).

Zu den distinktiven Zeichen zählen Dyspigmentationen (Vitiligo), ichtyosiforme Erscheinungen, folliculäre erythematöse Papeln ähnlich einer Keratosis pilaris, psoriasiforme Plaques und anuläre Erytheme (▣ Abb. 5; [21]). Die Beteiligung der Nägel ist ebenfalls ein häufiges Symptom der cGvHD, das sich als lichenoid, also Lichen-planus-artige Längsriffelung ausdrücken kann bis hin zur kompletten Dystrophie mit bleibendem narbigem Nagelverlust ([13]; ▣ Abb. 6). Ebenso kommt bleibender Haarverlust in bis 16% der Fälle vor, speziell nach Busulfan-Gaben und HSZT,

ebenfalls in Analogie zum vernarbenden Lichen planus [4].

Ein weiteres Werkzeug zur Bestimmung der kutanen Beteiligung bei cGvHD ist der Vienna Skin Score, der bevorzugt im klinischen Setting einsetzbar ist [17].

Therapie der akuten GvHD

First-line-Therapie

Bei Vorliegen einer Grad-I-aGvHD sind eine Dosisanpassung des Calcineurininhibitoren (Tacrolimus) sowie topische Anwendung von steroidhaltigen Salben empfehlenswert. Antihistaminika und Feuchtigkeitspflege als Lokaltherapie können zusätzliche Erleichterung bei bestehendem Pruritus geben [10]. In schwerwiegenderen Fällen kommen topische Steroide mit variierender Potenz zum Einsatz, wobei bei großflächiger Applikation bzw. okklusiver Anwendung auf lokale und systemische Nebenwirkungen zu achten ist. Topische Calcineurininhibitoren finden bei therapierefraktären Läsionen Anwendung und wenn eine Langzeitbehandlung mit topischen Steroiden kontraindiziert ist, wie beispielsweise im Gesicht, an Lippen oder intertriginös. Bei Vorliegen einer GvHD Grad II–IV ist die systemische Verabreichung von Kortikosteroiden indiziert, wobei Methylprednisolon (2 mg/kg Körpergewicht pro Tag als initiale Dosis) empfohlen wird [10].

Second-line-Therapie

Die extrakorporale Photopherese (ECP) ist ein in der Dermatologie entwickeltes Therapieverfahren, das Leukapherese und Photochemotherapie miteinander vereint und eine immunmodulatorische Wirkung erzielt. Peripheres Vollblut wird gesammelt, zentrifugiert und dem isolierten „buffy coat“ die photosensibilisierende Substanz 8-Methoxypsoralen hinzugefügt. Anschließend werden die Zellen mit UVA bestrahlt, was ein „cross-linking“ der DNA bewirkt und Apoptose induziert. Durch Retransfusion der so behandelten Zellen wird vermutlich eine Immuntoleranz durch veränderte Zytokinausschüttung und Stimulierung regulatorischer T-Zellen hervorgerufen. Die ECP stellt eine nebenwirkungsarme und effektive Therapie sowohl der akuten als auch der chronischen GvHD dar und bietet zusätzlich den Vorteil, immunsupprimierende Medikamente zu sparen und mit ihnen verbundene Nebenwirkungen zu reduzieren [22]. Greinix et al. [16] konnten bei II.- bis IV.-gradiger aGvHD mit kutaner Beteiligung mittels ECP eine Remissionsrate von 82% erzielen.

Ebenfalls stellt die Phototherapie insbesondere bei der Behandlung von kutanen Manifestationen steroidrefraktärer bzw. steroidabhängiger aGvHD-Patienten eine wichtige Therapieoption dar, wobei die Anwendung von UVA-1 und Schmalband-UVB im Gegensatz zur PUVA (Psoralen plus Ultraviolett A)-Therapie aufgrund des geringeren Risikos für maligne Hautveränderungen bevorzugt werden sollte [33].

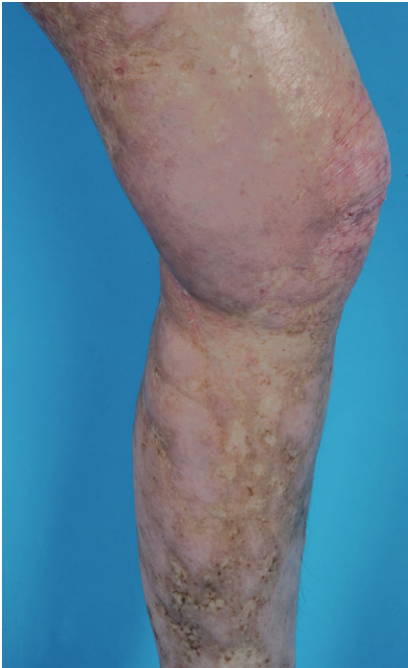


Abb. 4 ▲ Sklerotische Hautveränderungen mit Dyspigmentierungen

Weitere Second-line-Therapiemöglichkeiten umfassen den Einsatz von TNF-Antagonisten, mTOR („mammalian target of rapamycin“)-Inhibitoren, Mycophenolat-Mofetil sowie IL-2-Rezeptor-Antikörpern (z. B. Basiliximab). Der klinische Einsatz dieser Second-line-Therapien wird derzeit in unterschiedlichen Studien erforscht [10].

