

# **Deutsch/Österreich/Schweizer Arbeitsgruppe zur chronischen GVHD in Zusammenarbeit mit der DGHO/ÖGHO/SGHSSH und PÄD-AG-KBT**

## **Protokoll des Symposiums vom 06.05.2011 in Wiesbaden/Mainz**

### **Anwesend:**

Prof. Dr. D. Wolff	Uni Regensburg
Prof. Dr. E. Holler	Uni Regensburg
Dr. A. Lawitschka	St. Anna Spital Wien
Dr. Nona Shayegin	Uniklinik Dresden
PD Dr. med. Aust	Uniklinik Dresden
Prof. Dr. A. Elmaagacli	Uniklinik Essen
Dr. med. K. Schäfer-Eckart	Uni Nürnberg
Dr. Ecedila Güclü	St. Anna Kinderspital
Dr. Mindaugas Andrusis	Uniklinik Heidelberg, Pathologie
Dr. med. Karoline Ehlert	Uniklinik Münster, Pädiatrie
PD. Dr. E. Danilla	Uni Dresden
Dr. med. Sabine Mousset	Uniklinik Frankfurt
Dr. med. Thomas Longerich	Uniklinik Heidelberg, Pathologie
PD Dr. A. Tzankov	Universitätsspital Basel
Dr. Andreas Mumm	Klinik für Tumorbologie Freiburg
Dr. Hildegard Greinix	Uniklinik Wien
Dr. Almut Berkemeier	Uniklinik Münster
Dr. Oliver Basu	Universitätskinderklinik Essen
Dr. Elisabeth Huber	Uniklinik Regensburg, Pathologie
Dr. Ildiko Mesteri	Uniklinik Wien, Pathologie
Prof. Dr. med. H. Bertz	Uniklinik Freiburg
PD Dr. med. Schwerdtfeger	DKD
Prof. Schleuning	DKD
Dr. med. Baurmann	DKD
Dr. Judith Maresch	Pathologie Uniklinik Wien
Dr. med. Inken Hilgendorf	Uniklinik Rostock
Dr. Th. Luft	Uniklinik Heidelberg
Prof. Dr. med. Peter Helmbold	Uniklinik Heidelberg
Dr. med. Mirjana Ziemer	Dermatologie Uniklinik Leipzig
PD Dr. med. Abbas Agaimy	Uniklinik Erlangen
PD Dr. med. Teichert-von-Lüttichau	Kinderklinik TU München
Prof. Dr. med. Herr	Uniklinik Mainz
PD Dr. med. Wenzel	Uniklinik Bonn, Dermatologie
Dr. med. Eva-Maria Wagner	Uniklinik Mainz
Prof. Dr. med. H. Baba	Pathologie Uniklinik Duisburg/Essen
Dr. med. Jörg Kaltenhäuser	DKD Wiesbaden
Prof. Dr. med. Helmbold	Hautklinik Heidelberg
Dr. med. Kristina Schilling	Uniklinik Jena
Dr. med. Julia Winkler	Uniklinik Erlangen
Dr. med. Udo Holtick	Uniklinik Köln
PD Dr. med. Meyer	Uniklinik Mainz
Dr. med. Länger	Klinikum Hannover
Dr. med. Mohammed Wattad	Kliniken Essen Süd
Dr. med. Jan Sörensen	Uniklinik Frankfurt
PD Dr. med. Stefan Klein	Uniklinik Mannheim
Dr. med. Anke Peters	Unikinderklinik Mannheim

## **Treffen der Arbeitsgruppe GVHD in Wiesbaden:**

**Im ersten Beitrag** wurden zunächst die von der Arbeitsgruppe seit dem letzten Treffen in Wien publizierten Manuskripte vorgestellt.

Supportive Care of Lung cGVHD (Bone Marrow Transpl.)  
Metabolic Bone Diseases in cGVHD (Transplantation Int.)  
Vaccination in cGVHD (Vaccine)  
Zusammenfassung Konsensus (Deutsches Ärzteblatt)  
Supportive Care of Ocular cGVHD (Cornea)  
Supportive Care of Skin cGVHD (Br. J. of Dermatol.)

