

Zweitlinientherapie

- Eine Indikation zur Zweitlinientherapie besteht bei Progression der cGVHD unter Prednison 1 mg/kg/Tag innerhalb von 2 Wochen, fehlendem Ansprechen (stable disease) unter ≥ 0.5 mg/kg/Tag Prednison für 4 - 8 Wochen oder Progression der cGVHD, sobald die Prednison-Dosis 0.5 mg/kg/Tag unterschreitet. Eine weitere Indikation zur Zweitlinien-Therapie ist die Intoleranz der Erstlinientherapie (dringende Notwendigkeit einer Steroidreduktion z.B. bei Steroid-Psychose).
- Um das Ansprechen erfassen zu können, ist eine Dokumentation der cGVHD mit dem **cGVHD Stagingbogen** unerlässlich. Dies schließt die Durchführung einer Lungenfunktion ein. Weiter sollte bei Therapieänderung immer der Grund für die Beendigung eines Medikamentes dokumentiert werden.
- Bei der Zweitlinientherapie sollten zunächst Substanzen eingesetzt werden, welche gut verträglich und gut evaluiert sind: Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Cyclosporin), Extrakorporale Photopherese (ECP), mTOR Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) oder MMF. Andere Substanzen mit signifikanten Nebenwirkungen oder schlechterer Datenlage sollten nur bei fortgeschrittener Erkrankung eingesetzt werden. Rituximab kann bei Auto-Antikörpervermittelten Manifestationen bereits in der Zweitlinien-Therapie erwogen werden, ist auf Grund des assoziierten Infektionsrisikos sonst erst ab der Drittlinientherapie indiziert.
- Da bisher das Ansprechen nicht vorhergesagt werden kann, erfolgt die Therapie nach dem "Trial and Error" Prinzip. Dies setzt voraus, dass der Ausgangsstatus gut dokumentiert wird und die Substanzen mit suffizientem Spiegel mindestens 4 Wochen lang gegeben werden. Nach vier Wochen sollte lediglich eine Progression unter Therapie ausgeschlossen werden. Das Ansprechen sollte frühestens nach 8 - 12 Wochen – bei tiefer Hautsklerose nach 6 Monaten beurteilt werden. Um das Ansprechen beurteilen zu können, sollte generell nur eine Substanz gleichzeitig geändert werden, da sonst das Ansprechen auf die „aktive Substanz“ schlecht beurteilt werden kann. Substanzen ohne Effekt auf die cGVHD sollten nach der Umstellung auf eine neue

Substanz schrittweise beendet werden. Generell sollten nicht mehr als 3 Immunsuppressiva kombiniert werden.

- Da auch Steroide nach Versagen der Zweitlinientherapie eine zentrale Rolle spielen - eine aktive chronischen GVHD erfordert praktisch immer den Einsatz von Steroiden – spielen steroideinsparende Strategien eine zentrale Rolle.

Therapie	Empfehlung	Evidenz	Nebenwirkungen (NW)	Kommentare
Steroide	B	III-1	Osteoporose, -nekrose, Diabetes mellitus	Von zentraler Bedeutung
Photopherese	C	II	Infektionen bei zentral-venösen Zugängen	Steroid-sparender Effekt, gute Verträglichkeit
mTOR Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus)	C-1	III-1	Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie, Hyperlipidämie, Hämatotoxizität	Erhöhtes Risiko einer Mikroangiopathie in Kombination mit CNI, Spiegelkontrollen erforderlich
MMF	C-1	III-1	GI NW, Infektions- (viral)- und Rezidivrisiko	Steroid-sparender Effekt
Cyclosporin / Tacrolimus	C-1	III-1	Renale Toxizität, Hypertonie	Steroid-sparender Effekt, Spiegelkontrollen erforderlich
MTX	C-2	III-1	Hämatotoxizität	Beste Ergebnisse bei mucokutaner cGVHD, Steroid-sparender Effekt
Hochdosis-Steroid	C-2	III-2	Infektionsrisiko	Rasche Kontrolle der cGVHD Symptome
Thoraco-abdominale Bestrahlung	C-2	III-2	Hämatotoxizität	Beste Ergebnisse bei Fasciitis und mucokutaner cGVHD
Hydroxychloroquin	C-2	III-2	GI NW	Beste Ergebnisse bei mucokutaner und Leber cGVHD
Clofazimin	C-2	III-2	GI NW, Hyperpigmentierung	Beste Ergebnisse bei mucokutaner cGVHD
Pentostatin	C-2	II	Hämatotoxizität, Infektionsrisiko	Beste Ergebnisse bei Kindern
Rituximab	C-2	II	Infektionsrisiko	Effektiv bei Auto-Antikörper-vermittelten Manifestationen
Imatinib	C-2	III-1	Flüssigkeitsretention	Wirksam vor allem bei sklerodermoider cGVHD und milder Bronchiolitis obliterans
Thalidomid	C-3	II	Neurotoxizität, Sedierung, Obstipation	Therapie bei gleichzeitiger cGVHD und Myelom-Rezidiv
Azathioprin	C-3	III-1	Hämatotoxizität	Erhöhtes Risiko für Malignome der Mundschleimhaut
Retinoide	C-3	III-2	Hauttoxizität, Hyperlipidämie	Effektiv bei sklerodermoiden Hautbefall
Alemtuzumab	C-4	III-3	Infektionsrisiko	Letzte Option bei refraktärer cGVHD
Etanercept	C-4	III-3	Infektionsrisiko	Kann bei Mischbild aus akuter und cGVHD oder GI Manifestationen der cGVHD eingesetzt werden

Stärke der Empfehlungen

Stärke der Empfehlung	Definition der Stärke der Empfehlung
A	Sollte immer eingesetzt werden
B	Sollte generell eingesetzt werden
C	Kann optional eingesetzt werden, die Evidenz ist unzureichend eine klare Empfehlung auszusprechen oder Nutzen und Risiko sind ausgeglichen
C-1	Einsatz in der Erstlinientherapie gerechtfertigt
C-2	Einsatz ab der Zweitlinientherapie 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
D	Moderate Evidenz für fehlende Effizienz oder zu hohe Risiken, kann generell nicht empfohlen werden

Qualität der Evidenz

Qualität der Evidenz	Definition des Evidenzgrades
I	Evidenz von ≥ 1 suffizienten randomisierten und kontrollierten Studien
II	Evidenz von ≥ 1 gut geplanten klinischen Studien ohne Randomisation, von Kohorten oder Fall-kontrollierten Studien (bevorzugt von mehreren Zentren) oder dramatische Ergebnisse in Einzelfällen
III	Evidenz von deskriptiven klinischen Analysen
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 Einzelfallbereiche

