

Graft-versus-Host-Erkrankung nach allogener Blutstammzelltransplantation: Standardmanagement und neue zelluläre Therapien

Zusammenfassung

Die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) ist eine wesentliche Komplikation nach allogener hämatopoetischer Blutstammzelltransplantation. In den letzten Jahren kam es zur Zulassung von neuen Therapien, was sich in einer veränderten Behandlungslandschaft widerspiegelt. Aus transfusionsmedizinischer Sicht ist der vermehrte Einsatz von Zellulären Therapien besonders interessant, die sowohl bei der akuten GvHD als auch bei der chronischen GvHD in klinischen Studien getestet werden. Dieser Artikel gibt einen Überblick über das aktuelle Standardmanagement der GvHD. Zusätzlich werden Neuerungen in der Entwicklung von Zelltherapien im Bereich der GvHD diskutiert.

Summary

Graft-versus-Host-Disease (GvHD) is a major complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In recent years, new therapies have been approved, which is reflected in a changed treatment landscape. From a transfusion medicine perspective, the increased use of cellular therapies, which are being tested in clinical studies for both acute GvHD and chronic GvHD, is particularly interesting. This article provides an overview of the current standard management of the GvHD. In addition, innovations in the development of cell therapies in the field of GvHD are discussed.

STANDARDMANAGEMENT DER GVHD

Die allogene Blutstammzelltransplantation (alloSCT) ist eine Standardtherapie für Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignomen, die nicht auf eine Chemotherapie ansprechen oder aus anderen Gründen eine schlechte Heilungschance haben. In Deutschland werden jährlich ca. 3.000 allogene Blutstammzelltransplantationen (alloSCT) durchgeführt. Eine der größten klinischen Herausforderungen der alloSCT ist die inhärente behandlungsbedingte Morbidität und Mortalität, wobei die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) ein wesentlicher Faktor ist. Aufgrund des Mangels an Ergebnissen aus gut konzipierten, groß angelegten klinischen Studien gibt es weltweit eine erhebliche Vielfalt an Behandlungsansätzen für GvHD. Das Fehlen standardisierter klinischer Definitionen und Ergebnisse stellt ein großes Hindernis für die effektive Umsetzung nützlicher Interventionsstudien und den daraus resultierenden Fortschritt auf diesem Gebiet dar.

Um diesem medizinischen Bedarf gerecht zu werden und die klinische Praxis zu harmonisieren, hat eine Europäische Gesellschaft für Blutstammzelltransplantation und Zelltherapie (EBMT) Empfehlungen zum Management der GvHD veröffentlicht¹.

Zur Definition der GvHD empfiehlt die EBMT folgende Kriterien: Zur Definition der akuten GvHD (aGvHD) sollten die von der MAGIC-Gruppe festgelegten Kriterien verwendet werden². Zur Definition von chronischer GvHD (cGvHD) werden die Kriterien der National Institutes of Health (NIH) 2014 verwendet³. Steroidresistenz und -abhängigkeit bei aGvHD und cGvHD werden wie kürzlich beschrieben in der Stellungnahme der EBMT-NIH-CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) Task Force definiert⁴.

Prophylaxe der GvHD (Tabelle 1)

Grundsätzlich ist die Verwendung der Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A oder Tacrolimus ein Standard bei der GvHD-Prophylaxe nach alloSCT. Die Empfehlung, entweder Cyclosporin A oder Tacrolimus zu verwenden, basiert auf soliden Daten aus randomisierten Studien. Historisch gesehen ist der Einsatz von Cyclosporin A in Europa höher, während in Nordamerika mehr Tacrolimus verwendet wird. Bei sehr intensiver vorbereitender Therapie (myeloablative Konditionierung) wird eine Kombination mit Methotrexat (MTX) empfohlen. Bei niedriger dosierter Konditionierung werden Cyclosporin A oder Tacrolimus in der Regel mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) kombiniert. Eine noch relativ offene Frage ist, wie lange die immunsuppressiven Medikamente zur Prophylaxe der GvHD nach alloSCT gegeben werden sollen. Bei alloSCT-Empfängern mit Stan-