Aktuell in Arbeit:

Psychologische Betreuung / Reha, Physiotherapie (Draft)  
Endokrinologie (in Arbeit)  
Supportive Care of GI cGVHD (Draft)  
Gynäkologie (Submission Ende Mai)

**Im zweiten Programmpunkt** wurden die Satzung der Arbeitsgruppe sowie die Satzung des GVHD-Registers diskutiert. Auf Wunsch der DAG-KBT verzichtet die Arbeitsgruppe „GVHD“ auf eine formale Satzung. Da das GVHD-Register eine zentrale Registrierung und Verwaltung von Patientendaten beinhaltet, wird für das GVHD-Register eine Geschäftsordnung benötigt. Diese wurde bei dem Treffen ausführlich diskutiert und verabschiedet und findet sich im Anhang. Zusätzlich wurden D. Wolff (Regensburg) als Leiter des Registers sowie Frau H. Greinix als Stellvertretendes Leiterin und Vorsitzende des Scientific Advisory Boards für 3 Jahre gewählt.

**Im dritten Programmpunkt** wurde der aktuelle Stand der Vorbereitungen zum GVHD-Registers diskutiert.

Zu Finanzierung des Antrags ist eine Antragstellung bei der Deutschen Krebshilfe geplant. Das Antragsvolumen beinhaltet die Finanzierung der Programmierung des GVHD-Registers, den Betrieb des GVHD-Registers für 3 Jahre mit einem Data Manager (1 Jahr Vollzeit, 2,5 Jahre Halbtags) sowie einer Arztstelle während Programmierungsphase (½ Jahr halbe Stelle). Bezüglich der Weiterführung des Registers wird eine Finanzierung im Rahmen von Studienprojekten oder durch Pharma-Industrie unterstützte Analysen angestrebt. Alternativ verpflichten sich die teilnehmenden Zentren die Weiterfinanzierung zu übernehmen (max. 5000€ jährlich pro Zentrum), wobei der Betrag von der Größe des Zentrums abhängig gemacht werden soll.

Der Hauptantragsteller des Antrags wird D. Wolff (Regensburg) sein. Zusätzlich werden drei Nebenantragsteller Teilbereiche übernehmen: G. Meyer (Mainz, Programmierung der Datenbank), O. Basu (Essen, Betrieb des ID-Servers und Datentransfer aus DRST-Register), F. Ayuk (Hamburg, Validierung Definition von Progressive Onset, Inzidenz klassische GVHD versus Overlap Syndrom), A. Elmaagacli (Essen, Untersuchung Effektivität von MMF in Kombination mit Steroiden bei der Erstlinien-Therapie der cGVHD)

Das geplante GVHD-Register soll aus 2 Datenbanken bestehen:

GVHD-Register (Lokalisation: unabhängiger Provider)  
ID-Server (Verhinderung doppelter Eingaben,  
Zusammenführung mit DRST-Register)

Folgende Daten sollen im GVHD-Register registriert werden:

Der Patient wird bei Erstdiagnose cGVHD oder am Tag 100 (was zuerst auftritt) in Register aufgenommen.

Bei Erstdiagnose der GVHD erfolgt die Dokumentation des GVHD-Stagings, des Vorhandenseins einer Histologie sowie der eingeleitete Therapie. Anschließend wird alle 3 Monate das Ansprechen dokumentiert. Bei Umstellung der Therapie oder Ende erfolgt eine Angabe zum GVHD Staging. Zusätzlich wird im follow up die Therapielinie, das OS und DFS angegeben. Während der Erstlinientherapie werden ausgewählte SAE's und ausgewählten Toxizitäten dokumentiert.

Die Eingabe erfolgt durch Pull-down Menü und Häkchen, Freitext Kommentare sind bei Therapie und Staging sowie Toxizitäten möglich. Die Grunddaten aus dem DRST-Register werden vierteljährlich aus DRST-Register mit Hilfe der Patienten-ID übertragen (erfolgt durch Data-Manager). Die GVHD-Anamnese, cGVHD Staging, Therapie und Response kann jederzeit als Text File für Individuelle Patienten generiert werden. Die Eingabe und Identifizierung des Patienten erfolgt mit der Patienten ID, die vor der ersten Eingabe generiert werden muss und in einem getrennten Dokument lokal (nicht auf Rechner!) verwaltet wird. Diese wird mit dem MED-A Bogen ebenfalls im DRST Register dokumentiert, was eine Zusammenführung der Daten ermöglicht. Zusätzlich können Zentrum-Reports generiert werden (Zahl Patienten mit cGVHD, Response-Rate, OS, DFS).

Bezüglich der Nutzung der Daten können weitere Projekte durch das Scientific Advisory Board diskutiert und einzeln bei Drittmittelgebern (Öffentliche, Pharmaindustrie) beantragt werden. Zusätzliche Fragestellungen sollten immer mit Anträgen auf Finanzierung des Registers kombiniert werden.