Steroide:

Obwohl Patienten mit der Notwendigkeit einer Zweitlinien-Therapie definitionsgemäß „steroid-refraktär“ sind, erfordert die Therapie einer aktiven cGVHD praktisch immer den Einsatz von Steroiden. Dies bedeutet, dass die Patienten in der Zweitlinien-Therapie eher als „Steroid-allein-refraktär“ zu betrachten sind. Obwohl klinische Studien zur Therapie der cGVHD ausschließlich mit Prednison erfolgten, kann Methylprednisolon ebenfalls eingesetzt werden. Auf Grund der protrahierten Therapie sollte eine tägliche Einmaldosis frühmorgens bevorzugt werden. Die Dosis von Prednison sollte maximal 1mg/kg/Tag betragen. Bei Ansprechen der cGVHD sollte zunächst die Steroid-Dosis schrittweise reduziert werden, bevor der Kombinationspartner reduziert wird, wobei auch die Toxizität der jeweiligen Medikamente maßgeblichen Einfluss auf die Reihenfolge der Reduktion der Immunsuppression hat. Neben der Steroid-Dauertherapie besteht in der Zweitlinien-Therapie auch die Option einer Hochdosis(HD) - Steroid-Therapie (10mg/kg/Tag) über 4 Tage. Anschließend sollte die Dosis rasch auf 1mg/kg/Tag reduziert werden. Der Vorteil der HD-Steroid-Therapie besteht in einer schnellen Symptomkontrolle und der raschen Identifikation einer Steroidresistenz bei akzeptablen Nebenwirkungen. Bei Beendigung der Steroid-Therapie ist auf Symptome einer Nebenniereninsuffizienz zu achten.

Dosierung: Die Ausgangsdosis sollte zwischen 0,5mg und 1mg/kg/Tag liegen und vorzugsweise als Einmalgabe früh gegeben werden. Selten ist auch bei Therapieeinleitung eine HD-Steroidtherapie mit 10mg/kg/Tag Prednison (Einmalgabe) über vier aufeinander folgende Tage denkbar. Anschließend sollte mit 1mg/kg/Tag bzw. niedriger weiter therapiert werden.

Begleitmedikation: Unter Steroidtherapie sollte immer eine PCP-Prophylaxe erfolgen, bei Dosen > 0,5mg/kg/Tag sollte eine antimykotische Prophylaxe erwogen werden. Zusätzlich sollte eine VZV-Prophylaxe mit Aciclovir erwogen werden. Weiterhin ist eine Osteoporoseprophylaxe mit Calcium (1 – 1,5g/Tag) und Vitamin D (mindestens 1000IE/Tag) erforderlich. Bei nachgewiesener Osteoporose (T Score < -2,5) ist ein Einsatz von Bisphosphonaten indiziert.

Monitoring: Unter Steroid-Therapie sollte regelmäßig eine Kontrolle des Blutzuckers, der Blutfette (Triglyceride, LDL und HDL-Cholesterin) sowie des Blutdrucks erfolgen. Unter laufender Steroidtherapie sollte einmal pro Jahr eine Knochendichtemessung erfolgen.

Cyclosporin /Tacrolimus:

Falls in der Erstlinientherapie kein Calcineurin-Inhibitor (CNI) eingesetzt wurde, oder die GVHD Calcineurin-Inhibitor sensibel ist (Aufreten nach Ende CNI, Rezidiv der Symptome der cGVHD nach Ende CNI) sollte der Einsatz von CNI's erwogen werden. Ein Vorteil für einen der beiden CNI's (Tacrolimus oder Cyclosporin) ist nicht belegt, wobei sich die Nebenwirkungen minimal unterscheiden. Während Tacrolimus im Gegensatz zu Cyclosporin nicht zu einer Hypertrichose führt und seltener mit neurologischen Nebenwirkungen assoziiert ist (Polyneuropathie), hat Tacrolimus den Nachteil, die prodiabetogene Wirkung von Steroiden deutlich zu verstärken. Zusätzlich sind CNI bei anamnestischer Mikroangiopathie kontraindiziert und sollten bei renaler Insuffizienz nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Zu beachten sind zahlreiche Interaktionen, so dass bei dem Wechsel einer interagierenden Begleitmedikation immer Spiegelkontrollen erfolgen sollten (z.B. Wechsel von Azolen).

Dosierung: Cyclosporin (z.B. Sandimmun) sollte 2 x tgl mit einer initialen Dosis von 2x1,5mg/kg p.o. gegeben werden. Die weitere Dosierung erfolgt unter Kontrolle des Plasma-Talspiegels, wobei Spiegel zwischen 125 - 200ng/ml angestrebt werden sollten. Tacrolimus (z.B. Prograf) sollte initial mit einer Dosis von 2x 0.03mg/kg/Tag p.o. dosiert werden. Die weitere Dosierung erfolgt nach Plasma-Talspiegel, wobei Spiegel zwischen 4 und 10 ng/ml angestrebt werden sollten. Zu beachten ist, dass bei Kindern unter 6 Jahren auf Grund einer höheren Clearance deutlich höhere Dosen Tacrolimus eingesetzt werden müssen. Eine renale Insuffizienz erfordert eine Dosisreduktion.

Begleitmedikation: Neben den Infektionsprophylaxen ist häufig eine Magnesium-Substitution notwendig. Zusätzlich erfordert die unter CNI häufig auftretende arterielle Hypertonie den Einsatz von Antihypertensiva

Monitoring: Neben regelmäßigen Spiegelkontrollen (siehe oben) ist eine Kontrolle von Creatinin, Kalium und Magnesium sowie des Urinstatus (Proteinurie) notwendig.

Darüber hinaus ist auch unter CNI Therapie eine Kontrolle von Triglyceriden und HDL und LDL-Cholesterin notwendig. Zusätzlich sind regelmäßige Blutdruck-Kontrollen notwendig.

