

ÜBERSICHTSARBEIT

Klinische Versorgung der chronischen Graft-versus-Host-Krankheit

Ein Expertenkonsens aus Deutschland, Österreich und der Schweiz

Daniel Wolff, Hartmut Bertz, Hildegard Greinix, Anita Lawitschka, Jörg Halter, Ernst Holler

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die chronische Graft-versus-Host-Krankheit (cGVHD) ist mit einer Inzidenz von 50 % die führende Ursache für die hohe Morbidität und spätere Letalität (bis zu 25 %) nach allogener Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation. Aktuell leiden in Deutschland circa 10 000 Patienten an dieser Erkrankung, wobei jährlich circa 500 Neudiagnosen hinzukommen. Die cGVHD ist eine chronische Multisystemerkrankung infolge gestörter Toleranzmechanismen. Sie kann in unterschiedlicher Ausprägung eine Vielzahl von Organen betreffen und damit die Funktion von Organen und die Lebensqualität einschränken.

Methoden: Unter der Schirmherrschaft der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, der Schweizer Blutstammzell-Transplantationsgruppe und der Deutsch-Österreichischen Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation wurde durch die Arbeitsgruppe GVHD ein Konsens zur Behandlung der chronischen GVHD erarbeitet. Die Empfehlungen basieren auf der Auswertung selektiv recherchierter Literatur.

Ergebnisse: Die vorliegende Arbeit gibt Empfehlungen zur Diagnose, Erst- (Ansprechrate 30–50 %) und Zweitlinientherapie sowie zur topischen Immunsuppression. Neben der immunsuppressiven Therapie kommt der supportiven Behandlung eine zentrale Rolle zu. Diese umfasst eine effektive Infektionsprophylaxe, Impfungen, eine Hormonersatztherapie, Osteoporoseprophylaxe und -therapie sowie Physiotherapie, Rehabilitation und psychosoziale Versorgung der Patienten.

Schlussfolgerung: Patienten mit cGVHD benötigen eine multidisziplinäre Betreuung unter Leitung des Transplantationszentrums. Ziel der gemeinsamen Empfehlungen ist es, die Qualität der Behandlung von Patienten mit cGVHD durch die Etablierung einheitlicher Standards zu verbessern.

► Zitierweise

Wolff D, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Halter J, Holler E: The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(43): 732–40. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0732

Abteilung für Hämatologie und klinische Onkologie, Universität Regensburg, Deutschland: Prof. Dr. med. Wolff, Prof. Dr. med. Holler

Medizinische Universitätsklinik, Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Albert Ludwig Universität Freiburg, Deutschland: Prof. Dr. med. Bertz

Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Österreich: Prof. Dr. med. Greinix
St. Anna Kinder Spital, Wien, Österreich: Dr. med. Lawitschka

Abteilung für Hämatologie/Stammzelltransplantationsteam, Universitätsspital Basel, Schweiz: Dr. med. Halter

Die chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (cGVHD) ist die häufigste Ursache der Morbidität und späteren Letalität (circa 25 %) nach allogener Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (alloHSZT) (1, 2). Die Inzidenz liegt bei etwa 50 % aller Patienten nach alloHSZT, wobei in den letzten Jahren aufgrund des Anstiegs des Patientenalters, der zunehmenden Verwendung von nichtverwandten Spendern, dem Einsatz dosisreduzierter Konditionierungen und der Verwendung von Blutstammzellen eine steigende Tendenz zu beobachten war (3).

Während Kinder nach alloHSZT seltener eine cGVHD entwickeln (20–30 %) steigt die Inzidenz mit zunehmendem Alter bis auf 60 % an. Das führt zu einer Prävalenz von circa 10 000 Patienten in Deutschland; jährlich kommen circa 500 Patienten hinzu (e1).

Die cGVHD ist pathophysiologisch durch gestörte Toleranzmechanismen (reduzierte Funktion des Thymus, Dysfunktion regulatorischer T-Zellen) gekennzeichnet. Dabei spielen sowohl autoreaktive als auch alloreaktive T- und B-Lymphozyten eine Rolle (4). Weitere pathophysiologische Kofaktoren sind eine indirekte Antigenpräsentation von Allo-Antigenen durch antigenpräsentierende Zellen des Spenders sowie Mechanismen der chronischen Entzündung mit konsekutiver Narbenbildung.

Ein wichtiger Risikofaktor der cGVHD ist eine anamnesticke akute GVHD. Die Inzidenz der akuten GVHD liegt bei 30–60 % nach alloHSZT.

Neben der schädigenden Wirkung hat die cGVHD einen protektiven Effekt, da bei Patienten mit cGVHD seltener ein Rezidiv der malignen Grunderkrankung auftritt. Deshalb ist das Gesamtüberleben von Patienten mit milder cGVHD besser als das von Patienten ohne cGVHD. Selbst das Gesamtüberleben von Patienten mit moderater cGVHD unterscheidet sich nicht von dem von Patienten ohne cGVHD, da die leicht erhöhte cGVHD-assoziierte Letalität durch eine verringerte krankheitsassoziierte Letalität ausgeglichen wird (2). Dagegen geht die schwere cGVHD mit einer langfristigen Letalität von 50 % einher. Trotz der großen klinischen Relevanz der cGVHD wurden in den letzten 20 Jahren wenige Fortschritte in deren Diagnostik und Therapie erreicht.