Der Nutzen für das GVHD-Register ergibt sich für die Tx Zentren in der Dokumentation des Therapieverlauf (Text file) sowie zu Benutzung für eigene Publikationen (Datenbank kann in Excel files überführt werden). Zusätzlich dient das Register als Qualitätssicherung mit Zentrumsreports. Die Daten bleiben im Besitz des Tx Zentrums und dürfen nur nach Freigabe durch das Zentrum Fragestellungsbezogen für Auswertungen benutzt werden.

Das GVHD Register kann in Zukunft für die Validierung von Biomarkern (Serum-Bank, DNA Bank, Urin-Bank), Hinterlegen von Befunden via Pat.-ID) sowie für das Pathohistologie-Netzwerk (Identifikation von Biopsien, Hinterlegen von Befunden via Pat.-ID) genutzt werden. Zusätzlich kann das GVHD-Register zur Untersuchung spezifischer Therapieoptionen genutzt werden, da follow up Untersuchungen jederzeit ohne Modifikation der Datenbank generiert werden können. In Datenbank werden bereits primär fakultative Felder nach NIH-Standard programmiert, die bei zusätzlichen Fragestellungen angegeben werden können. Zusätzlich werden pro Follow up 25 Felder hinterlegt, die vom Data-Manager ohne Kontakt zum Software Hersteller aktiviert werden können. Eine Bilinguale (Deutsch, Englisch) Oberfläche ermöglicht, das Register auch international zu benutzen

**Im vierten Programmpunkt** wurde die geplante Umfrage zur Therapie der akuten GVHD und zur histologischen Diagnostik diskutiert. Diese wird parallel zum Protokoll verschickt. Da gleichzeitig von der EBMT eine Anfrage zur Therapie der aGVHD an pädiatrischen Zentren läuft, beteiligen sich die pädiatrischen Zentren nur mit dem Histologiepart an der Umfrage. Die Umfrage dient der Vorbereitung der Diskussion zur Therapie der aGVHD beim nächsten Treffen der Arbeitsgruppe im November dieses Jahres.

**Im fünften Programmpunkt** wurde die geplante Everolimus-Studie zur Firstline-Therapie der chronischen GVHD diskutiert. Aktuell sind die Verhandlungen mit Novartis in der finalen Phase. Herr Ayuk (Hamburg) wird PI diese Phase IIa Studie sein.

**Im sechsten Programmpunkt** stellte A. Lawitschka pädiatrische Aspekte dar, die im GVHD-Register berücksichtigt werden sollten. Dabei wurde insbesondere darauf hingewiesen, dass ein signifikanter Teil der pädiatrischen Patienten wegen nichtmaligner Erkrankungen therapiert werden, und deshalb nicht von einer cGVHD profitieren. Zusätzlich spielen in dieser Patientengruppe Vortherapien und Comorbiditäten (Transfusionen bei Hämoglobinopathien, Infektionen bei Immundefekt) eine wichtige Rolle. Zusätzlich modifizieren bestimmte Erkrankungen das Bild der GVHD bzw. komplizieren die Therapie (z.B. Omenn Syndrom mit mütterl. T-Zellen und GvHD prä-SZT, Hurler-Syndrom, Fanconi-Anämie). Zusätzlich wurde darauf hingewiesen, dass Toxizitäten im pädiatrischen Bereich immer nach WHO klassifiziert werden, was bei der Programmierung des GVHD-Registers berücksichtigt werden soll. Zusätzlich besteht die Notwendigkeit die Hormonfunktion, das Wachstum, sowie die kognitive und psychosoziale Entwicklung zu erfassen.

**Im siebenten Programmpunkt** stellte R. Schwerdtfeger eine Zusammenfassung der aktuellen Datenlage zur akuten GVHD vor, die relativ limitiert ist. Letztlich besteht lediglich für die Anwendung von Steroiden zwischen 1 und 2,5mg/kg/d eine ausreichende Evidenz (AI) wobei dieser Standard nie randomisiert gegen andere Substanzen geprüft wurde. Weiterhin besteht für Becomethason zur Therapie gastrointestinaler Manifestationen eine ausreichende Evidenz (BII). Dieser Beitrag wird in ein Konsensus-Dokument der Arbeitsgruppe zur Therapie der aGVHD eingehen.