Neue EBMT-Empfehlungen, 2024 publiziert¹

Empfehlung	Kommentar
Für Empfänger einer MRD-alloSCT sollte PTCy zur Vorbeugung von GvHD nicht generell gegenüber rATG bevorzugt werden.	Die Reduktion von aGvHD und cGvHD für PTCy im Vergleich zur Prävention ohne rATG wurde durch Evidenz von mäßiger Qualität nachgewiesen ^{5–8} . Nur wenig und indirekte vergleichende Evidenz deutet auf ähnliche Ergebnisse von PTCy im Vergleich zu rATG hin ^{14–17} .
Für Empfänger einer MUD-alloSCT sollte eine GvHD-Prophylaxe einschließlich rATG oder PTCy einer Prophylaxe ohne rATG oder PTCy vorgezogen werden.	Hochwertige, konsistente Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien zeigen die verringerte Inzidenz schwerer aGvHD und schwerer cGvHD sowie ein verbessertes GvHD-freies, rückfallfreies Überleben, wenn PTCy anstelle von Immunsuppression ohne rATG verwendet wird ^{5–8} . Eine Verringerung der cGvHD wurde auch in randomisierten Studien berichtet, in denen rATG mit einem Immunsuppressivum verglichen wurde ^{24, 25} . Die vergleichende Evidenz rATG vs. PTCy besteht aus zwei randomisierten Studien von geringer Qualität, einer Metaanalyse und mehreren großen retrospektiven Studien, die ähnliche kritische Endpunkte für beide Prophylaxestrategien zeigen ^{50–52} .
Für Empfänger einer MMUD-alloSCT sollte eine GvHD-Prophylaxe einschließlich rATG oder PTCy einer Prophylaxe ohne rATG oder PTCy vorgezogen werden.	Vergleichende Beweise von mäßiger Qualität für ATG vs. PTCy, einschließlich einer Metaanalyse, deuten auf eine mögliche Verbesserung der NRM mit PTCy hin, aber die verbleibende Unsicherheit erlaubt es nicht, eine Strategie gegenüber einer anderen zu bevorzugen ^{16–18} .

Weiterhin geltende EBMT-Empfehlungen, 2020 publiziert⁵³

Empfehlung	Kommentar
Patienten, die sich einer allogenen MRD- / MUD-alloSCT unterziehen, sollten eine GvHD-Prophylaxe mit einem CNI plus einem Antimetaboliten erhalten.	Reduzierung von aGvHD mit MTX+CsA vs. CsA in mehreren Studien ^{54–56} .
Tacrolimus oder CsA können im Rahmen von Geschwister- oder MUD-Transplantationen eingesetzt werden. Die Auswahl sollte auf der Erfahrung des Zentrums basieren, d. h. CsA ist der Standard-CNI, der in den meisten europäischen Zentren eingesetzt wird.	Ähnliche GvHD- und Überlebensergebnisse mit Tacrolimus (plus MTX) im Vergleich zu CsA (plus MTX) aus randomisierten Studien und mehreren retrospektiven kontrollierten Studien ^{57, 58} .
MTX ist der empfohlene Antimetabolit für Patienten, die eine myeloablative Konditionierung erhalten.	Metaanalysen und retrospektive Studien berichteten über ähnliche GvHD-II-IV- und Überlebensraten mit MTX (+CNI) im Vergleich zu MMF (+CNI) ^{59–62} . Allerdings wurden mit MMF höhere GvHD-Raten vom Grad III-IV berichtet ^{59–62} .
MMF kann anstelle von MTX bei Patienten verwendet werden, die MAC erhalten, wenn Kontraindikationen für MTX vorliegen oder bei Patienten, die eine schnelle Transplantation benötigen (z. B. Patienten mit Aspergillose).	Metaanalysen und retrospektive Studien berichteten über ähnliche GvHD-II-IV- und Überlebensraten mit MTX (+CNI) im Vergleich zu MMF (+CNI) ^{59–61} . Allerdings wurden mit MMF höhere GvHD-Raten vom Grad III-IV berichtet ^{59–62} .
MMF ist der empfohlene Antimetabolit für Patienten, die eine Nicht-Myeloablative-Konditionierung und RIC erhalten.	Übliche Praxis basierend auf dem ursprünglich entwickelten Protokoll. Es fehlen vergleichende Beweise für MMF im Vergleich zu MTX im NMA-Setting.