Extrakorporale Photopherese

In den vergangenen Jahren wurde eine zunehmend größere Anzahl an Patienten mit cGVHD mit extrakorporale Photopherese (ECP) behandelt. Diese ist eine bei der cGVHD sehr wirksame Therapieoption, welche nicht zu einer erhöhten Infektionsmorbidity bzw. –mortality führt. Zusätzlich ist die ECP mit einem steroideinsparenden Effekt assoziiert. Organe mit dem besten Ansprechraten sind Hautmanifestationen gefolgt von Manifestationen der Mundschleimhaut und der Augen. Prinzipiell ist in vielen klinischen Studien für jede Organmanifestation ein Ansprechen dokumentiert. Sogar cGVHD Patienten mit tiefer unverschieblicher Sklerose der Haut sprechen auf ECP an, benötigen diese Therapie jedoch über lange Zeiträume bis zur dokumentierten Remission. Die ECP wurde auch zur Therapie der steroid-refraktären cGVHD bei Kindern und Jugendlichen erfolgreich durchgeführt und die hohen Ansprechraten bei Haut-, Leber- und Mundschleimhautmanifestationen entsprechen denen der Erwachsenen. Nachteile der ECP sind die Notwendigkeit eines großvolumigen venösen Zugangs, was bei Patienten mit schlechten Venenverhältnissen einen zentralvenösen Katheter mit den assoziierten Risiken einer Infektion und/oder Thrombose erfordert. Zu beachten ist, dass die ECP Minimal-Werte an Hämoglobin (Hämatocrit > 30) und Thrombozyten (> 20 G/l) benötigt. Zusätzlich ist ein UV Schutz an den Therapietagen incl. UV-Schutzbrille notwendig. Aufgrund der ausgezeichneten Verträglichkeit und des guten Sicherheitsprofils kann die ECP in bestimmten klinischen Situationen als Therapie der ersten Wahl der steroid-refraktären cGVHD angesehen werden.

Dosierung: Es gibt eine Vielzahl an Therapieschemata, wobei sich bisher keines als den anderen als überlegen erwiesen hat. Am häufigsten wird die ECP in der Therapie der cGVHD initial alle 2 Wochen an 2 aufeinander folgenden Tagen (1 Zyklus) durchgeführt. Bei Erreichen einer Remission kann das Intervall (nach frühestens 8 Wochen) auf eine drei- später vierwöchentliche Applikation einer Doppelsitzung verlängert werden.

Begleitmedikation: Alle Patienten sollten wie bei cGVHD üblich anti-infektiöse Prophylaxen erhalten. Ansonsten ist keine spezifische Begleitmedikation erforderlich.

Erfolgt die ECP über einen ZVK, sollte dieser regelmäßig in den therapiefreien Intervallen gespült werden und entsprechend steril gehandhabt werden.

Monitoring: Die ECP erfordert kein spezifisches Monitoring. Allerdings sollte vor jeder ECP-Sitzung ein kleines Blutbild sowie eine Gerinnungskontrolle erfolgen. Zusätzlich ist bei einer lang dauernden ECP Therapie eine Kontrolle des Ferritins empfehlenswert, da es über die Zellseparation zu einem kumulativ signifikanten Blutverlust kommen kann.

mTOR Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus)

mTOR-Inhibitoren sind eine wichtige Therapieoption bei der Zweitlinientherapie der cVHD. Die Ergebnisse klinischer Studien zeigen für praktisch alle Organe ein Ansprechen, wobei die besten Ergebnisse bei mukokutaner GVHD dokumentiert wurden. Auf Grund der überlappenden Gefäßtoxizität sollte eine Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren nur unter engmaschiger Kontrolle von paraklinischen Zeichen einer Mikroangiopathie (LDH, Hb, Thrombozyten, Fragmentozyten) und nur unter kritischer Indikationsstellung erfolgen. Neben dem erhöhten Risiko für eine Mikroangiopathie führt die Therapie mit mTOR-Inhibitoren häufig zu einer Hypertriglycerinämie und Hypercholesterinämie, welche den Einsatz von Lipidsenkern erfordert (z.B. Fluvastatin, andere Statine sind wegen dem Risiko für Interaktion kontraindiziert). Zusätzlich sind mTOR-Inhibitoren mit einem myelosuppressiven Effekt assoziiert, weshalb Zytopenien eine relative Kontraindikation darstellen. Gleiches gilt für offene Ulzera bzw. operative Eingriffe, da mTOR-Inhibitoren die Wundheilung beeinträchtigen. Eine Kombination mit anderen myelosuppressiven Immunsuppressiva (Thorakoabdominale Bestrahlung) sollte ebenfalls vermieden werden. Ein Vorteil für einen der beiden mTOR-Inhibitoren ist bisher nicht nachgewiesen. Der wesentlichste Unterschied besteht in der längeren Halbwertszeit von Sirolimus im Vergleich zu Everolimus, was die Steuerbarkeit von Sirolimus etwas erschwert.

Dosierung: Im Gegensatz zu den Empfehlungen bei der Organtransplantation sollte wegen der langen Halbwertszeit auf eine initiale loading dose verzichtet werden. Die initiale Dosis ist bei einem Normalgewichtigen Erwachsenen für Sirolimus und Everolimus 0,25-0,5mg/Tag. Die anschließende Dosierung erfolgt nach Spiegel, wo-

bei für Sirolimus und Everolimus Spiegel zwischen 4 und 8 ng/ml angestrebt werden sollten. Da der Abbau von mTOR-Inhibitoren mit Azolen interagiert, sollte eine Kombination insbesondere mit Voriconazol vermieden werden oder eine Dosisreduktion auf 10% - 20% der initialen Dosis erfolgen (z.B.: 0,1mg/Tag). Dosisänderungen sollten nur langsam erfolgen, um Überdosierungen mit konsekutiver Toxizität zu vermeiden.

Begleitmedikation: Alle Patienten sollten wie bei cGVHD üblich anti-infektiöse Prophylaxen erhalten. Die häufig auftretende Hypercholesterinämie erfordert nicht selten den Einsatz von Statinen, wobei Fluvastatin wegen des fehlenden Risikos für Interaktionen bevorzugt werden sollte.

Monitoring: Unter mTOR-Inhibitoren ist initial (während der ersten 4 Wochen) eine wöchentliche Kontrolle des Tal-Spiegels (4-8ng/ml) notwendig. Spiegelkontrollen sind weiterhin insbesondere bei Wechsel einer interagierenden Begleitmedikation notwendig. Auf Grund von potentiellen Nebenwirkungen ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes (Zytopenien / Mikroangiopathie / Fragmentozyten), der LDH (Mikroangiopathie, insbesondere bei Kombination mit CNI), von Cholesterin und Triglyceriden (Hyperlipidämie) und bei Kombination mit CNI Creatinin (Nephrotoxizität) erforderlich.