**Der achte Beitrag** von H Greinix hatte die Anwendbarkeit des NIH-cGVHD Gradings im klinischen Alltag zu Thema. Dabei wurde zunächst die Bereiche in den Konsens besteht vorgestellt. Dies betrifft die Definition der klassischen cGVHD und aGVHD (NIH-Konsensus), die Definition des Overlap Syndrom (92%), das Schweregrad-Grading der Organe und Gesamtgrading. Zusätzlich besteht in der Gruppe Konsens bezüglich eines Monitorings klinisch unauffälliger Patienten bezüglich der Lungenfunktion sowie die Notwendigkeit eines regelmäßigen Monitorings von Patienten mit cGVHD durch Augenarzt. Bereiche in die eine weitere Prüfung bedürfen sind das Grading eines Leberbefalls im Rahmen einer cGVHD, da beispielsweise erhöhte Transaminasen nur selten die Lebensqualität beeinflussen und nicht automatisch mit einer schlechteren Prognose verbunden sind. Ein weiterer Bereich mit Diskussionsbedarf besteht bei der kutanen GVHD, bei der auch bei ausgedehntem erythematösen Befall die Option auf eine ausschließlich topische Therapie mit einer Lichtbehandlung (PUVA, UVB, UVA1) besteht. Zusätzlich wurde darauf hingewiesen, dass gastrointestinale Manifestationen der cGVHD sehr unspezifisch sind.

### **Treffen der Organgruppen Pathohistologie in der Uniklinik Mainz:**

Arbeitsgruppe Histopathologie der Haut:

Teilnehmer: PD. Dr. Uwe Hillen (Essen), Dr. med. Mirjana Ziemer (Leipzig), PD Ester von Stebut-Borschitz (Mainz), PD Jörg Wenzel (Bonn), Prof. Peter Helmbold (Heidelberg), PD R.G. Meyer (Wiesbaden)

Bei dem Treffen der Arbeitsgruppe Haut-GVHD wurden folgende Themen diskutiert:

1. Zeitpunkt der Biopsie

Grundsätzlich ist bei klinisch sicheren Zeichen eine Biopsie nicht erforderlich, um die Diagnose einer GVHD zu stellen. Die Gruppe empfiehlt aus folgenden Gründen dennoch, regelmäßig vor Einleitung der GvHD-spezifischen Therapie eine Haut-PE zu entnehmen:

- nach Untersuchungen von Jacobsohn et al. lag bei 7% der Patienten, bei denen klinisch eine GvHD diagnostiziert und behandelt worden war, eine andere Diagnose vor

- ergibt sich unter der laufenden Therapie die Notwendigkeit, eine Biopsie zu entnehmen (bei zB schlechtem Ansprechen und Frage nach der Differentialdiagnose) ist das histologische Bild durch die immunsuppressive Therapie gegebenenfalls verändert

2. Größe und Lokalisation der Biopsie: Die Biopsie sollte ausreichend groß sein. Bei nicht-sklerodermiformer GvHD wird eine (4-)6 mm große Stanzbiopsie (Punchbiopsie), bei sklerodermiformer GvHD eine Spindelbiopsie empfohlen, um ausreichend sicher die tiefen Schichten zu erfassen (tiefe Subcutis), alternativ kann eine (6-)8 mm große Stanzbiopsie erfolgen. Bei der Auswahl der Lokalisation wird empfohlen, soweit möglich bei sklerodermiformer GvHD den Rücken (dort physiologisch sehr dicke Dermis) und Unterschenkel (wegen möglicher Wundheilungsstörungen) auszusparen. Grundsätzlich sollte aber bei der Auswahl der Biopsiestelle die aussagefähigste Läsion die Lokalisation der Biopsie bestimmen.
3. Befundübermittlung: Die Hautgruppe schlägt vor, einheitlich eine deskriptive und kategorisierende Diagnose anzugeben. Bei der deskriptiven Diagnose werden die relevanten Veränderungen als sog. Patterndiagnosen formuliert, die eine klare Zuordnung der pathologischen Veränderungen nach Hautschicht erkennen lässt. Die kategorisierenden Diagnose entspricht den Vorschlägen des NIH Konsensus:
  - a. no GvHD- (keine GvHD)
  - b. possible GvHD (GvHD möglich)
  - c. consistent with GvHD (passend zu GVHD)
  - d. GvHD (typische GVHD)

Nicht vorhandene Veränderungen (z.B. Apoptosen) werden im Text des Befundes nicht explizit beschrieben. In dem pathologischen Befund werden mögliche Differentialdiagnosen aufgeführt.