ATG: Anti-T-cell globulin; **CsA:** Cyclosporin A; **CNI:** Calcineurin Inhibitor; **MAC:** Myeloablative Konditionierung; **MMF:** Mycophenolate-Mofetil; **MMUD:** mismatched unrelated donor; **MP:** Methylprednisolon; **MRD:** matched related donor; **MTX:** Methotrexate; **MUD:** matched unrelated donor; **NMA:** non-myeloablative; **NRM:** non-relapse-mortality; **PTCy:** post-transplant cyclophosphamide; **rATG:** rabbit anti-T-cell globulin; **RIC:** reduced-intensity conditioning

Tabelle 1: Empfehlungen der EBMT zur Standard-Prophylaxe der GvHD

dardrisiko und hämatologischen Malignomen wurden die besten Ergebnisse bei Patienten beobachtet, die das Ausschleichen von Cyclosporin A nach sechs Monaten abschlossen, was die aktuelle Praxis in Europa widerspiegelt. Allerdings war ein frühes Ausschleichen von Cyclosporin A (z. B. um ca. 60 Tage nach alloSCT) bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Leukämie erfolgreich. Die EBMT empfiehlt daher eine Standarddauer der Prophylaxe von ca. sechs Monaten. Die Reduzierung des Cyclosporin A sollte an das Risiko eines Rezidivs und des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins einer GvHD angepasst werden. Wenn keine GvHD vorliegt, wird die Dosis ab dem dritten Monat reduziert. Ein schnelleres Ausschleichen wird empfohlen, wenn das Rückfallrisiko hoch ist. Die Dosis wird nicht reduziert, solange Anzeichen einer aGvHD oder cGvHD vorliegen.

Es gibt bei der alloSCT in Deutschland drei häufige klinische Spendersituationen.

- A) alloSCT von passenden verwandten Spendern (MRD),
- B) alloSCT von passenden nicht verwandten Spendern (MUD) und
- C) alloSCT von nicht übereinstimmenden Spendern (MMUD).

In den letzten Jahren gab es einen Praxiswandel hin zu einem zunehmenden Einsatz von nach der Transplantation gegebenen Cyclophosphamid (post-transplant cyclophosphamide, PTCy) als GvHD-Prophylaxe bei allen drei klinischen Situationen. Bisher war der Einsatz von Kaninchen-Anti-Thymozyten-Globulin oder Anti-T-Lymphozyten-Globulin (beide als rATG bezeichnet) als GvHD-Prophylaxe Standard.

A) PTCy oder rATG Prophylaxe bei MRD-alloSCT

Es gibt keine wesentliche Evidenz, die rATG mit PTCy bei MRD-alloSCT vergleicht. Vier randomisierte Studien verglichen die PTCy-Prophylaxe mit einem Standard ohne rATG und es wurden auch einige MRD-alloSCT eingeschlossen⁵⁻⁸. Die Inzidenz von aGvHD und cGvHD war mit PTCy in der CTN 1703-Studie signifikant reduziert⁸. Dagegen wurden in einer EBMT retrospektiven Studie keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität MRD-alloSCT mit oder ohne PTCy berichtet⁹. Allerdings wurden die Rückfallraten von Leukämien deutlich reduziert (21 % vs. 41 %). Die klinischen Daten, die den Einsatz von rATG bei MRD-alloSCT unterstützen haben dagegen eine hohe Evidenz. Reduzierte cGvHD-Raten wurden bei MRD-alloSCT in mehreren klinischen Studien gezeigt¹⁰⁻¹³. In den aktualisierten Empfehlungen der EBMT wird daher rATG

bei MRD-alloSCT primär empfohlen. Basierend auf den oben genannten Daten wird PTCy als potenzielle Option zur Prävention von GvHD gegenüber Immunsuppression ohne rATG für Empfänger von MRD-alloSCT eingeschätzt.

B) PTCy oder rATG Prophylaxe bei MUD-alloSCT

Bisheriger Standard in Europa ist die Verwendung von rATG als GvHD Prophylaxe im MUD-alloSCT Setting. Dies basiert auf Veröffentlichungen mit hoher Evidenz, die reduzierte cGvHD-Raten bei MUD-Transplantationen belegen, wenn rATG verwendet wird^{1, 14, 15}.