Methoden

Im Herbst 2009 fand eine Konsensuskonferenz zur klinischen Praxis der cGVHD statt, unter der Schirmherrschaft der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, der Schweizer Blutstammzelltransplantations-Gruppe und der Deutsch-Österreichischen Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (PÄD-AG-KBT). Im Rahmen dieser Konferenz wurden Empfehlungen zur Diagnostik sowie zur immunsuppressiven und supportiven Therapie der cGVHD im klinischen Alltag entwickelt, um die Versorgung von Patienten mit cGVHD zu verbessern. Die Evaluation der Evidenz und die daraus resultierenden Empfehlungen wurden analog international verwendeten Standards, die bereits bei der NIH-Konsensus zur cGVHD 2005 angewendet wurden, durchgeführt (5). Die zugrundeliegende selektive Literaturrecherche erfolgte in Pubmed sowie als Expertenbefragung. Dabei wurde nur englischsprachige Literatur zur Behandlung der cGVHD bis 2010 berücksichtigt. Kongressbeiträge wurden ebenfalls erfasst, jedoch bei der Evidenzbeurteilung nicht einbezogen.

Klinik

Die cGVHD tritt in der Regel drei Monate bis zwei Jahre nach Transplantation auf, aber auch ein früherer Beginn (minimal ein Monat nach Transplantation) ist möglich (6). Die cGVHD kann praktisch jede Autoimmunerkrankung imitieren wie zum Beispiel Myasthenia gravis und Myositis (e2). Da die cGVHD eine Vielzahl von Organen befallen kann, und Patienten oft erst von Veränderungen berichten, wenn diese bereits erhebliche Folgen haben, ist eine regelmäßige Untersuchung aller potenziell befallenen Organe essenziell. Im Folgenden werden die häufigsten klinischen Organmanifestationen der cGVHD beschrieben.

Haut

Die cGVHD der Haut kann sich in der Frühphase mit einem Exanthem ähnlich eines Lichen ruber planus aber auch als fleckiges Exanthem manifestieren. Andere Symptome sind Poikilodermie sowie Morphea-ähnlichen Hautveränderungen, eine zunehmende Schuppung sowie Hypo- oder Hyperpigmentierung. Später können Lichen sclerosus oder sclerodermoide Hautveränderungen mit tiefer Hautsklerose auftreten. Darüber hinaus kommt es zum Verlust von Hautanhangsorganen (e3) (Bilderkatalog unter www.gvhd.de).

Augen

Die cGVHD der Augen äußert sich meist in einer Keratokonjunktivitis sicca. Neben der Atrophie der Tränenrüsen mit konsekutivem Tränenmangel (Sicca-Syndrom) sind oft auch die Meibom-Drüsen und die Lider mit ausgeprägter Blepharitis betroffen. Im Bereich der Bindehaut zeigen sich häufig nicht nur fibrotische Veränderungen, sondern auch chronisch persistierende Inflammationen mit äußerlich sichtbarer Augenrötung (e4).

TABELLE 1

Schweregradeinteilung der chronischen Graft-versus-Host-Krankheit (nach [6])

Schweregrad der cGVHD	Mild	Moderat	Schwer
Zahl der betroffenen Organsysteme	1–2	> 2	> 2
Schwere der Organmanifestationen	mild (außer Lunge)	mild–moderat (Lunge nur mild)	schwer (Lunge moderat oder schwer)

Mundschleimhaut

Im Bereich der Mundschleimhaut werden erythematöse, lichenoid und/oder ulzeröse Veränderungen sowie Mukozelen beobachtet. Durch Destruktion der Speicheldrüsen kann sich eine Sicca-Symptomatik entwickeln. Eine langdauernde cGVHD führt zu Gingivitis, Parodontose, vermehrter Karies und Zahnverlusten (e5).

Leber

Eine Leberbeteiligung manifestiert sich häufig als primäre Cholestase ähnlich einer primär biliären Zirrhose, aber auch hepatitische Verlaufsformen mit hohen Transaminase-Werten sind möglich (e6, e7).

Gastrointestinaltrakt

Manifestationen des Gastrointestinaltraktes können zu Schluckstörungen (Ösophagus), Übelkeit und Erbrechen (Magen) sowie chronischen Durchfällen und einem Malabsorptionssyndrom (Darm und Pankreas) führen (e8).

Genitale Manifestationen

Die cGVHD zeigt Symptome ähnlich dem vaginalen Lichen ruber planus und in der Folge können Synchchien, Ulzerationen und Fissuren auftreten. Häufig kommen vaginale und orale Manifestationen kombiniert vor (e9).

Lunge

An der Lunge kann sich eine progrediente, irreversible Obstruktion (Bronchiolitis obliterans), seltener auch eine lymphozytäre Alveolitis und in der Folge eine interstitielle Fibrose oder Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP) entwickeln (e10).

Gelenke und Faszien

Die cGVHD-assoziierte Fasciitis kann zu Bewegungseinschränkungen im Bereich der großen Gelenke führen. Gleiches kann durch eine tiefe Sklerose der Haut verursacht werden. Zusätzlich sind rheumatoide Beschwerden in Assoziation mit der cGVHD möglich (e11, e12).

TABELLE 2

Erstlinientherapie der chronischen Graft-versus-Host-Krankheit (cGVHD) (nach [8])

Medikament	Empfehlung	Evidenz	Nebenwirkungen bei > 25 % der therapierten Patienten	Ansprechrate	Kommentar
Steroid	A	I	Osteoporose, -nekrose, Diabetes mellitus	~ 30–50 % CR	wichtigstes Medikament bei der Therapie der cGVHD, Strategien zur Einsparung wegen NW von zentraler Bedeutung
CNI in Kombination mit Steroiden	C-1	II	renale Toxizität, Hypertonus	~ 30–50 % CR	Steroid-sparender Effekt, niedrigere Rate an Osteonekrosen
MMF in Kombination mit Steroiden	C-1	III-2	GI Beschwerden, Infektionen	~ 30–50 % CR	erhöhtes Risiko für virale Infektionen, spart Steroide
MMF in Kombination mit CNI und Steroid	D	II	GI Beschwerden, Infektionen		keine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu CNI und Steroid, erhöhtes Rezidivrisiko
Azathioprin	D	II	Zytopenien, Infektionsrisiko		erhöhte Mortalität
Thalidomid	D	II	Neurotoxizität, Sedierung, Obstipation		in der Erstlinientherapie weitgehend wirkungslos