Die Hautgruppe hat die Absicht, ein Konsensuspaper zu erstellen, das folgende Aspekte umfasst:

- Indication for skin biopsy
- Significance of skin biopsy
- Technical aspects
  - Recommendations for lesions, skin areas and kind of biopsy (punch, ellipse)
  - Procession of the biopsy
    - > Number of slides
    - > Stainings
- Evaluation
  - Items according to modified NIH histopathology form F
- Diagnosis
  - Morphologic diagnosis (pattern diagnosis)
  - Final diagnosis according to NIH recommendation
- Differential diagnosis
- Further needs and options of skin biopsy

Arbeitsgruppe Histopathologie des Darmes: Leitung Prof. Schmitt-Graef

Teilnehmer: Prof. Schmitt-Graeff (Freiburg), Prof. E. Holler (Regensburg), Dr. Mindaugas Andrusis (Uniklinik Heidelberg, Pathologie), PD. Dr. E. Danilla (Uni Dresden), PD Dr. A. Tzankov (Universitätsspital Basel), Dr. Ildiko Mesteri (Universität Wien, Pathologie), PD Dr. med. Abbas Agaimy (Uniklinik Erlangen), Dr. med. Länger (Pathologie MHH Hannover), E. Huber (Regensburg)

Unter der Leitung von Frau Prof. Dr. A. Schmitt-Graeff erfolgte in Mainz ein erstes Treffen der Arbeitsgruppe Organpathologie GI-GVHD. Dabei wurden die Themen Biopsiezeitpunkt und Biopsielokalisation, Befundinterpretation, Befundbeschreibung, klinische Angaben diskutiert. Zusätzlich wurde die Durchführung eines Ringerversuchs diskutiert (ausführliches Protokoll siehe unten)

Arbeitsgruppe Histopathologie der Leber:

Teilnehmer: Dr. Judith Maresch, Dr. Thomas Longerich, Dr. Hideo Baba, Dr. Michael Hainz  
Dr. Hartmut Bertz

Diskutiert wurden folgende Punkte:

- Diagnosekriterien und assoziierte Features sowie mögliche DD der GvHD der Leber – Diskussion anhand der Literatur, v.a. basierend auf Quaglia et al., Histopathology 2007
- Notwendigkeit und Ausführlichkeit eines Begleitbogens für Leberbiopsien im Rahmen einer GvHD
- Verarbeitungsschritte und anwendbare Färbungen bei V.a. auf GvHD hinsichtlich ihrer zielführenden und ökonomischen Gesichtspunkte
- Punkte der mikroskopischen Beschreibung
- Notwendigkeit einer standardisierten, praktikablen Diagnosestellung, vor allem
  - o hinsichtlich des Gradings der Gallengangsschädigung
  - o des Fibroestadiums sowie
  - o einer einheitlichen Definition der Duktopenie
- Nach der regen Diskussion in Wiesbaden zum Thema „Hepatitis like GVHD“ wurde in einer post-meeting Maildiskussion beschlossen, dieses Krankheitsbild in die DD-Überlegungen mit aufzunehmen und eine einheitliche Diagnosedefinition zu formulieren.

### **Gemeinsames Programm der Arbeitsgruppe „GVHD“ und der Organpathologie-Arbeitsgruppen**

**Der zweite gemeinsame Programmteil** wurde durch E. Holler mit einem **Seminar zur Rolle der angeborenen Immunität** bei der Pathophysiologie der GVHD eingeleitet.

Im zweiten Teil des gemeinsamen Programms stellten die Arbeitsgruppen Organpathologie der GVHD den Diskussionsstand vor.

### **Arbeitsgruppe Histopathologie der kutanen GVHD (U. Hillen, M. Ziemer);**

In seinem Beitrag stellte Herr Hillen die Ergebnisse der bisherigen Diskussion in der Gruppe vor (siehe oben). In der Gruppe wurde vor allem die Indikation zur Hautbiopsie teilweise kontrovers diskutiert. Problematisch ist auf der einen Seite das häufige Fehlen diagnostischer Kriterien zur GVHD. Auf der anderen Seite ist eine Hautbiopsie mit einem geringen Aufwand

verbunden und Biopsien, welche unter laufender Immunsuppression insbesondere Steroide gewonnen werden, sind häufig therapiemodifiziert und dadurch schlecht beurteilbar. Dies schließt auch den Gebrauch von topischen Steroiden ein, welche die Interpretierbarkeit von Hautbiopsien bei GVHD deutlich einschränken. Zusätzlich wurde der Nutzen von Hautbiopsien im Therapieverlauf diskutiert. Im Anschluss an die Konferenz wurde die Durchführung eines Ringversuchs diskutiert, der aktuell in der Gruppe vorbereitet wird.