Mycophenolate (Cellcept / Myfortic)

Mycophenolate werden regelmäßig bei der Zweitlinientherapie der cGVHD eingesetzt, wobei diese vor allem mit einem steroideinsparenden Effekt assoziiert sind. Im Gegensatz zu CNI und mTOR-Inhibitoren sind Mycophenolate nicht mit einer vaskulären Toxizität (Mikroangiopathie) oder renalen Toxizität assoziiert. Dagegen besteht unter Mycophenolaten ein erhöhtes Risiko für Infektionen, wobei virale Infektionen im Vordergrund stehen, weshalb ein regelmäßiges CMV/EBV-Screening von Risikopatienten notwendig ist. Weitere Nebenwirkungen sind Zytopenien sowie gastrointestinale Nebenwirkungen mit Übelkeit und Diarrhoen, wobei bei Biopsien des GI-Trakts zu beachten ist, dass sich histologisch die Toxizität von Mycophenolaten kaum von einer akuten GVHD abgrenzen lässt. Ein Vorteil für eines der beiden Mycophenolate ist bisher nicht nachweisbar. Die überwiegende Zahl der Publikationen bezieht sich auf Mycophenolat-Mofetil.

Dosierung: Die Dosierung von Cellcept ist bei einem Normalgewichtigen Erwachsenen 2g/Tag (verteilt auf 2-4 Einzeldosen), die für Myfortic 2x720mg/ Tag. Bei einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen ist eine einschleichende Dosierung über eine Woche zu erwägen. Bei Zytopenien und gastrointestinalen Nebenwirkungen ist eine Dosisreduktion zu erwägen.

Begleitmedikation: Auf Grund des erhöhten Risikos für virale Infektionen ist eine Infektionsprophylaxe incl. Aciclovir und PCP unerlässlich. Zusätzlich sollte eine antimykotische Prophylaxe, welche Schimmelpilzinfektionen einschließt, erwogen werden.

Monitoring: Auf Grund des Risikos für virale Infektionen ist ein regelmäßiges Screening für CMV-Reaktivierungen bei seropositiven Patienten notwendig. Bei entsprechenden Symptomen sollte auch an HHV6- sowie EBV-Reaktivierungen gedacht werden und sollten diese mittels PCR ausgeschlossen werden. Zusätzlich wird ein regelmäßiges Screening des Aspergillus-Antigens empfohlen.

Retinoide:

Auf Grund ihrer Interaktion mit der Kollagensynthese wurden Retinoide bei der Therapie kutaner Manifestationen der cGVHD eingesetzt. Unter Etretinat wurde in einer Phase II Studie eine deutliche Rückbildung von Sklerosearealen beschrieben. Dabei sind jedoch Nebenwirkungen in Form einer Hautreizung (Erythem, Schuppung, Ulzerationen) sowie häufig eine Hyperlipidämie beobachtet. Zusätzlich wird nicht selten eine Erhöhung der Transaminasen beobachtet. Bei fertilen Patienten eine Teratogenität zu beachten die bis zu 2 Jahren nach Ende der Therapie relevant ist. Da Etretinat nicht mehr verfügbar ist, kann alternativ der Einsatz von Acitretin (Neotigason) oder Isotretinoin erwogen werden. Die Dosis sollte so gewählt werden, dass tolerable Hautnebenwirkungen nachweisbar sind, da die Wirkung mit kutanen Nebenwirkungen korreliert.

Dosierung: Die Tagesdosis von Isotretinoin ist 0.5 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen. Bei guter Verträglichkeit kann die Tagesdosis auf 1 mg / kg / Tag gesteigert werden. Die kumulative Dosis sollte auf 120 mg/kg begrenzt werden, was 6 – 8 Monate Therapie entspricht. Acitretin wird dagegen mit einer initialen Dosis von 2 x 10 mg begonnen. Bei guter Verträglichkeit kann die Dosis auf 3 x 10mg gesteigert werden.

Begleitmedikation: Retinoide sind kaum immunsuppressiv wirksam. Ihr Einsatz erfordert daher parallel eine wirksame Kontrolle der cGVHD mit einer entsprechenden Immunsuppression. Zusätzlich erfordert die Hauttoxizität eine entsprechende Hautpflege mit fettenden Cremes bzw. Salben.

Monitoring: Es wird eine regelmäßige Kontrolle der Blutfette und der Transaminasen empfohlen.

Azathioprin

Azathioprin wurde als eines der ersten Immunsuppressiva bei der Therapie der cGVHD eingesetzt. Bedingt durch signifikante Nebenwirkungen wird es praktisch nicht mehr verwendet, wobei in einer randomisierten Studie Azathioprin in Kombination mit Prednison zwar mit einer höheren Ansprechrate aber auch signifikant höheren Mortalität assoziiert war. Aus diesem Grund sollte Azathioprin bei der steroidrefraktären cGVHD nur mit extremer Zurückhaltung und engmaschiger Überwachung bezüglich Nebenwirkungen (cave Panzytopenie, Infektionsrisiko) eingesetzt werden. Eine Prädiktion von Nebenwirkungen ist auf Grund der fehlenden Validierung der Screening-Methoden (Messung Thiopurin-Methyl-Transferase Aktivität) bei kompletten hämatopoetischen Chimären nicht möglich. Zusätzlich wurde Azathioprin in der Vergangenheit mit einem erhöhten Risiko für kutane und orale Malignome assoziiert.

Dosierung: Es sollte eine einschleichende Dosierung beginnend mit 25mg/Tag gewählt werden. Bei guter Verträglichkeit kann die Dosis auf 50mg gesteigert werden. Auf Grund der Interaktion mit Allopurinol sollte diese Kombination dringend vermieden werden. Zusätzlich wurde eine verstärkte Toxizität in Kombination mit Cotrim und ACE-Hemmern beobachtet,

Begleitmedikation: Auf Grund des erhöhten Infektionsrisikos ist eine intensive Infektionsprophylaxe incl. eine prophylaktischen Antimykose dringend empfehlenswert.

Monitoring: Die myelosuppressive Wirkung erfordert eine engmaschige Blutbildkontrolle. Zusätzlich ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte sowie ein engmaschiges Infektionsmonitoring (Aspergillus Antigen, CMV-Screening) notwendig.

Thalidomid:

Thalidomid wird seit Ende der 80iger Jahre in der Therapie der cGVHD eingesetzt. Obwohl Thalidomid vor allem bei der oralen und hepatischen cGVHD eine Wirksamkeit aufweist und nicht zu einer Erhöhung der Infektionsmorbidity und –mortality beiträgt, ist der Einsatz mit signifikanten Nebenwirkungen assoziiert, die einen Einsatz nur in Ausnahmefällen (z.B. steroidrefraktäre cGVHD und gleichzeitiges Rezidiv eines multiplen Myeloms) rechtfertigen. Bei den Nebenwirkungen stehen teilweise irreversible sensorische Polyneuropathien im Vordergrund. Zusätzlich verursacht Thalidomid neben einer Sedierung regelmäßig Obstipation und nicht selten Thrombozytopenien und Leukozytopenien. Darüber hinaus macht die prothrombotische Wirkung eine prophylaktische Antikoagulation notwendig. Die höchste Ansprechrate wurde bisher bei Kindern beobachtet.

