

Erstlinientherapie

- Eine milde cGVHD sollte mit topischen Immunsuppressiva (topische Steroide, topische Calcineurin-Inhibitoren oder Phototherapie) behandelt werden. Ist dies nicht möglich, wird eine Therapie mit einem Corticosteroid (Prednison oder Methylprednisolon) mit einer initialen Dosis von 0,5 mg - 1 mg/kg Körpergewicht/Tag allein empfohlen.
- Im Falle einer moderaten oder schweren cGVHD (mehr als 2 Organe befallen oder klinisch signifikanter Befall) sollte eine systemische Therapie mit Prednison oder Methylprednisolon (A I Empfehlung) mit einer initialen Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag erfolgen, wobei im Einzelfall auch niedrigere Dosen von 0,5 – 1 mg/kg eingesetzt werden können. Bei der klassischen chronischen GVHD sollten höhere Dosen als 1mg/kg Prednison (Methylprednisolon) pro Tag nicht eingesetzt werden. (Ausnahme HD-Prednison über maximal 4 Tage)
- Die Dosisreduktion des Corticosteroids sollte bei moderater oder schwerer chronischer GVHD frühestens nach 2 Wochen erfolgen. Anschließend sollte bei Remission der GVHD innerhalb von 6 - 8 Wochen die Dosierung entweder schrittweise auf eine umtägige Gabe von 1 mg/kg/Tag umgestellt werden oder alternativ eine schrittweise Dosisreduktion auf 0,5 mg/kg/Tag erfolgen. Die weitere Dosisreduktion sollte um 10% bis maximal 20% pro Monat erfolgen.
- Eine Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor (CNI) (Cyclosporin oder Tacrolimus) sollte insbesondere bei schwerer cGVHD erwogen werden. Die Dosierung erfolgt unter Kontrolle von Creatinin sowie des Talspiegels (Blutplasma), wobei für Tacrolimus ein Talspiegel von 4 - 10 ng/ml und für Cyclosporin ein Talspiegel von 130 – 200 ng/ml angestrebt werden sollte. Bei anamnestischer Mikroangiopathie ist ein Einsatz von CNI kontraindiziert. Bei renaler Insuffizienz sollte die Indikation zur einer Therapie mit einem CNI sehr zurückhaltend gestellt werden. Der Vorteil von CNI liegt in einem Steroid sparenden Effekt. Der Nachteil liegt in einem leicht erhöhten Risiko für ein Rezidiv bei maligner Grunderkrankung.
- Alternativ zum einer Kombination von Corticosteroiden mit CNI kann eine Kombination von Corticosteroiden mit Mycophenolat-Mofetil (Cellcept) 4x500mg/Tag oder Mycophenol-Säure (Myfortic) 4x360mg/Tag erwogen wer-

den. Der Vorteil einer Kombination mit MMF liegt in einem potentiell steroid-sparenden Effekt und dem fehlenden Risiko für eine Mikroangiopathie, renale Toxizität sowie arterielle Hypertonie. Potentielle Nachteile eines Einsatz von MMF sind gastrointestinale Nebenwirkungen, ein erhöhtes Infektionsrisiko insbesondere für virale Infektionen sowie eine Blutbildungsbeeinträchtigung.

- Eine Kombination von drei Immunsuppressiva für die initiale Therapie der chronischen GVHD ist generell nicht empfehlenswert.
- Während der ersten 4 Wochen nach Beginn der Therapie sollte ein Progress der Symptome ausgeschlossen werden. Da die cGVHD häufig ein protrahiertes Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie aufweist, kann das Ansprechen nach frühestens 8 Wochen, beim Vorliegen einer tiefen Hautsklerose erst nach 3 - 6 Monaten beurteilt werden.
- Unter der Corticosteroid-Therapie sollte immer ein prophylaktischer Einsatz von Calcium (1 – 1,5g/Tag) und Vitamin D (1000IE/Tag) erfolgen. Zusätzlich sollte spätestens nach 3 Monaten bzw. absehbarem längeren Einsatz von Corticosteroiden eine Knochendichtemessung erfolgen. Wird dabei eine Osteoporose (T Score < -2,5) nachgewiesen, ist ein Einsatz von Bisphosphonaten indiziert.
- Zusätzlich zur Osteoporoseprophylaxe sollte unter Corticosteroid-Therapie regelmäßig eine Kontrolle des Blutzuckers sowie der Blutfette erfolgen.

Erstlinientherapie der cGVHD:

Medikament	Empfehlung	Evidenz	Nebenwirkungen (NW)	Kommentar
Steroid (Prednison)	A	I	Osteoporose, -nekrose, Diabetes mellitus	Wichtigstes Medikament bei der Therapie der cGVHD, Strategien zur Einsparung wegen NW von zentraler Bedeutung
CNI	C-1	II	Renale Toxizität, Hypertonus	Steroid-sparender Effekt, niedrigere Rate an Osteonekrosen
MMF in Kombination mit Steroiden	C-1	III-2	GI Beschwerden, Infektionen	Erhöhtes Risiko für virale Infektionen, spart Steroide
MMF in Kombination mit CNI und Steroid	kontraindiziert	II	GI Beschwerden, Infektionen und erhöhtes Rezidivrisiko	Keine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu CNI und Steroid
Azathioprin	kontraindiziert	II	Zytopenien, Infektionsrisiko	Erhöhte Mortalität
Thalidomid	kontraindiziert	II	Neurotoxizität, Sedierung, Obstipation	In der Erstlinientherapie weitgehend wirkungslos

CNI = Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus), GI = gastrointestinal