### **Arbeitsgruppe Histopathologie der gastrointestinalen GVHD (A. Schmitt-Graeff, Freiburg)**

In dem Beitrag von Frau Schmitt-Graeff wurde zunächst der Zeitpunkt der Biopsieentnahme diskutiert. Hier wurde das Thema Erstbiopsie bei Symptomatik vor GVH Therapie; wenn möglich Verlaufsbiospien bei refraktärem Verhalten diskutiert. Zusätzlich wurde die Themen: Lokalisation/Zahl der Biopsientnahmen, Anforderungen an klinische Angaben und den Endoskopiebefund, Begleitbogen zum Untersuchungsantrag, Nutzung des direkten Zugangs zu klinischen Daten durch den Pathologen diskutiert. Bezüglich der essentiellen klinischen Information wurden Angaben zur Grunderkrankung, zum Datum der Transplantation, zum Verlauf der klinische Symptomatik, zur Immunsuppression sowie Infektiologische Parameter, die bisherige Therapie und der Einsatz einer DLI gefordert. Der vom NIH-Konsensus vorgeschlagene Begleitbogen wird durch die Gruppe diesbezüglich noch modifiziert. Zusätzlich wurden verschiedene Färbetechniken sowie die Organisation der Probenbearbeitung diskutiert. Bezüglich der Graduierung wird in 7 von 8 Zentren das Schema nach Lerner benutzt. Es bestand Konsens, keine Wertung bezüglich des Vorliegens einer akuten versus chronischen GVHD vorzunehmen, da differentialdiagnostische Kriterien fehlen und die Einteilung akut versus chronisch allein klinisch erfolgt. Bezüglich des Befundes wurde angeregt, die Einteilung der Sicherheit des Befunden in keine GVHD, mögliche, wahrscheinliche und sicher GVHD zu übernehmen, wobei die Kategorien mögliche und wahrscheinliche GVHD die Angabe einer DD erfordern. Im Befund sollte die Beschreibung, die dezidierte Diagnose bei GVHD mit Grading sowie ein Kommentar bei Unklarheiten und Verlauf stehen. Als nächste Schritte wurde ein Ringversuch zu Präparaten innerhalb der Gruppe diskutiert, der im Sommer gestartet werden soll. Weitere Teilprojekte werden eine retrospektive Auswertung Biopsien der Gruppe (ca. 30 letzte Fälle) mit folgenden Aspekten sein:

- Welche Lokalisation hat bei Stufenbiopsien den höchsten GVHD-Grad aufgewiesen? Kolon/Rektum vs. terminales Ileum)?
- Beste Biopsielokalisation im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts (Ösophagus, Magen, Duodenum)?
- Biopsien nur aus makroskopisch befallenen Abschnitten?
- Systematische Biopsien in vorgegebenen Abständen (Konsensus)
- Selten tiefgreifende Biopsien mit Erfassung der Submukosa bei V. a. chronische Komponente sinnvoll?

### **Arbeitsgruppe Histopathologie der Leber GVHD (J. Maresch, Wien)**

Frau Maresch stellte in ihrem Beitrag den Stand der Diskussion in der Arbeitsgruppe Histopathologie der Leber GVHD vor. Zunächst wurde die Biopsietechnik diskutiert. Dabei wurde darauf hingewiesen das auf Grund der besseren Beurteilbarkeit perkutane Biopsien zu bevorzugen sind. Die Biopsielänge sollte mind. 15 mm und mindesten 15 Portalfelder beinhalten. Technisch sehr gut ausgeführte transjuguläre Leberbiopsien sind auch möglich, die Qualität der Probe ist aber stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Die Probe sollte in Formalin (4% neutral gepuffert) fixiert werden. Ein ausführlicher Probenbegeleitschein mit folgenden Informationen ist essentiell.

- GvHD in anderen Organen vorliegend?
- Hepatitis – ja/nein
  - Wenn ja, welche (viral /Hepatitis like GVHD)?
- CMV, EBV – positiv/negativ
- Hämosiderose ex
- Alkoholabusus
- Diabetes mellitus
- Laborchemische Parameter: inkl. Gamma-GT
- Auflistung der aktuellen Medikamente
  - Innerhalb der letzten 14 Tage hepatotoxische Medikamente abgesetzt?

Der vom NIH-Konsensus vorgeschlagene Bogen wird diesbezüglich modifiziert.

Die Verarbeitung der Biopsien sollte im Routineprogramm erfolgen. Eine Schnelleinbettung ist in der Regel nicht notwendig und führt zu einer schlechteren Qualität der Schnitte.