Dosierung: Auf Grund der Nebenwirkungen ist eine einschleichende Dosierung notwendig. Es sollte bei Erwachsenen mit einer Dosis von 100mg abends begonnen werden, die bei guter Verträglichkeit auf 200mg abends gesteigert werden sollte. Wird auch diese Dosis gut toleriert, kann früh und mittags zusätzlich 100mg gegeben werden. Falls auch dies gut toleriert kann schrittweise die Dosis auf eine Maximaldosis von 4 x 200mg gesteigert werden. In der Regel werden aber nicht mehr als 200mg/Tag toleriert.

Begleitmedikation: Es ist eine obligate prophylaktische Antikoagulation mit einem niedermolekularem Heparin notwendig.

Monitoring: Ein spezifisches Monitoring ist nicht notwendig. Allerdings sollten die Patienten engmaschig nach Symptomen einer Polyneuropathie sowie Obstipation befragt werden. Zusätzlich werden regelmäßige Kontrollen des Blutbildes (cave Thrombozytopenie, Leukozytopenie) empfohlen.

Polyklonale Antikörper (ATG/ALG)

Aus Tieren stammende, polyklonale Antikörper, die sich gegen humane Lymphozyten richten, werden seit mehreren Jahrzehnten zur Prävention einer schweren akuten und chronischen GvHD nach allogener Blutstammzelltransplantation eingesetzt. Ferner belegen zahlreiche Berichte die Wirksamkeit dieser Antikörper bei der Behandlung der steroid-refraktären akuten GvHD. Mit Blick auf die chronische GvHD existiert

aktuell keine Evidenz für einen sicheren und effizienten Einsatz von ATG/ALG als Zweitlinien-Therapie.

Monoklonale Antikörper gegen T-Zellen (Basiliximab)

In der aktuellen Literatur findet sich für die beiden direkt gegen T Zellen gerichteten Antikörper Visilizumab und OKT3 kein Nachweis für deren klinische Wirksamkeit in der Behandlung der refraktären chronischen GvHD. Auch die bisherigen Daten über die beiden anti-IL2-Rezeptor Antikörper Basiliximab und Daclizumab rechtfertigen nicht eine Empfehlung zum Einsatz dieser beiden Substanzen bei der refraktären chronischen GvHD.

CD52-Antikörper Alemtuzumab (C4 III-3)

Alemtuzumab ist ein unkonjugierter, humanisierter, monoklonaler IgG1 Antikörper, der T-, B- und NK-Zellen depletiert und gleichzeitig auch Aktivität gegen dendritische Zellen besitzt. Zugelassen ist Alemtuzumab zur Behandlung der chronischen lymphatischen B-Zell-Leukämie und es ist ferner die Therapie der Wahl für die T-Zell Prolymphozyten-Leukämie.

Als Bestandteil von Konditionierungsregimen verringert Alemtuzumab (zuvor auch als Campath-1H bekannt) die Inzidenz der akuten und chronischen GvHD, allerdings möglicher weise auf Kosten eines erhöhten Rezidiv- wie auch Infektionsrisikos.

Zur Behandlung der chronischen GvHD wurde Alemtuzumab bisher nur sehr wenig eingesetzt. Ruiz-Arguelles et al. berichteten über einen Patienten mit chronischer GvHD in Form einer schweren ulzerösen Kolitis, welche 7 Monate nach Beginn einer Therapie mit Alemtuzumab ausheilte. Alemtuzumab wurde in diesem Falle zu Beginn in einer Dosierung von 10 mg für 6 Tage appliziert, gefolgt von einer einmaligen monatlichen Gabe. Da verschiedene Arbeitsgruppen ein Ansprechen bei der Behandlung der akuten GvHD bereits bei deutlich geringeren Dosen des Antikörpers beobachteten, und die Infektionsmorbidity und –mortality mit der kumulativen Dosis von Alemtuzumab korreliert, sollte für die Behandlung der chronischen GvHD analog zur akuten GvHD eine Dosis von 3 bis 10 mg alle 14 Tage in Erwägung gezogen werden.

Im Gegensatz zur intravenösen Applikation, die eine Prämedikation erfordert, wird die subkutane Gabe deutlich besser toleriert.

Eine ausgeprägte Unterdrückung des Immunsystems, welche mit opportunistischen Infektionen wie z. B. CMV-, Adenovirus- und Toxoplasmose einhergeht, ist die wichtigste Nebenwirkung von Alemtuzumab. Daher sind ein intensives Monitoring bezüglich möglicher Infektionszeichen und eine entsprechende Infektionsprophylaxe zu empfehlen. Bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wurde ein schweres aplastisches Knochenmarkversagen beobachtet.

Zusammengefasst bedarf es weiterer Studien, um die Effektivität und Sicherheit von Alemtuzumab in der Behandlung der chronischen GvHD abschätzen zu können.

Dosierung: Bisher existieren keine Daten, die eine spezifische Dosierungsempfehlung erlauben. In Analogie zur akuten GVHD sollte eine Dosierung von 3 – 10mg 1 x / Woche erwogen werden, wobei die subkutane Applikation besser vertragen wird.

Begleitmedikation: Alle Patienten sollten die bei cGVHD üblich anti-infektiöse Prophylaxen incl. eine Prophylaxe gegen Schimmelpilze erhalten. Während der Applikation von Campath sollte die geringstmögliche Dosis von Steroiden appliziert werden.

Monitoring: Ein engmaschiges Monitoring bezüglich CMV sowie HHV6 und Adenoviren wird empfohlen.

Rituximab (C-2 II)

Basierend auf den jüngeren Erkenntnissen über die Beteiligung von B-Zellen an der Pathogenese der chronischen GvHD sind in den vergangenen Jahren therapeutische Ansätze unternommen worden, die sich spezifisch gegen B-Zellen richten.

Rituximab ist ein chimärer murin-humaner, monoklonaler IgG1kappa anti-CD20 Antikörper, der bereits erfolgreich zur Behandlung zahlreicher B-Zell Neoplasien und auch von Autoimmunerkrankungen eingesetzt wird. Rituximab bindet an den extrazellulären Anteil des CD20 Moleküls und induziert hierdurch sowohl Apoptose als auch eine zellulär- und komplement-vermittelte Abtötung von normalen und neoplastischen B-Zellen.