A: sollte immer eingesetzt werden, C-1: Einsatz in Erstlinientherapie gerechtfertigt, D: moderate Evidenz für fehlende Effizienz oder zu hohe Risiken, kann generell nicht empfohlen werden, I: Evidenz von > 1 suffizienten randomisierten und kontrollierten Studie, II: Evidenz von > 1 gut geplanten klinischen Studien ohne Randomisierung, von Kohorten oder Fall-kontrollierten Studien (bevorzugt von mehreren Zentren), III-2: lediglich eine retrospektive unkontrollierte Studie oder retrospektive Evaluation. (Das Grading der Evidenz und Empfehlung erfolgte in Analogie zum NIH-Konsensus 2005.)

CNI, Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus); GI, gastrointestinal; CR, komplette Remission; NW, Nebenwirkungen; NIH, National Institute of Health; MMF, Mycophenolat Mofetil

Diagnose

Die cGVHD wird klinisch auf Basis der mit der cGVHD verbundenen Symptome, der Laborwerte (Lebermanifestationen) und durch die Untersuchung der Lungenfunktion diagnostiziert (6). Fehlen spezifische Symptome einer cGVHD, ist nicht selten eine histologische Diagnosebestätigung notwendig (7). Dies gilt insbesondere für gastrointestinale und unspezifische Hautmanifestationen, mitunter auch für Leber- und Lungenbeteiligung.

Der Schweregrad der einzelnen Organmanifestationen wird nach dem Ausmaß der Einschränkung der Organfunktion eingeteilt. Der Schweregrad „mild“ bezieht sich auf milde typische Veränderungen im Sinne einer cGVHD ohne Beeinträchtigung der Organfunktion, der Schweregrad „moderat“ wird durch moderate Organveränderungen mit milder Beeinträchtigung der Organfunktion und „schwere“ Organveränderungen werden durch eine signifikante Beeinträchtigung der Organfunktion charakterisiert. Der Gesamtschweregrad berechnet sich aus der Zahl und Schwere des Organbefalls (Tabelle 1) (6).

Therapie

Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapie erfolgt – basierend auf randomisierten Studien – mit Steroiden allein oder in Kombination mit einem weiteren immunsuppressiven Medikament (Tabelle 2) (8). Da die milde cGVHD die Patienten nicht beeinträchtigt, sollte die-

se mit topischen Immunsuppressiva (topische Steroide, topische Calcineurin-Inhibitoren oder Phototherapie) behandelt werden. Ist dies nicht möglich, wird eine Therapie mit Prednison mit einer initialen Dosis von 0,5–1 mg/kg Körpergewicht/Tag empfohlen (8). Topische Immunsuppressiva können zusätzlich zur systemischen Immunsuppression eingesetzt werden, um die Wirksamkeit zu verbessern oder die systemische Immunsuppression einzusparen, sie haben aber keinen systemischen Effekt. Im Falle einer moderaten oder schweren cGVHD sollte eine systemische Therapie mit Prednison oder Methylprednisolon 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 (8).

Eine Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor (CNI) (Cyclosporin oder Tacrolimus) sollte insbesondere bei schwerer cGVHD erwogen werden. Da die cGVHD häufig protrahiert auf die immunsuppressive Therapie anspricht, kann ein Ansprechen nach frühestens acht Wochen, bei Vorliegen einer tiefen Hautsklerose erst nach drei bis sechs Monaten beurteilt werden. Häufig ist eine langfristige immunsuppressive Therapie über einen Zeitraum von mindestens drei bis sechs Monaten notwendig. Eine Reduktion der Medikamente sollte immer schrittweise erfolgen.

In Abhängigkeit vom Patientenkollektiv sprechen circa 20 % (Erwachsene) bis 50 % (Kinder) auf

TABELLE 3

Zweitlinientherapie der chronischen Graft-versus-Host-Krankheit (cGVHD) (nach [9])