Therapie der chronischen GvHD

First-line-Therapie

Ähnlich wie bei der aGvHD werden je nach Schweregrad der Hautbeteiligung Urea- oder Glycerin-haltige Externa zur Feuchtigkeitspflege bei ersten Anzeichen von Juckreiz empfohlen. Topische Glukokortikoide mit unterschiedlicher, der Lokalisation angepasster Potenz können bei Bedarf eingesetzt werden. Die Einleitung einer systemischen Therapie erfolgt bei Beteiligung innerer Organe wie der Leber, die topischen Therapien nicht zugänglich sind. Die Standardtherapie bei moderater und schwerer cGvHD ist Prednisolon in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag für mindestens 2 Wochen. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis bis zu 4 Monaten



Abb. 5 ▲ Dyspigmentierungen im Bereich des Halses und Dekolletés

beibehalten werden [9]. Die Kombination mit einem Calcineurininhibitor wirkt glukokortikoidsparend.

Second-line-Therapie

Als Second-line-Therapie kann die ECP bei der Behandlung sklerodermiformer Hautläsionen überzeugende Ergebnisse erzielen. Greinix et al. [15] konnten nach einer 3-monatigen ECP-Behandlung signifikante Verbesserungen von Haut und Schleimhautveränderungen belegen.

Weitere empfohlene Second-line-Therapieoptionen stellen mTOR-Inhibitoren, Pentostatin sowie der Anti-CD20-Antikörper Rituximab dar. Als eine vielversprechende und vor Kurzem (August 2017) von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassene Second-line-Therapie der cGvHD präsentiert sich der Bruton-Kinase-Inhibitor Ibrutinib, der auch zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und des Mantelzelllymphoms eingesetzt wird. Die Verwendung dieser Substanzen muss angesichts ihrer möglichen Nebenwirkungen im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden [9].

Fazit für die Praxis

- Die Behandlung der GvHD erfordert interdisziplinäre Zusammenarbeit.
- Die Einteilung der GvHD in eine akute und eine chronische Form beruht auf klinischen Merkmalen.
- Topische Steroide und Calcineurininhibitoren sind Mittel der ersten Wahl zur kurzzeitigen Behandlung von lokalen GvHD-Läsionen.



Abb. 6 ▲ Längsriefelungen sowie Nagelverlust

- Die initiale Therapie bei schwergradiger aGvHD ist die systemische Verabreichung von Methylprednisolon (2 mg/kgKG/Tag).
- Die extrakorporale Photopherese ist ein nebenwirkungsarmes Therapieverfahren und erzielt als Second-line-Therapie v. a. bei kutanen Manifestationen gute Ergebnisse.
- Eine vielversprechende neue Second-line-Therapieoption der cGvHD stellt Ibrutinib dar.

Korrespondenzadresse

Univ.- Prof. Dr. med. univ. R. Knobler
Universitätsklinik für Dermatologie,
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
robert.knobler@meduniwien.ac.at

Förderung. Es erfolgte keine Finanzierung zur Erstellung dieses Beitrages.