Als erstes berichteten Ratanatharathorn et al. über einen Patienten mit schwerer chronischer GvHD einhergehend mit einer Immunthrombozytopenie, welche nach

der Gabe von $4 \times 375 \text{ mg/m}^2$ Rituximab vollständig verschwand. Im Anschluss hieran erschienen mehrere Fallberichte, die ein Ansprechen auf Rituximab bei Patienten mit chronischer GvHD und hiermit assoziierten Immunphänomenen wie Myasthenia gravis, bullösem Pemphigoid oder autoimmunhämolytischer Anämie beschrieben.

Zwei kleiner Studien mit jeweils 8 bzw. 6 Patienten aus den Jahren 2003 und 2004 berichteten von organspezifischen Ansprechraten von 50 bzw. 80%, insbesondere bei Patienten mit Beteiligung der Haut. In einer ersten prospektiven Phase I-II Studie beobachteten Cutler et al. bei 21 Patienten, die insgesamt 38 Zyklen Rituximab (375 mg/m^2) erhielten, ein objektives Ansprechen, das eine signifikante Reduktion der Steroiddosis ermöglichte, bei 70% der Patienten. Bei zwei Patienten (10%) mit klinisch betrachtet kompletten Ansprechen konnte jegliche weitere immunsuppressive Therapie abgesetzt werden. Hierbei wiesen Patienten mit kutaner oder muskuloskelettaler Manifestation der chronischen GvHD die größte Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf Rituximab auf. Im Verlauf der Studie sanken die Antikörpertiter gegen auf dem Y-Chromosom kodierte HLA-Minorantigene, wohingegen die Antikörpertiter gegen EBV und Tetanus konstant blieben. Die häufigsten Nebenwirkungen waren milde Infusionsreaktionen sowie insgesamt 9 CTC Grad III-IV Ereignisse, die hauptsächlich Infektionen beinhalteten.

In der Folgezeit sind zahlreiche retrospektive Studien mit zusammengefasst über 100 Patienten veröffentlicht worden, die alle von einer guten Verträglichkeit und einer Ansprechrate zwischen 50 – 80% berichten. In den meisten Fällen haben die Untersucher eine Dosis von 375 mg/m^2 einmal pro Woche für insgesamt 4 – 8 Infusionen eingesetzt.

Im Gegensatz hierzu haben Bonin et al. eine deutlich geringe Dosis von 50 mg/m^2 pro Woche für 4 Wochen bei 11 Patienten mit steroid-refraktärer chronischer GvHD und 2 Patienten mit Autoimmunerkrankungen nach allogener Transplantation (Glomerulonephritis und Immunthrombozytopenie) zum Einsatz gebracht und hiermit eine vergleichbare Ansprechrate von 69% erzielt. Drei Patienten (23%) erreichten sogar eine komplette Remission.

Schlussfolgernd aus den veröffentlichten Daten bezüglich Wirksamkeit und Toxizität kann Rituximab als sinnvolle Option für die Second-line Therapie der chronischen GvHD, insbesondere für Patienten mit sklerodermiformen, lichenoiden Hautveränderungen sowie mit Autoantikörper-vermittelten Zytopenien empfohlen werden. Die

optimal wirksame Dosis ist weiterhin Inhalt zahlreicher Diskussionen und sollte daher in prospektiven Studien weiter untersucht werden.

Dosierung: Bisher existieren keine Daten, die eine spezifische Dosierungsempfehlung erlauben. Die meisten Studien applizierten 4x375mg/m² jeweils 1 x wöchentlich für 4 Wochen. Eine alternative Dosierung besteht in 50mg/m² jeweils 1 x wöchentlich für 4 Wochen, wobei in der Cutler Publikation in Blood eine Effektivität eines zweiten Kurses Rituximab beschrieben wurde, weshalb nach Versagen von 50mg/m² ein Therapieversuch mit 4x375mg/m² gerechtfertigt ist.

Begleitmedikation: Alle Patienten sollten die bei cGVHD üblich anti-infektiöse Prophylaxen incl. eine Prophylaxe gegen Schimmelpilze erhalten. Das Risiko für opportunistische Erkrankungen ist nach Rituximab deutlich erhöht.

Monitoring: Ein engmaschiges Monitoring bezüglich CMV wird empfohlen.

Alefacept (C-4 III-3)

Alefacept ist ein dimäres anti-CD2/LFA-3 Fusionsprotein, das bisher für die Behandlung der Psoriasis verwendet wurde, und außerdem zur Therapie der akuten und chronischen GvHD eingesetzt wurde. Shapira et al. berichteten über 12 Patienten mit chronischer GvHD, die bereits mindestens auf zwei Behandlungsformen nicht angesprochen hatten. Diese erhielten Alefacept 30 mg einmal pro Woche im Median für 8 Wochen (range: 1-25 Wochen). Neun von 11 beurteilbaren Patienten zeigten ein Ansprechen in irgendeiner Form: 3 ein merkliches Ansprechen, zwei ein moderates und 4 ein minimales. Sechs der Patienten verstarben infolge eines Progresses der GvHD und hiermit assoziierten Infektionen. Es bedarf definitiv weiterer Studien, bevor Alefacept als sicher für die Zweitlinientherapie der chronischen GvHD empfohlen werden kann.

Etanercept (C-4 III-3) und Infliximab (C-4 III-3)

Die aktuell verfügbaren Daten bezüglich des Einsatzes von Infliximab und Etanercept beschränken sich auf <10 Patienten hinsichtlich Infliximab und <20 Patienten hinsichtlich Etanercept. Infliximab ist ein chimärer, monoklonaler humaner anti-TNF- α -IgG1k Antikörper, der mit hoher Affinität sowohl die lösliche Form als auch die trans-

membranäre Form von TNF- α bindet und hierdurch dessen Interaktion mit den zellulären Rezeptoren verhindert sowie auch die Lyse von Zellen induziert, welche TNF- α produzieren. Etanercept ist ein Fusionsprotein, das aus zwei identischen Ketten des TNF-Rezeptor p75 Monomeren und dem Fc-Teil des humanen IgG1 besteht. Im Gegensatz zu Infliximab eliminiert Etanercept nicht TNF-positive Zellen via Antikörpervermittelte Zytotoxizität und induziert auch in Monozyten keine Apoptose. Wie auf den Einsatz von Infliximab zutreffend bedingt die Elimination von TNF-positiven Zellen eine erhöhte Rate von Infektionsassoziiierter Mortalität.

Busca et al. berichteten über insgesamt 8 Patienten mit chronischer GvHD, die mit je 25 mg Etanercept s.c. zweimal pro Woche für 4 Wochen und dann je 25 mg einmal pro Woche für weitere vier Wochen behandelt wurden. Insgesamt betrachtet sprachen 5 der 8 Patienten (52%) auf diese Therapie an (CR: n = 1, PR: n = 4), inklusive zweier Patienten mit gastrointestinaler Manifestation.