Therapie	Empfehlung	Evidenz	Ansprechrate	Nebenwirkungen (NW) bei > 25 % der therapierten Patienten	Kommentare
Steroide	B	III-1	n.a.	Osteoporose, -nekrose, Diabetes mellitus	von zentraler Bedeutung
Photopherese	C-1	II	~ 60–70 % ~ 30 % CR	Infektionen bei zentral-venösen Zugängen	venöser Zugang erforderlich, Steroid-sparender Effekt, gute Verträglichkeit
mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus)	C-1	III-1	~ 60 % ~ 20 % CR	Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie, Hyperlipidämie, Hämato-toxizität	erhöhtes Risiko einer Mikroangiopathie in Kombination mit CNI, Spiegelkontrollen erforderlich
MMF	C-1	III-1	~ 50 % ~ 10 % CR	GI NW, Infektions-(viral)- und Rezidivrisiko	Steroid-sparender Effekt
CNI (Cyclosporin, Tacrolimus)	C-1	III-1	n.a.	renale Toxizität, Hypertonus	Steroid-sparender Effekt, Spiegelkontrollen erforderlich
MTX	C-2	III-1	~ 50 % ~ 10–20 % CR	Hämatotoxizität	beste Ergebnisse bei mucokutaner cGVHD, Steroid-sparender Effekt, nicht bei Pleuraerguss oder Ascites
Hochdosis-Steroid	C-2	III-2	50–75 % (nur PR)	Infektionsrisiko	rasche Kontrolle der cGVHD Symptome
Thoraco-abdominale Bestrahlung	C-2	III-2	~ 50 % ~ 25 % CR	Hämatotoxizität	beste Ergebnisse bei Fasciitis und mucokutaner cGVHD
Hydroxychloroquin	C-2	III-2	~ 25 % ~ 10 % CR	GI Nebenwirkungen	beste Ergebnisse bei mucokutaner und Leber cGVHD
Clofazimin	C-2	III-2	~ 50 % (nur PR)	GI Nebenwirkungen, Hyperpigmentierung	beste Ergebnisse bei mucokutaner cGVHD
Pentostatin	C-2	II	~ 50 % ~ 10 % CR	Hämatotoxizität, Infektionsrisiko	beste Ergebnisse bei Kindern
Rituximab	C-2	II	~ 50 % ~ 10 % CR	Infektionsrisiko	effektiv bei Auto-Antikörper vermittelten Manifestationen und sklerodermoiden Hautbefall
Imatinib	C-2	III-1	~ 50 % ~ 20 % CR	Flüssigkeitsretention	Wirksamkeit vor allem bei sklerodermoider cGVHD und Bronchiolitis obliterans nachgewiesen
Thalidomid	C-3	II	~ 20–30 % (nur PR)	Neurotoxizität, Sedierung, Obstipation	Therapie bei gleichzeitiger cGVHD und Rezidiv Plasmozytom
Azathioprin	C-3	III-1	n.a.	Hämatotoxizität, Infektionsrisiko	erhöhtes Risiko für Malignome der Mund-schleimhaut
Retinoide	C-3	III-2	~ 60 % (nur PR)	Hauttoxizität, Hyperlipidämie	effektiv bei sklerodermoiden Hautbefall
Alemtuzumab	C-4	III-3	n.a.	Infektionsrisiko	letzte Option bei refraktärer cGVHD
Etanercept	C-4	III-3	n.a.	Infektionsrisiko	Kann bei Mischbild aus akuter und cGVHD oder GI Manifestationen der cGVHD eingesetzt werden.

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 Risikoprofils gerechtfertigt, C-4: experimentell, sollte nur innerhalb von Studien und in Einzelfällen eingesetzt werden, 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 (5)
MMF, Mycophenolat; CNI, Calcineurin-Inhibitor; MTX, Methotrexat; CR, komplette Remission; GI, gastrointestinal; NW, Nebenwirkungen

die Erstlinientherapie mit einer kompletten Remission der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung an (9). Kommt es unter der Erstlinientherapie zum Progress der Symptome während der ersten vier Wochen beziehungsweise bleibt eine Verbesserung der Symptome innerhalb von acht bis zwölf Wochen aus, ist die Einleitung einer Zweitlinientherapie erforderlich.

Zweitlinientherapie

Während die Erstlinientherapie auf randomisierten Studien basiert, existieren zur Zweitlinientherapie ausschließlich Phase-II-Studien und retrospektive Analysen (10). Aufgrund der sehr heterogenen Angaben zur Erkrankungsschwere sowie unterschiedlicher Patientenpopulationen (Alter, Konditionierung, Stammzellquelle) sind zudem die in den Studien publizierten An-

TABELLE 4

Topische Therapieoptionen der chronischen Graft-versus-Host-Krankheit (cGVHD) (nach [8])

Organ	Medikament	Empfehlung	Evidenz	Ansprechrate	Nebenwirkungen (NW)	Kommentare
Haut	topische Steroide	C-1	III-1	n.a.	Haut-Atrophie	Stamm und Extremitäten: mittel und hochpotente Steroide Gesicht: Hydrocortison 1 %
	Tacrolimus/Pimecrolimus	C-1	III-1	~ 70 %	Langzeitrisko für kutane Malignome	Applikation 2 x pro Tag
	PUVA	C-1	III-1	~ 75 %	Phototoxizität, Langzeitrisko für kutane Malignome	keine Kombination mit phototoxischen Medikamenten
	UVA	C-1	III-1	~ 60–70 %	Phototoxizität, Langzeitrisko für kutane Malignome	keine UV-Protektion nach Behandlung nötig, keine Kombination mit phototoxischen Medikamenten
	UVB	C-1	III-2	~ 60 %	Phototoxizität, Langzeitrisko für kutane Malignome	fehlende Effektivität bei Sklerose der Haut
GI	topische Steroide	C-1	III-1	~ 60–70 %		Budesonid oder Beclomethason
Lunge	topische Steroide	B	III-2	~ 50 %		kann mit Betamimetika kombiniert werden
Mundschleimhaut	topisches Tacrolimus/Cyclosporin	C-2	III-1	~ 60 %	potenzielles Langzeitrisko für Malignome der Mundschleimhaut	systemische Spiegel möglich, cave renale Insuffizienz
	topische Steroide	C-1	III-1	~ 60–80 %	Risiko für lokale Infektionen (Pilze, Viren)	beste Ergebnisse mit Budesonid
	topische PUVA	C-2	III-2	~ 60–70 %	Phototoxizität, Langzeitrisko für kutane Malignome	wichtige Option für refraktäre orale cGVHD
Augen	topische Steroide	C-1	III-1	~ 60–75 %	Risiko für Atrophie der Cornea und infektiöse Keratitis	bessere Kurzzeitverträglichkeit, keine Langzeittherapie
	topisches Cyclosporin	C-1	III-1	~ 60 %	lokales Brennen und Stechen	weniger Langzeit-NW, höhere Langzeit-Effektivität als Steroide
vaginal	topische Steroide	B	III-3	n. a.	erhöhtes Risiko für lokale Infektionen und Atrophie	topische Östrogen-Therapie und antifungale Prophylaxe empfohlen
	topisches Tacrolimus/Cyclosporin/Pimecrolimus	B	III-3	n. a.	Brennen	wird schlechter toleriert, hat höhere Langzeiteffektivität