- Färbungen
  - Standard: H&E, Faserfärbung, Eisenfärbung, D-PAS
  - grenzwertige duktopenische Veränderungen sollten mittels CK7/CK19 verifiziert werden;
  - optional: Orcein, NASDCL, weitere Färbungen bei Bedarf)

Bei der Befundung sollte immer ein Ausschluss anderer (hepatischer) Ursachen erfolgen. Insbesondere sind Komorbiditäten (Siderose, Fibrose/Zirrhose) sowie eine medikamentös/tox., ischämische Cholangiopathie häufige Differentialdiagnosen, weshalb der Befund immer im Kontext der klinischen Situation erstellt werden sollte.

Histologische Zeichen einer cholestatischen GVHD sind Gallengangsschädigung mit Verlust der Polarität, prominenten Nukleolen Aniskaryose und zytoplasmatischer Vakuolisierung, keine adäquate duktopenische Reaktion mit/ohne Duktopenie. Zusätzlich wurde die Abgrenzung zur Hepatitis-Like GVHD diskutiert, die histopathologisch nur selten beurteilt wird, da in der Regel ein Ansprechen auf die Immunsuppression besteht.

Die histologische Beschreibung sollte die Länge und Anzahl der Fragmente, die Anzahl der Portalfelder, die Ratio Gallengang/Portalfeld, eine deskriptive Fibrosebeurteilung sowie eine Beurteilung der Siderose (Lokalisation und Graduierung nach DiBisceglie) beibehalten. Abschließend wurde diskutiert, dass im Rahmen weiterer Aktivitäten der Gruppe das Grading der Gallengangsalteration, die Definition der Duktopenie sowie das Fibrorestaging diskutiert werden sollte.

### **Arbeitsgruppe Histopathologie der Lungen GVHD (F. Länger, Hannover)**

In dem letzten Beitrag diskutierte Herr Länger die Problematik der Lungen-Histologie. Insbesondere wurde darauf hingewiesen, dass die Bronchiolitis obliterans praktisch nie durch eine transbronchiale Biopsie gesichert werden kann sondern nur durch eine offene Lungenbiopsie diagnostiziert werden kann. Abhilfe schafft möglicherweise die Etablierung von Biomarkern in der BAL. Dagegen lassen sich zentrale Herdbefunde der Lunge eher transbronchial sicher.

# **Geschäftsordnung für das GVHD-Register**

## **1. GVHD Register**

Innerhalb der AG GVHD wird auch ein GVHD-Register in Kooperation mit der DAG-KBT, der Arbeitsgruppe für Stammzelltransplantation der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, der Swiss Blood Stem Cell Transplantation SBST sowie der Deutsch-Österreichischen Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation geführt, in dem sachlich richtige, transplantationsrelevante Daten in pseudonymisierter Form gespeichert sind. Der Zugriff auf diese Daten ist von der AG GVHD beschlossen worden und wird im Folgenden erläutert.

## **2. Verantwortungsbereiche**

### **2.1. Leitung**

Das GVHD-Register ist dem Leiter des Registers direkt unterstellt. Der Leiter hat die Aufgabe, die Aktivitäten des Registers zu kontrollieren und ist dafür verantwortlich, dass alle geltenden gesetzlichen Bestimmungen eingehalten werden. Der Leiter / die Leiterin des Registers wird mit 2/3 Mehrheit aller Teilnehmer des Initiierungstreffens der Arbeitsgruppe „GVHD“ gewählt und muss sich alle 3 Jahre einer erneuten Wahl stellen. Zusätzlich wird eine Stellvertreterin/ein Stellvertreter des Leiters des Registers mit 2/3 Mehrheit aller Teilnehmer des Initiierungstreffens der Arbeitsgruppe „GVHD“ gewählt, der sich ebenfalls alle 3 Jahre einer erneuten Wahl stellen muss und gleichzeitig Leiter des Scientific Advisory Boards ist. Der Leiter des GVHD-Registers berichtet der Mitgliederversammlung der AG GVHD in regelmäßigen (mindestens einmal jährlich) Abständen über den Stand des Registers.