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit denen von Chiang et al., die 10 Patienten mit steroid-abhängiger GvHD mit dem gleichen Therapieschema behandelten. Sieben der 8 Patienten, die die 8-wöchige Behandlung vollständig erhielten, zeigten eine Verbesserung der chronischen GvHD ohne schwerwiegende Nebenwirkungen.

Auch wenn Etanercept hinsichtlich seiner Wirksamkeit bei der chronischen GvHD weiter untersucht werden sollte, so könnte es dennoch bei ausgewählten Patienten mit gastrointestinaler oder kutaner Beteiligung der steroid-refraktären chronischen GvHD von Nutzen sein.

Dosierung: Etanercept wird bei Kindern mit 0,4mg Etanercept/kg KG (bis max. 25mg) 2-mal wöchentl. s.c. im Abst. von 3-4 Tagen dosiert. Erwachsene erhalten 25mg 2 x wöchentlich.

Begleitmedikation: Alle Patienten sollten die bei cGVHD üblich anti-infektiöse Prophylaxen incl. eine Prophylaxe gegen Schimmelpilze erhalten. Das Risiko für oportunistische Erkrankungen ist nach Enbrel deutlich erhöht.

Monitoring: Ein engmaschiges Monitoring bezüglich CMV wird empfohlen.

Imatinib

Imatinib ist eine relativ neue und deshalb noch nicht fest etablierte Therapieoption bei der Zweitlinientherapie der chronischen GVHD. Sie beruht auf der anti-fibrotischen Wirkung einer kombinierten Hemmung der PDGFR- und TGF β -Signaltransduktion. Die Ergebnisse klinischer Studien zeigen für praktisch alle Organe ein mögliches Ansprechen (sogar beim Sicca-Syndrom), wobei die besten Ergebnisse bei sklerodermiformer Haut-GVHD dokumentiert wurden. Dagegen hat sich die Hoffnung auf eine Wirksamkeit bei der Bronchiolitis obliterans nur bei milder Ausprägung im Frühstadium bestätigt. Auf Grund seiner Nebenwirkungen (vor allem Nausea/Emesis, aber auch Ödembildung) wurde Imatinib von etwa 15 bis 25% der Patienten nicht vertragen; die Nebenwirkungen waren nach Absetzen reversibel. Prinzipiell ist unter Imatinib auch eine Hämatotoxizität möglich, so daß Zytopenien eine relative Kontraindikation darstellen bzw. eine Kombination mit anderen myelosuppressiven Medikamenten vermieden werden sollte. Von anderen Multikinase-Inhibitoren (Dasatinib, Nilotinib, etc.) mit möglicherweise stärkerer PDGFR- und TGF β -Inhibition wurden bisher keine Erfahrungen bei der cGvHD-Behandlung berichtet.

Dosierung: Wegen der möglicherweise schlechten Verträglichkeit sollte eine einschleichende Dosierung gewählt werden, beginnend mit 100 mg täglich, mit dem Ziel einer sukzessiven Steigerung (ggf. über Monate) auf 400 mg täglich. Da eine partielle bzw. komplette Remission fibrotischer cGvHD-Manifestationen unter Imatinib ggf. erst nach langer Anwendung eintreten kann, wird empfohlen, die Patienten zu einer Therapie über mindestens sechs Monate zu motivieren. Die Kombination von Imatinib mit CYP3A4-Induktoren (z.B. Dexamethason, Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut, etc.) sollte vermieden werden.

Comedikation: Die häufig auftretende Übelkeit erfordert nicht selten den Einsatz von Antiemetica.

Monitoring: Auf Grund der potentiellen Nebenwirkungen ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes sowie der Nieren- und Leberwerte erforderlich.

Pentostatin

Pentostatin (Deoxycoformicin; Nipent[®]) ist ein Nukleosidanalogen, welches zu einer irreversiblen Hemmung der Adenosindesaminase führt. Dies Enzym wird für die Pu-

rinsynthese in Lymphozyten benötigt. Nach der erfolgreichen Einführung von Pentostatin in die Therapie der therapierefraktären akuten GvHD wurde die Substanz für den Einsatz bei steroidrefraktärer chronischer GvHD im Erwachsenen- und Kindesalter evaluiert. Ansprechraten >50% wurden beschrieben. Als vorteilhaft wurde ferner die geringe Myelotoxizität der Substanz erkannt. Die besten Ergebnisse wurden bei Kindern mit sklerodermoider cGVHD beschrieben. Die relevanteste Nebenwirkung sind Zytopenien gefolgt von infektiösen Komplikationen.

Dosierung: Pentostatin soll in einer Dosierung von 4 mg/m² alle 14 Tage über einen Zeitraum von 3 Monaten verabreicht werden. Bei einer Serum-Kreatininclearance <50 mL/min/1.73 m² sollte die Dosierung um 50% reduziert werden; bei einer Clearance <30 mL/min/1.73 m² ist die Therapie zu unterbrechen. Im Falle von Grad-III-Hämatotoxizität ist eine Dosisreduktion um 25% indiziert. Bei Auftreten von Neutropenie, Thrombozytopenie <20 x 10⁹/L, oder Fieber ist eine 50%-ige Dosisreduktion vorzunehmen. Rezidivierende Infektionen in der Vorgeschichte und eine pulmonale Manifestation der chronischen GvHD sind Kontraindikationen. Zusätzlich sollte eine adäquate Knochenmarkfunktion vorliegen.

Monitoring: Periphere Blutwerte und Nierenfunktionsparameter müssen vor jeder erneuten Gabe kontrolliert werden. Auf das Auftreten von Infektionen ist zu achten. Zusätzlich wird ein regelmäßiges Infektionsmonitoring empfohlen.

Comedikation: Eine Antiemese mit einem 5-HT₃-Antagonisten wird am Tag der Chemotherapie empfohlen. Zusätzlich sollte eine adäquate Infektionsprophylaxe erfolgen.

Methotrexat (MTX)

Aufgrund der anti-inflammatorischen und antiproliferativen Eigenschaften der Substanz ist Methotrexat (MTX) in der Therapie zahlreicher Autoimmunkrankheiten, beispielsweise der rheumatoiden Arthritis, fest etabliert. Auch bei steroidrefraktärer oder schwerer chronischer GvHD wurde die MTX in niedriger Dosierung mit Ansprechraten >50% oder sogar >70% erfolgreich eingesetzt; die Toleranz war gut. Die höchsten Ansprechraten werden bei steroidabhängiger mukokutaner GVHD beobachtet.