B: sollte generell eingesetzt werden, C-1: Einsatz in der Erstlinientherapie gerechtfertigt, C-2: Einsatz ab der Zweitlinientherapie gerechtfertigt, 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 (5) GI, gastrointestinal; PUVA, Psoralen plus UV-A; NW, Nebenwirkungen; n. a., not available)

sprechraten nur eingeschränkt auf die Mehrzahl der aktuell transplantierten Patienten übertragbar. Zahlreiche Substanzen (Tabelle 3) wurden fast ausschließlich in Kombination mit Steroiden eingesetzt.

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. Wegen der beträchtlichen Toxizität von Steroiden in der Langzeittherapie sind Strategien zur Einsparung dieser von zentraler Bedeutung. Bisher gibt es kaum Hinweise auf die zu erwartende Wirksamkeit der Medikamente beim individuellen Patienten, daher richtet sich die Medikamentenauswahl hauptsächlich nach dem Nebenwirkungsprofil und der Anamnese. Die Ansprechraten der einzelnen Therapiemodalitäten liegen zwischen 20 % und 70 % (Photopherese). Einzelne Medikamente wie Imatinib und Retinoide sind aufgrund ihres speziellen Wirkmechanismus nur bei Erkrankungen sinnvoll, die

mit einer Sklerose assoziiert sind (Bronchiolitis obliterans [Imatinib] und sklerodermoide Hautveränderungen [Retinoide, Imatinib]).

Die Beurteilung des Ansprechens erfolgt in Analogie zur Erstlinientherapie. Die Gabe von Medikamenten, die sich als unwirksam erwiesen haben, sollte beendet werden. Dabei sollten im Regelfall Medikamente, die sich als unwirksam erwiesen haben, schrittweise abgesetzt werden sollten – wobei immer nur ein Medikament nach dem anderen abgesetzt wird –, um die Wirksamkeit der gesetzten Therapiemaßnahmen besser beurteilen zu können.

Supportive Therapie

Infektionsprophylaxe

Abhängig von der Intensität und Art der Immunsuppression sollten die Patienten nachstehende antiinfektiöse Prophylaxen erhalten. Haupterreger für bakterielle Infektionen sind verkapselte Erreger wie Pneumokokken und Haemophilus influenzae. Neben

TABELLE 5

Impfungen nach allogener Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (nach 14)

	Alter	Beginn der Vakzination (Monate nach alloHSCT)	Zahl der Vakzinationsdosen	Empfehlungsstärke
Todimpfstoff				
Diphtherie/Tetanus/Bordetella pertussis/Hämophilus-influenzae-B/Polio	Erwachsene	6 (Boost 18)	3 + 1 Boost	B II/B III (Pertussis) obligat
Diphtherie/Tetanus/B. pertussis/H.-influenzae-B/Polio/Hepatitis B	Kinder	6 (Boost 18)	3 + 1 Boost	B II/obligat
Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)	Erwachsene Kinder	12	3	C III/in Risikogebieten
Hepatitis B Hepatitis A	Erwachsene	6–12 6–12	3 3	B II/obligat C III/optional/bei Risiko
Hepatitis A	Kinder	12	3	C III/optional/bei Risiko
Influenza	Erwachsene Kinder	4–6	1	A II jährlich
humanes Papillomavirus	Mädchen im Alter von 12–17 Jahren	12	3	optional
Neisseria meningitidis (konjugiert)	Erwachsene Kinder	12	3	C III
Streptococcus pneumoniae (konjugiert)	Erwachsene Kinder	6 (Boost 18)	3 + 1 Boost	A II (Kinder)/B I (Erwachsene) obligat
Lebendimpfstoff				
Masern/Mumps/Röteln	Kinder (Erwachsene)	> 24	1 – 2	B II (Kinder) C II/III (Erwachsene)/optional, nur bei Immunkompetenten Patienten!
Varicella-Zoster-Virus	Kinder	> 24	2	C III optional, nur bei Immunkompetenten Patienten!

A: sollte immer erfolgen, B: sollte generell erfolgen, C: optional, I: Evidenz von > 1 suffizienten randomisierten und kontrollierten Studie, II: Evidenz von > 1 gut geplanten klinischen Studien ohne Randomisierung, von Kohorten oder Fall-kontrollierten Studien (bevorzugt von mehreren Zentren), III: deskriptive Evidenz basierend auf klinischen Erfahrungen, retrospektiven Analysen, Fallberichten und Expertenmeinung (5)

notwendigen Impfungen ist abhängig von der Intensität und Art der Immunsuppression eine lebenslange Antibiotikaprophylaxe beziehungsweise eine rasche Antibiotikatherapie bei Infekten der Luftwege erforderlich. Dies gilt speziell für die Prophylaxe der Pneumocystis jiroveci Pneumonie (PjP) (A-I-Empfehlung); Standard ist die Trimethoprim/Sulfamethoxazol-Prophylaxe (11).

Bei positiver Serologie als Zeichen einer durchgemachten Herpes-simplex-Virus-/Varizella-zoster-Virus-Infektion wird die Gabe von Aciclovir (3 × 200–400 mg/Tag) (B II) empfohlen, um eine Reaktivierung unter prolongierter Immunsuppression zu vermeiden (12).