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Cho gibt an, dass ein Interessenkonflikt besteht aufgrund einer Unterstützung von der Firma Mallinrodt/Therakos Co. zur Teilnahme an einem Workshop. U. Just gibt keinen Interessenkonflikt an. R. Knobler ist Speaker für die Firma Mallinrodt/Therakos Co.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Alonso S, Cabrero M, Caballero JC et al (2015) Acute graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans after autologous stem cell transplantation in a patient with multiple myeloma. *Clin Case Rep* 3:370–375. <https://doi.org/10.1002/ccr3.231>
- Aractingi S, Chosidow O (1998) Cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 134:602–612
- Baselga E, Drolet BA, Segura AD et al (1996) Dermatoma lichenoid chronic graft-vs-host disease following varicella-zoster infection despite absence of viral genome. *J Cutan Pathol* 23:576–581. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1996.tb01453.x>
- Bresters D, Wanders D, Louwerens M et al (2017) Permanent diffuse alopecia after haematopoietic stem cell transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant* 52:984–988. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.15>
- Brüggen M-C, Klein I, Greinix H et al (2014) Diverse T-cell responses characterize the different manifestations of cutaneous graft-versus-host disease. *Blood* 123:290–299
- Bunetel L, Le Gall F, Delaval Y et al (2003) An unusual oral chronic graft-versus-host disease-like syndrome following a liver transplant. *J Periodontol* 74:552–556. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.4.552>
- Byun HJ, Yang JI, Kim BK, Cho KH (2011) Clinical differentiation of acute cutaneous graft-versus-host disease from drug hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 65:726–732. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.07.042>
- Dickinson AM, Norden J, Li S et al (2017) Graft-versus-leukemia effect following hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. *Front Immunol* 8:496. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00496>
- Dignan FL, Amrolia P, Clark A et al (2012) Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 158:46–61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09128.x>
- Dignan FL, Clark A, Amrolia P et al (2012) Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 158:30–45. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09129.x>
- DiRienzo CG, Murphy GF, Jones SC et al (2006) T cell receptor V-alpha spectratype analysis of a CD4-mediated T cell response against minor histocompatibility antigens involved in severe graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 12:818–827. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.05.002>
- Eibl B, Schwaighofer H, Nachbaur D et al (1996) Evidence for a graft-versus-tumor effect in a patient treated with marrow ablative chemotherapy and allogeneic bone marrow transplantation for breast cancer. *Blood* 88:1501–1508
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S et al (2005) 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. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.09.004>
- Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA et al (2011) Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 117:3214
- Greinix HT, van Besien K, Elmaagacli AH et al (2011) Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis—results of a crossover randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant* 17:1775–1782. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.05.004>
- Greinix HT, Knobler RM, Worel N et al (2006) The effect of intensified extracorporeal photopheresis on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 91:405
- Greinix HT, Pohlreich D, Maalouf J et al (2007) A single-center pilot validation study of a new chronic GVHD skin scoring system. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:715–723. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.02.007>
- Guo Y, Ding S, Guo H et al (2017) Graft-versus-host-disease after kidney transplantation: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 96:e7333. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007333>
- Häusermann P, Walter RB, Halter J et al (2008) Cutaneous graft-versus-host disease: a guide for the dermatologist. *Dermatology (Basel)* 216:287–304. <https://doi.org/10.1159/000113941>
- Inamoto Y, Storer BE, Petersdorf EW et al (2013) Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 121:5098–5103. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-464198>
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M et al (2015) 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. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001>
- Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P et al (2014) Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28:1–37. <https://doi.org/10.1111/jdv.12311>
- Lee S-E, Yoon J-H, Shin S-H et al (2013) Skin graft-versus-host disease following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Immune Netw* 13:107–110. <https://doi.org/10.4110/in.2013.13.3.107>
- Levine JE, Braun TM, Harris AC et al (2015) A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study. *Lancet Haematol* 2:e21–e29. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(14\)00035-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(14)00035-0)
- MacDonald KP, Shlomchik WD, Reddy P (2013) Biology of graft-versus-host responses: recent insights. *Biol Blood Marrow Transplant* 19:S10–S14. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.11.005>
- Martin PJ, Schoch G, Fisher L et al (1990) A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 76:1464–1472
- McCartan BE, McCreary CE (1997) Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis* 3:55–57
- Min C-K (2011) The pathophysiology of chronic graft-versus-host disease: the unveiling of an enigma. *Korean J Hematol* 46:80–87
- Murali A, Chandra S, Stewart Z et al (2016) Graft versus host disease after liver transplantation in adults: a case series, review of literature, and an approach to management. *Transplantation* 100:2661–2670. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001406>
- Petz LD, Calhoun L, Yam P et al (1993) Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: report of a fatal case associated with transfusion of blood from a second-degree relative, and a survey of predisposing factors. *Transfusion* 33:742–750. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1993.33994025025.x>
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P et al (1995) 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 15:825–828
- Saurat JH, Gluckman E (1977) Lichen-planus-like eruption: a marker for chronic graft-versus-host reaction. *Br Med J* 2:1480
- Schlaak M, Schwind S, Wetzig T et al (2010) UVA (UVA-1) therapy for the treatment of acute GVHD of the skin. *Bone Marrow Transplant* 45:1741–1748. <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.230>
- Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM (2003) Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annu Rev Med* 54:29–52. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.54.101601.152339>
- Zeiser R, Penack O, Holler E, Idzko M (2011) Danger signals activating innate immunity in graft-versus-host disease. *J Mol Med* 89:833. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0767-x>