Mehrere Studien, darunter vier randomisierte kontrollierte Studien, verglichen die PTCy-Prophylaxe mit keiner PTCy (ohne rATG) bei MUD-alloSCT⁵⁻⁸. Die Inzidenz sowohl schwerer aGvHD als auch schwerer cGvHD war signifikant reduziert. Basierend auf diesen Daten sollte PTCy bei Empfängern einer alloSCT aus MUD der GvHD-Prophylaxe ohne rATG vorgezogen werden. Die Evidenz zum Vergleich von PTCy und rATG umfasst zwei randomisierte Studien^{1, 22}. Eine randomisierte Studie berichtete über keinen signifikanten Unterschied in den wesentlichen Ergebnissen der Patienten, die entweder eine PTCy- oder rATG-Prophylaxe bei MUD-alloSCT erhalten hatten. Die andere randomisierte Studie wurde vorzeitig nach der Aufnahme von 33 Patienten abgebrochen²². Eine Metaanalyse fasste die Ergebnisse von sechs retrospektiven Studien zusammen, an denen insgesamt 2.379 Patienten teilnahmen, die entweder PTCy oder rATG zur GvHD-Prophylaxe nach MUD-alloSCT erhielten²³: niedrigere Raten von aGvHD, niedrigere therapiebedingte Mortalität und ein höheres Gesamtüberleben wurden bei PTCy berichtet. Basierend auf diesen Daten sowie den Langzeitergebnissen mit rATG empfiehlt die EBMT derzeit entweder rATG oder PTCy zu verwenden bei MUD-alloSCT.

C) PTCy oder rATG Prophylaxe bei MMUD-alloSCT

Die Verwendung von rATG in alloSCTs von MMUD in Europa gehört zum Standard der Behandlung und es liegen keine direkten Belege für die PTCy-Prophylaxe im Vergleich zum Verzicht auf die Verwendung von rATG vor. Es gab keine randomisierten Studien, in denen die Prophylaxe von PTCy vs. rATG bei MMUD-alloSCT speziell verglichen wurde, aber zwei retrospektive Studien und eine Metaanalyse, die dieser speziellen Population gewidmet waren, zeigten keine signifikante Verringerung der Inzidenz oder des Schweregrads von aGvHD oder cGvHD bei Patienten, die PTCy erhielten¹⁶⁻¹⁸. Basierend auf diesen Daten empfiehlt die EBMT entweder rATG oder PTCy zur Vorbeugung der GvHD bei Patientinnen und Patienten

einzusetzen, die sich einer MMUD-alloSCT unterziehen.

Behandlung der aGvHD (Tabelle 2)

Die Standardbehandlung der aGvHD ≥ 2 ist die Therapie mit Steroiden (2–2,5 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Prednison). Eine randomisierte Studie zeigte mehr Infektionen und keinen Vorteil hinsichtlich der Entwicklung einer aGvHD vom Grad III–IV, wenn aGvHD vom Grad I behandelt wurde¹⁹. Eine Ausnahme ist die aGvHD Grad II mit isolierten Haut- oder oberen GI-Trakt-Manifestationen, die mit niedrigeren Steroiddosen, wie 1 mg/kg/Tag MP Methylprednisolon oder Prednison behandelt werden kann. Retrospektive Analysen und eine randomisierte Studie zeigten die Wirksamkeit von 1,0 mg/kg/Tag Prednison in dieser Situation^{20,22}. Eine kürzlich durchgeführte randomisierte Studie wies 102 Patienten mit aGvHD Grad II mit isolierten Haut- oder oberen GI-Trakt-Manifestationen 0,5 gegenüber 1,0 mg/kg Prednison zu und zeigte, dass niedrigere Prednison-Dosen (0,5 mg/kg/Tag) genauso wirksam waren²⁰.

Im Falle eines Versagens von Steroiden ist Ruxolitinib die Standardtherapie. In der randomisierten Studie, die zur Zulassung von Ruxolitinib führte (REACH2), betrug die Gesamtansprechrate der aGvHD 55 % im Ruxolitinib-Arm gegenüber 39 % im Kontrollarm mit der besten verfügbaren Therapie²². Die Daten aus Metaanalysen liegen in einem ähnlichen Bereich. Andererseits unterschied sich die therapiebedingte Mortalität (NRM, non-relapse mortality) bei mit Ruxolitinib behandelten Patienten nicht von der Kontrollgruppe. Das Überleben ohne GvHD oder Rückfall war nach einem Monat und nach 18 Monaten bei mit Ruxolitinib behandelten Patienten mit SR-aGvHD durchweg besser. Aufgrund dieser Daten empfiehlt die EBMT Ruxolitinib als Primärbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit SR-aGvHD. Aufgrund der bekannten Hämatotoxizität von Ruxolitinib empfiehlt die EBMT jedoch Ruxolitinib bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Zytopenie oder schweren unkontrollierten Infektionen mit Vorsicht anzuwenden.