Bei positiver Anamnese bezüglich Tuberkulose beziehungsweise invasiver Aspergillose ist eine Sekundärprophylaxe mit Isoniacid (C III), respektive aspergilluswirksamen Antimykotika sinnvoll (B I). Eine Substitution polyvalenter Immunglobuline wird bei einem nachgewiesenen Mangel von IgG (< 400

mg/dL) beziehungsweise Immunglobulinsubklassenmangel und rezidivierenden Infekten analog zum Vorgehen bei Patienten mit primären Immundefekten empfohlen (C III) (5).

Impfungen

Die alloHSZT führt zu einem Verlust des Impfschutzes. Zudem erfolgt die Immunrekonstitution langsam und ist frühestens ein bis zwei Jahre nach Transplantation abgeschlossen (13). Bei cGVHD-Patienten besteht eine verzögerte Immunrekonstitution und teilweise ein lebenslanger Immundefekt. Daher dürfen Lebendimpfstoffe frühestens zwei Jahre nach Transplantation in Abwesenheit einer Immunsuppression und einer cGVHD und nach Rücksprache mit dem Transplantationszentrum eingesetzt werden.

Eine erneute Primärimmunisierung, in der Regel sechs Monate nach alloHSCT, wird empfohlen (Tabelle 5, oder www.gvhd.de). Dabei werden in den

ersten zwei Jahren bevorzugt konjugierte Impfstoffe (mit gutem Impferfolg auch bei Säuglingen) eingesetzt (14).

Die durch den teilweise erhöhten Antigengehalt (Diphtherie, Pertussis) bei Erwachsenen beobachteten Lokalreaktionen werden bei Patienten nach alloHSZT nur selten beobachtet. Die Influenza-Impfung ist ab vier Monaten nach Transplantation sinnvoll und erfolgt jährlich. Mit den empfohlenen Impfstoffen wird ein Impferfolg auch unter Immunsuppression erreicht. Während Kinder unbedingt im empfohlenen Zeitplan geimpft werden sollten (Infektionsrisiko durch Schulbesuch, schnellere Immunrestitution), ist bei Erwachsenen eine Verschiebung des Impfbeginns um maximal drei Monate möglich, wenn eine kurzfristige Verbesserung des Immunstatus erwartet wird. Zur Kontrolle des Impferfolges unter Immunsuppression sind serologische Untersuchungen notwendig.

Die Impfquote bezüglich Masern/Mumps/Röteln (MMR) ist in der Bevölkerung in Deutschland zu niedrig, um einen Schutz durch Immunisierung aller potenziellen Kontaktpersonen zu garantieren (Herdenimmunität). Da Kinder aufgrund der geringen Impfquote ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit Masern/Mumps/Röteln aufweisen, sollte nach erfolgreicher Immunregeneration und bei fehlender Immunsuppression nach zwei Jahren eine erneute MMR-Immunisierung nach Rücksprache mit dem Transplantationszentrum erfolgen.

Die Bestimmung eines Immunstatus vor der Immunisierung ist nur beim Einsatz von Lebendimpfstoffen nötig.

Hormonsubstitution

Bei > 90 % der Patienten ist nach alloHSZT ein hypogonadotroper Hypogonadismus infolge der Toxizität der Chemotherapie/Bestrahlung nachweisbar. Bei der überwiegenden Mehrheit der zuvor prämenopausalen Frauen zeigt sich eine vorzeitige irreversible Menopause.

Männer weisen ebenfalls nicht selten ein Mangel an Testosteron auf. Eine Hormonersatztherapie kann daher bei Frauen indiziert sein, um urogenital Symptome durch Atrophie und eventuelle vasomotorische Beschwerden zu vermeiden. Dabei müssen potenzielle Risiken (Sekundärmalignome, Leberfunktionsstörung, Thromboserisiko) und Kontraindikation (Leberfunktionsstörung, Mamma- oder Endometriumkarzinom) (B-III-1) (15) berücksichtigt werden.

Zusätzlich wird gehäuft eine Hypothyreose beobachtet, daher sind regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenfunktion, jährliche sonografische Kontrollen nach Ganzkörperbestrahlung und gegebenenfalls eine Hormonsubstitution erforderlich. Aufgrund des langdauernden Einsatzes von Steroiden kann eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz auftreten und eine Substitutionstherapie mit Corticosteroiden (Hydrocortison) angezeigt sein.

Osteoporose und Osteonekrose

Bei Patienten mit cGVHD sind oft mehrere Risikofaktoren für eine Osteoporose vorhanden, dazu zählen:

- Hochdosis-Chemotherapie
- Langzeitsteroide
- Immobilisation
- Hypogonadismus
- steroidinduzierter Diabetes mellitus
- Malabsorption.

Folglich beträgt die Inzidenz einer Osteopenie (T-Score $-1,0$ bis $-2,5$) und konsekutiven Osteoporose (T-Score $< -2,5$) bei Patienten mit cGVHD zwischen 24 und 40 % (16). Ebenfalls findet man gehäuft Osteonekrosen im Bereich des Achsenskeletts (Humerus, Femur, Tibia), bedingt durch eine gestörte Mikrozirkulation. Deshalb wird bei allen Patienten spätestens ein Jahr nach der alloHSZT und zu Beginn und im Verlauf einer Steroidtherapie jährlich eine Osteodensitometrie empfohlen.

Unter Bisphosphonat-Therapie ist der Stellenwert der Osteodensitometrie unklar. Alle Patienten unter Steroid-Therapie sollten eine Kalzium- (1–1,5 g/Tag) und eine Vitamin-D-Substitution (1 000 IE/Tag) erhalten (17). Wird in der Osteodensitometrie eine Osteoporose nachgewiesen, sollte eine Therapie mit einem Bisphosphonat erfolgen (B-I-Empfehlung). Da bei Patienten mit cGVHD bei oraler Applikation von Bisphosphonaten gehäuft Nebenwirkungen auftreten, sollte man die intravenöse Gabe bevorzugen.