Dosierung: Es wird eine Dosierung zwischen 5 – 10mg/m² einmal wöchentlich empfohlen. In der Regel ist eine orale Gabe möglich. Im Falle einer Darm-GvHD ist die

intravenöse Verabreichung vorzuziehen. Bei einer Leukozytopenie $<2 \times 10^9/L$ oder Thrombozytopenie $<50 \times 10^9/L$ sollte die Gabe auf 5 mg/m^2 beschränkt werden. Bei Niereninsuffizienz ist eine Dosisreduktion empfehlenswert. Bei Vorliegen von Pleuraergüssen oder Ascites ist MTX kontraindiziert, Eine Serum-Kreatininclearance $<50 \text{ mL/min}$ stellt ebenfalls eine Kontraindikation dar. Vorsicht ist bei rezidivierenden Infektionen in der Vorgeschichte oder bei Panzytopenie geboten. Aufgrund des hepatotoxischen Profils wird eine Leber-GvHD mit Erhöhung der Transaminasen als Kontraindikation eingestuft.

Monitoring: Periphere Blutwerte, Nierenfunktion, sowie Transaminasen sollten überwacht werden.

Begleitmedikation: Eine Folat-Substitution ist empfehlenswert.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid aus der Gruppe der alkylierenden Substanzen (Endoxan®) ist Bestandteil zahlreicher Konditionierungsregimes, da es sowohl ein immunsuppressives als auch ein zytotoxisches Potential hat. Auch bei zahlreichen Autoimmunkrankheiten wie BOOP oder Lupus-Nephritis wird die Substanz erfolgreich eingesetzt. Hinsichtlich eines Einsatzes bei akuter und chronischer GvHD wurden bislang erst wenige Berichte zu kleinen Patientenzahlen veröffentlicht, wobei gute Erfolge mit einer intensivierten Stosstherapie (1.000 mg/m^2) berichtet wurden. Eine weitere Evaluation von Cyclophosphamid bei chronischer GvHD erscheint daher gerechtfertigt. Bei akuter GvHD zeichneten sich hohe Ansprechraten bei Mundschleimhaut-, Haut- und Leber-GvHD ab, jedoch kein Erfolg bei akuter Darm-GvHD; dies sollte bei einem Einsatz bei chronischer GvHD beachtet werden.

Dosierung: Im Rahmen einer intensivierten Stosstherapie wurde Cyclophosphamid einmalig in einer Dosierung von 1.000 mg/m^2 Körperoberfläche i.v. verabreicht. Alternativ wurde bei Skleroderma-assoziiierter GvHD der Lunge die tägliche orale Verabreichung von $\leq 2 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht über einen Zeitraum bis zu einem Jahr beschrieben. Eigene Erfahrungen liegen für die tägliche orale Gabe von 50 mg/d vor, die abgesehen von einer milden hämatopoetischen Toxizität geht toleriert wird-

Komedikation: Eine Komedikation with Mesna (Uromitexan®) ist bei der intensivierten Stosstherapie zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis obligat.

Monitoring: Aufgrund des kardiotoxischen Potentials von Cyclophosphamid sind eine zielgerichtete Anamnese sowie eine Echokardiographie vor Beginn einer intensivierten Stosstherapie indiziert. Bei Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung vorzunehmen. Periphere Blutwerte, Transaminasen, alkalische Phosphatase, und Nierenfunktionsparameter sind zu überwachen.

Clofazimin

Clofazimin (Lampren®) wird zur Therapie von Lepra und *Mycobacterium avium* eingesetzt. Die Substanz wird aufgrund ihres anti-inflammatorischen Potentials auch bei kutanen Autoimmunkrankheiten, z.B. kutanem Lupus erythematodes, verabreicht. Bei mit chronischer GvHD wurden unter Therapie mit Clofazimin Remissionen bei >50% der Patienten erzielt; es liegen jedoch nur wenige Studien zum Einsatz bei chronischer GvHD vor. Das Toxizitätsprofil der Substanz ist moderat; neben gastrointestinaler Nebenwirkungen wurde eine kosmetisch störende bräunliche Hyperpigmentierung der Haut beschrieben.

Dosierung: Die Substanz wurde in den ersten 3 Monaten in einer Dosierung von 300 mg täglich p.o. eingesetzt. Anschließend wurde die Dosis auf 100 mg täglich reduziert und über bis zu über 2 Jahre verabreicht.

Monitoring: In Einzelfällen kommt es zur Entwicklung einer Methämoglobinämie unter der Therapie mit Clofazimin. Klinische Symptome einer Methämoglobinämie sind Kopfschmerz, Müdigkeit, Dyspnoe, und Vigilanzstörungen. Ab einer Methämoglobinkonzentration von >10% des Gesamthämoglobins entwickelt sich eine Hypoxämie und Zyanose. Die Therapie dieser schweren Komplikation erfolgt durch Methylenblau oder Toluidinblau sowie Ascorbinsäure.

Thorakoabdominale Bestrahlung

Die thorakoabdominale Bestrahlung mit 1 Gy in einer Sitzung (Total nodale Bestrahlung) wurde initial von Robin und Kollegen beschrieben und ist eine hochwirksame und relativ nebenwirkungsarme Therapie der cGVHD-assoziierten Fasciitis sowie therapierefraktären kutanen cGVHD. Die Effektivität bei viszerale Manifestationen (Leber / Darm) ist nach bisherigen Erfahrungen eher limitiert. Nebenwirkung der Therapie ist eine temporäre Panzytopenie mit einem Nadir ca. 14 Tage nach Behand-

lung. Auf Grund dieser Nebenwirkung sollte diese Therapie nur bei ausreichend gut regenerierter Hämatopoese eingesetzt werden. Zusätzlich sollte eine Kombination mit anderen myelosuppressiven Medikamenten (mTOR-Inhibitoren, Pentostatin, MTX) vermieden werden. Nach der Behandlung sollte bei Remission der cGVHD eine schrittweise Reduktion der Immunsuppression erfolgen. Eine sofortige Reduktion der Immunsuppression führt nicht selten zu einer Zunahme der Symptome.

Dosierung: Eine einmalige Bestrahlung aller Lymphknotenstationen incl. des Abdomens mit 1 Gy

Begleitmedikation: Unter Bestrahlung ist eine antiemetische Prophylaxe notwendig. Alle Patienten sollten wie bei cGVHD üblich anti-infektiöse Prophylaxen erhalten.

Monitoring: Im Anschluss an die Bestrahlung sind in den ersten 4 Wochen wöchentliche Blutbildkontrollen notwendig. Bei Erreichen von substitutionspflichtigen Blutwerten sollte das Monitoringintervall auf 2x wöchentlich erhöht werden.