Neue EBMT-Empfehlungen, 2024 publiziert ¹	
Empfehlung	Kommentar
Bei Erwachsenen mit steroidrefraktärer aGvHD wird die Anwendung von Ruxolitinib empfohlen.	Starker positiver Effekt auf die Gesamtansprechrate sowie das ausfallfreie Überleben in einer randomisierten Studie ²² und drei Metaanalysen ^{63–65} ohne relevante Zunahme unerwünschter Wirkungen.
Weiterhin geltende EBMT-Empfehlungen, 2020 publiziert ⁵³	
Empfehlung	Kommentar
Die Entscheidung, eine Behandlung der aGvHD einzuleiten, basiert auf klinischen Anzeichen. Es werden Biopsien vor Beginn der Behandlung empfohlen, die Entscheidung zur Behandlung sollte jedoch nicht bis nach der histologischen Befunderhebung verschoben werden.	Standardpraxis und Expertenmeinung
Bei aGvHD Grad II oder höher wird eine systemische Behandlung eingeleitet.	Mehr Infektionen und kein Vorteil hinsichtlich der Entwicklung einer aGvHD vom Grad III–IV, wenn aGvHD vom Grad I in einer randomisierten Studie behandelt wurde ¹⁹ .
Die Erstbehandlung der aGvHD ist Methylprednisolon (MP) mit einer Anfangsdosis von 2 mg/kg/Tag. Prednison in einer Dosis von 2,0–2,5 mg/kg/Tag gilt als gleichwertig mit MP.	Eine Metaanalyse von sieben randomisierten Studien berichtete über eine um 14 % geringere Überlebensrate bei Patienten, die zusätzlich zu Steroiden weitere immunmodulierende Wirkstoffe (MMF, ATG, Infliximab, Anti-IL2-Antikörper) erhielten ⁶⁶ . Höhere Methylprednisolon-Dosen (10 mg/kg/Tag) taten dies nicht Verbesserung der Ergebnisse im Vergleich zu Standarddosen von 2 mg/kg/Tag ⁶⁷ .

MMF: Mycophenolate-Mofetil; MP: Methylprednisolon;

Tabelle 2 (Teil 1): Empfehlungen der EBMT zur Behandlung der aGvHD

Empfehlung	Kommentar
aGvHD Grad II mit isolierten Manifestationen auf der Haut oder im oberen Gastrointestinaltrakt kann mit niedrigeren Steroiddosen, wie 1 mg/kg/Tag MP oder Prednison behandelt werden.	Retrospektive Analysen und randomisierte Studien zeigten die Wirksamkeit von 1,0 mg/kg/Tag Prednison ^{20, 21} .
Während der ersten sieben Tage wird keine Dosisreduktion empfohlen, parenterale Steroide können jedoch abgesetzt und orale Steroide verwendet werden, bis alle Anzeichen einer aGvHD verschwunden sind. Die Ausschleichung der Dosis erfolgt langsam und abhängig vom Ansprechen: Im Falle eines vollständigen Ansprechens sollte die Steroiddosis in etwa vier Wochen schrittweise auf 10 % der Anfangsdosis reduziert werden. Im Falle einer steroidresistenten GvHD kann die Langzeitanwendung von Steroiden zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Daher wird eine Zweitlinientherapie empfohlen.	Die Aussagen basieren größtenteils auf Expertenmeinungen. In einer kleinen randomisierten Studie wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen einer schnellen Steroidausschleichung und einer langsameren Steroidausschleichung festgestellt ⁶⁸ .
Topische Steroide sind bei aGvHD vom Hautgrad I ausreichend. Bei fortgeschrittener Erkrankung können sie bei Bedarf zusätzlich zur systemischen Behandlung eingesetzt werden.	Standardpraxis und Expertenmeinung
Nicht resorbierbare orale Steroide wie Budesonid (9 mg/Tag) oder orales Beclomethason (1,3–2,0 mg viermal täglich) können zusätzlich zu systemischen Kortikosteroiden zur Behandlung von gastrointestinaler aGvHD verabreicht werden.	Zwei kleine randomisierte Studien an Patienten mit systemischen Steroiden gegen gastrointestinale aGvHD testeten Beclomethason 8 mg/Tag im Vergleich zu Placebo und fanden ein günstiges Ansprechen auf die Behandlung und eine verringerte Mortalität ^{69, 70} .
Eine Zweitlinienbehandlung für aGvHD wird empfohlen, wenn eine Kortikosteroidresistenz oder -abhängigkeit auftritt.	Standardpraxis und Expertenmeinung