Avaskuläre Osteonekrosen treten unabhängig von der Osteoporose auf, das Diagnoseverfahren der Wahl ist eine Magnetresonanztomografie des betroffenen Skelett-Teils. Neben der Vermeidung einer längerfristigen Steroidtherapie existiert keine spezifische Prophylaxe für Osteonekrosen.

Psychosoziale Aspekte und Rehabilitation

Die cGVHD ist mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit assoziiert (18, 19). Dies gilt besonders für Patienten mit schwerer cGVHD (20). Zum Erhalt und zur Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit sind physiotherapeutische Maßnahmen bedeutsam (21). Dies gilt insbesondere für

- den Erhalt der Gelenkbeweglichkeit bei Sklerose der Faszien und Gelenke
- die Aufrechterhaltung der Atmung bei pulmonalem Befall (Atemtherapie)
- den Aufbau von Kondition und Muskelkraft bei Steroidmyopathie
- das Training des Muskelhalteapparates bei Osteoporose (22).

Zusätzlich besteht bei Patienten mit cGVHD eine erhöhte Prävalenz einer psychischen Komorbidität, insbesondere von Depressionen, die eine psychoonkologische beziehungsweise psychiatrische Betreuung erfordern. Die gezielte Rehabilitation ist enorm wichtig, um die Leistungs- und Arbeitsfähigkeit wiederherzustellen. Sie sollte an dafür spezialisierten Einrichtungen erfolgen (Expertenempfehlungen).

Pädiatrische Aspekte

Die cGVHD bei Kindern und Adoleszenten zeigt eine ähnliche Klinik wie bei Erwachsenen, jedoch findet man eine geringere Inzidenz und meist mildere Verläufe (23). Bezüglich klinischer Verlaufsformen, der Diagnostik und Therapie sind einige spezifische pädiatrische Aspekte zu beachten (24). Die Diagnose der Augenmitbeteiligung erfordert einen pädiatrisch geschulten Ophthalmologen, da Beschwerden seltener geschildert werden und ein Schirmertest häufig nicht durchführbar ist.

Malnutrition und enteraler Flüssigkeitsverlust bei kleinen Kindern verlangen eine regelmäßige Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes. Die Lungenfunktion mit Bodyplethysmographie kann von pädiatrisch erfahrenen Pulmonologen bereits bei Kindern ab dem vierten Lebensjahr durchgeführt werden.

Prinzipiell bestehen keine Unterschiede zwischen der Therapie der cGVHD bei Erwachsenen und Kindern. Eine Langzeitsteroid-Therapie bei Kindern bringt jedoch massive Nebenwirkungen bezüglich Wachstum, Knochendichte, Knochennekrosen und Organentwicklung mit sich, daher kommen steroidsparenden Therapien und dem konsequenten Einsatz topischer Medikamente besondere Bedeutung zu. Bei kleinen Kindern ist das Risiko eines systemischen Effekts der topischen Therapie mit Steroiden und Calcineurin-Inhibitoren zu bedenken.

Fazit

Die cGVHD bleibt aufgrund des häufig multisystemischen Verlaufs eine Herausforderung in der Betreuung von Patienten nach alloHSZT und erfordert eine multidisziplinäre Betreuung unter Beteiligung des Transplantationszentrums.

KERNAUSSAGEN

- Die Graft-versus-Host-Krankheit (cGVHD) ist eine Multi-systemerkrankung, die infolge gestörter Toleranzmechanismen nach einer Transplantation auftritt und mit einer signifikanten Morbidität und Letalität einhergeht.
- Die primäre Therapie der cGVHD besteht aus Steroiden, die bei Bedarf mit einem Calcineurin-Inhibitor oder Mycophenolat kombiniert werden.
- Nach Versagen der primären Therapie der cGVHD stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung, wobei Steroide weiter eine wichtige Rolle spielen.
- Der mit der cGVHD assoziierte Immundefekt erfordert Strategien zur Infektionsprophylaxe und bei Infektionen eine sofortige medikamentöse Intervention.
- Der supportiven Therapie (Osteoporose-Prophylaxe und -Therapie, Hormonersatztherapie, Physiotherapie) kommt eine zentrale Bedeutung zu.

Interessenkonflikt

Prof. Wolf wurde honoriert für Beratertätigkeit und erhielt Reisekostenerstattung von der Firma Dr. Falk Pharma. Er erhielt Studienunterstützung von der Firma Novartis GmbH und nahm Drittmittel entgegen von der Firma Therakos.

Prof. Greinix bekam Honorare für Vorträge und Beratertätigkeit von der Firma Therakos.

Prof. Holler wurde honoriert für Beratertätigkeit und bekam Reisekostenerstattungen von den Firmen Fresenius Hemocare und Novartis GmbH. Zudem erhielt er Vortragshonorar von der Firma Amgen GmbH.

Prof. Bertz, Dr. Lawitschka und Dr. Halter erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 11. 10. 2010, revidierte Fassung angenommen: 8. 3. 2011

LITERATUR

1. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, et al.: Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2001; 97: 1219–26.
2. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al.: Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002;100: 406–14.
3. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME: Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 215–33.
4. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E: Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373: 1550–61.
5. Couriel D: Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 375–96.
6. 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* 2005; 11: 945–56.
7. Greinix HT: Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 167–75.
8. Wolff D: Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1611–28.
9. Martin PJ, Storer BE, Rowley SD, et al.: Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2009; 113: 5074–82.
10. 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* 2011; 17: 1–17.
11. Podzamczar D, Salazar A, Jimenez J, et al.: Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of pneumocystis pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1995; 122: 755–61.
12. Erard V, Wald A, Corey L, Leisenring WM, Boeckh M: Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis* 2007; 196: 266–70.
13. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al.: Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 521–6.
14. Hilgendorf I: Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: Report from the International Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Vaccine* 2011; 29: 2825–33.