### **2.2 Datenverwaltung/Data Manager**

Der Data Manager wird von der Leitung des Registers damit beauftragt, die Daten der AG GVHD zu verwalten. Er unterliegt dem Datengeheimnis und muss dafür Sorge tragen, dass Unbefugte keinen Zugriff auf Daten des Registers haben. Er erhält von den Mitgliedern der AG GVHD die schriftliche Ermächtigung, die Daten des jeweiligen Transplantationszentrums zu verwalten. Er darf nur nach schriftlicher Genehmigung durch die Leitung des Registers sowie nach Abstimmung im Scientific advisory board des GVHD-Registers festgelegte Daten an entsprechende Mitglieder zur wissenschaftlichen Auswertung weitergeben. Über die Datenweitergabe ist ein schriftliches Protokoll anzulegen. Er verfasst in regelmäßigen Abständen, zumindest jedoch zweimal im Jahr für die Leitung des Registers einen Bericht über den Stand des GVHD-Registers.

### **2.3 Scientific Advisory Board**

Mitglieder des Scientific Advisory Boards können nur Vertreter von Zentren sein, welche sich aktiv am GVHD-Register beteiligen indem sie neue Patienten melden und regelmäßige Follow-up-Daten bereitstellen, wobei pro Zentrum maximal ein Vertreter stimmberechtigt ist. Das Scientific Advisory Board wird vom stellvertretenden Leiter des Registers geführt. Das Scientific Advisory Board trifft sich mindestens zweimal im Jahr und diskutiert wissenschaftliche Projekte und Datenauswertungen, die mit Registerdaten durchgeführt werden können. Es stimmt über neue wissenschaftliche Projekte ab und beschließt diese mit einfacher Mehrheit. Beschlossene Projekte werden dem Leiter des Registers schriftlich übermittelt. Der Vorsitzende des Scientific Advisory Boards berichtet über den Stand der wissenschaftlichen Projekte in der Mitgliederversammlung der AG GVHD. Vor Beginn einer Datenauswertung werden alle Mitglieder der AG GVHD, die Daten in das Register eingebracht haben, um deren Zustimmung zur Datenauswertung ersucht. Bei fehlender Zustimmung können die Daten dieses Transplantationszentrums nicht in die Datenauswertung miteinbezogen werden.

Vor Publikation werden die Datenauswertungen an alle Mitglieder der AG GVHD geschickt, die Daten eingebracht haben und deren Zustimmung zur Publikation eingeholt. Das Manuskript ist an den Leiter des GVHD-Registers zur Begutachtung zu schicken und darf nur nach dessen Zustimmung zur Publikation eingereicht werden. Im Falle einer Ablehnung eines Manuskripts zur Publikation durch den Leiter des GVHD-Registers erfolgt die Entscheidung über das weitere Vorgehen durch das Scientific Advisory Board,

## **3. Verwaltete Daten**

Die Transplantationszentren geben die definierten Daten in pseudonymisierter Form monatlich in die Internet-Datenbank ein und haben Zugriff auf ihre gesamten eigenen Daten. Sie erhalten Rückmeldungen vom Data Manager des Registers sollten Inkonsistenzen, fehlende Daten und andere die Datenqualität betreffende Fragen bestehen.

Der Leiter des GVHD-Registers kann beim dem Data-Manager ohne Rücksprache mit dem Advisory Board Informationen über Patientenzahl und Patientengrunddaten (Zahl der Patienten mit und ohne GVHD, Alter der Patienten, Zahl eingeschlossener Patienten pro Zentrum) erhalten, welche für die regelmäßigen Reports an die Arbeitsgruppe benötigt werden.

#### **4. Datenauswertungen**

Besteht von Mitgliedern der AG GVHD der Wunsch, Daten des Registers auszuwerten, muss ein Antrag an das Scientific Advisory Boards des Registers gestellt werden. Nach dessen Zustimmung müssen alle Transplantationszentren, die zur entsprechenden Anfrage Daten in das Register gemeldet haben, schriftlich um ihre Zustimmung ersucht werden. Sollten die Transplantationszentren innerhalb von 4 Wochen keine Einwände vorbringen, wird davon ausgegangen, dass diese Daten für die Auswertung zur Verfügung stehen. Die Genehmigung auf Auswertung der Daten durch das Advisory Boards wird mit einer Frist von einem Jahr bis zur Erstellung des Manuskriptes verbunden.

#### **5. Gültigkeit der Geschäftsordnung**

Die Geschäftsordnung wird mit 2/3 Mehrheit aller anwesenden Mitglieder in Kraft gesetzt. Sollte eine Änderung der Geschäftsordnung erforderlich sein, muss diese zunächst allen Mitgliedern der AG GVHD mitgeteilt werden und anschließend bei dem folgenden Treffen der Arbeitsgruppe mit 2/3 Mehrheit beschlossen werden. Bis zum Beschluss einer neuen Fassung ist die Geschäftsordnung in der aktuellen Version gültig.