15. Tauchmanova L, Selleri C, De RG, et al.: Estrogen-progestin therapy in women after stem cell transplant: our experience and literature review. *Menopause* 2007; 14: 320–30.
16. Tauchmanova L, Colao A, Lombardi G, Rotoli B, Selleri C: Bone loss and its management in long-term survivors from allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4536–45.
17. Hautmann AH, Elad S, Lawitschka A, et al.: Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Transpl Int* 2011; DOI: 10.1111/j.1432-2277.2011.01264.x (epub ahead of print).
18. Chiodi S, Spinelli S, Ravera G, et al.: Quality of life in 244 recipients of allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2000; 110: 614–9.
19. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, et al.: Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2006; 108: 2867–73.
20. Herzberg PY, Heussner P, Mumm FH, et al.: Validation of the human activity profile questionnaire in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1707–17.
21. Wiskemann J, Huber G: Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 321–9.
22. Li L, Chan L, Gerber LH: Rehabilitation evaluation and treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. In: Vogelsang GB, Pavletic SZ (eds.): *Chronic Graft-versus-Host Disease*. New York: Cambridge University Press, 2009: 252–67.
23. Zecca M, Prete A, Rondelli R, et al.: Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood* 2002; 100: 1192–200.
24. Baird K, Wayne AS, Jacobsohn DA: Pediatric chronic graft-versus-host disease. In: Vogelsang GB, Pavletic SZ (eds.): *Chronic graft versus host disease*. New York: Cambridge University Press, 2009: 369–85.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Daniel Wolff
 Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie
 Universität Regensburg
 Franz-Josef Strauß Allee 11
 93053 Regensburg
 daniel.wolff@klinik.uni-regensburg.de

SUMMARY

The Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Consensus Recommendations of Experts From Germany, Austria, and Switzerland

Background: Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is the commonest complication of allogeneic bone marrow and blood stem-cell transplantation, occurring in 50% of all cases and causing late mortality in as many as 25%. There are now about 10 000 patients with cGVHD in Germany, and their number is growing by about 500 each year. cGVHD is a chronic multisystem disease due to impaired tolerance mechanisms. It affects many organs in variable ways, impairing organ function and lowering quality of life.

Methods: We present consensus recommendations on the treatment of cGVHD that were developed jointly by the German Working Group on Bone Marrow and Blood Stem-Cell Transplantation, the German and Austrian Societies of Hematology and Oncology, the Swiss Blood Stem-Cell Transplantation Group, and the German-Austrian Working Group on Pediatric Stem-Cell Transplantation. All of the recommendations are based on an evaluation of selected publications.

Results: Recommendations are given regarding the diagnostic evaluation of cGVHD, first-line treatment (which has a response rate of 30% to 50%), second-line treatment, and topical immunosuppression. Patients with cGVHD should also receive supportive care including anti-infective prophylaxis, vaccinations, hormone replacement, prevention and treatment of osteoporosis, physiotherapy, rehabilitation, and psychosocial assistance.

Conclusion: Patients with cGVHD need multidisciplinary care under the guidance of the transplantation center. The aim of these recommendations is to standardize the treatment of cGVHD and thereby improve patient care.

Zitierweise

Wolff D, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Halter J, Holler E: The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(43): 732–40. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0732

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit4311

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Klinische Versorgung der chronischen Graft-versus-Host-Krankheit

Ein Expertenkonsens aus Deutschland, Österreich und der Schweiz

Daniel Wolff, Hartmut Bertz, Hildegard Greinix, Anita Lawitschka, Jörg Halter, Ernst Holler

eLITERATUR

- e1. Gratwohl A: The EBMT activity survey 2008: impact of team size, team density and new trends. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 174–91.
- e2. Grauer O, Wolff D, Bertz H, et al.: Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain* 2010; 133: 2852–65.
- e3. Travnik R, Beckers M, Wolff D, Holler E, Landthaler M, Karrer S: Graft-versus-Host Disease (GVHD)—an update: Part 1: Pathophysiology, clinical features and classification of GVHD. *Hautarzt* 2011; 62: 139–55.
- e4. Dietrich T, Cursiefen C, Westekemper H, et al.: Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): Diagnosis and treatment of ocular chronic GVHD. *Cornea* 2011; in press.
- e5. Meier JK, Wolff D, Pavletic S, et al.: Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Invest* 2011; 15: 127–39.
- e6. Tomas JF, Pinilla I, Garcia-Buey ML, et al.: Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 649–55.
- e7. Akpek G, Boitnott JK, Lee LA, et al.: Hepatic variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. *Blood* 2002; 100: 3903–7.
- e8. Akpek G, Chinratanalab W, Lee LA, et al.: Gastrointestinal involvement in chronic graft-versus-host disease: a clinicopathologic study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 46–51.
- e9. Spinelli S, Chiodi S, Costantini S, et al.: Female genital tract graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 2003; 88: 1163–8.
- e10. Hildebrandt C, Fazekas T, Lawitschka A, et al.: Diagnosis and treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2011; (epub ahead of print)
- e11. Beredjikian PK, Drummond DS, Dormans JP, Davidson RS, Brock GT, August C: Orthopaedic manifestations of chronic graft-versus-host disease. *J Pediatr Orthop* 1998; 18: 572–5.
- e12. Marks C, Stadler M, Häusermann P, et al.: German-Austrian-Swiss Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: guidance for supportive therapy of chronic cutaneous and musculoskeletal graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2011; 165: 18–29.