MMF: Mycophenolate-Mofetil; MP: Methylprednisolon;

Tabelle 2 (Teil 2): Empfehlungen der EBMT zur Behandlung der aGvHD

Behandlung der cGvHD (Tabelle 3)

Die Primärbehandlung bei neu diagnostizierter cGvHD wird mit Steroiden durchgeführt. In randomisierten Studien wurde der Zusatz anderer Wirkstoffe (Azathioprin, Cyclosporin, Thalidomid, MMF, Hydroxychloroquin oder CsA) zu Prednison untersucht und konnte bei Patienten mit cGvHD mit Standardrisiko keinen klinisch bedeutsamen Nutzen nachweisen^{23–25}. Trotz dieser enttäuschenden Ergebnisse bei cGvHD mit Standardrisiko, ist die primäre Zugabe eines anderen Immunsuppressivums zur Einsparung von Steroiden eine wertvolle Option bei Patienten mit sehr schwerer cGvHD. Die Erstbehandlung des Bronchiolitis-Obliterans-Syndroms (BOS) sollte in Kombination mit systemischen Steroiden erfolgen. Eine Metaanalyse und retrospektive Studien unterstützen die

Anwendung des FAM-Regimes (inhaliertes Fluticason 440 µg zweimal täglich, Azithromycin 250 mg dreimal wöchentlich und Montelukast 10 mg täglich)^{26–28}.

Der klinische Standard zur primären Behandlung der SR-cGvHD ist die Anwendung von Ruxolitinib. Diese Empfehlung basiert im Wesentlichen auf Ergebnissen aus einer randomisierten, kontrollierten Studie (REACH3), in der Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie verglichen wurde (z. B. extrakorporale Photopherese (ECP), Mycophenolat-Mofetil, Ibrutinib)²⁹. Die Gesamtansprechrate der cGvHD betrug 49,7 % gegenüber 25,6 % im Ruxolitinib- vs. Kontrollarm. Die Erkenntnisse aus Metaanalysen, in denen Daten aus mehreren retrospektiven Praxisstudien gebündelt wurden, stimmten mit den

Neue EBMT-Empfehlungen, 2024 publiziert ¹	
Empfehlung	Kommentar
Bei Erwachsenen mit steroidrefraktärer cGvHD wird die Anwendung von Ruxolitinib empfohlen.	Starke positive Wirkung auf die Gesamtansprechrate sowie das ausfallfreie Überleben in einer randomisierten Studie ²⁹ , einer tendenziell angepassten retrospektiven Analyse und Metaanalysen ^{63–65} .
Bei Erwachsenen mit steroidrefraktärer cGvHD ist Belumosudil eine potenzielle Therapieoption.	Ermutigende Gesamtansprechraten in nicht randomisierten Studien mit einer Gruppe stark vorbehandelter Patienten, die ein niedriges arzneimittelinduziertes Toxizitätsprofil aufweisen ^{71, 72} .
Bei Erwachsenen mit steroidrefraktärer cGvHD ist Ibrutinib eine potenzielle Therapieoption.	Ermutigende Gesamtansprechraten in nicht randomisierten Studien bei Patienten mit mäßiger GvHD-Belastung und einem akzeptablen Toxizitätsprofil ^{73–75} .
Weiterhin geltende EBMT-Empfehlungen, 2020 publiziert ⁵³	
Empfehlung	Kommentar
Die Entscheidung, mit der Behandlung von cGvHD zu beginnen, basiert auf der Art der Symptome, dem Schweregrad (gemäß NIH mittelschwer und schwer) und der Dynamik des Fortschreitens im Zusammenhang mit anderen relevanten Variablen wie Krankheitsrisiko, Chimärismus und minimalen Resterkrankungen.	Standardpraxis und Expertenmeinung
Die Erstbehandlung bei neu diagnostizierter cGvHD sind Steroide.	In randomisierten Studien wurde der Zusatz anderer Wirkstoffe (Azathioprin, Cyclosporin, Thalidomid, MMF, Hydroxychloroquin oder CsA) zu Prednison untersucht und es konnte kein klinisch bedeutsamer Nutzen bei Patienten mit cGvHD mit Standardrisiko nachgewiesen werden ^{23–25} .
Bei schwerer cGvHD ist die primäre Zugabe eines anderen Immunsuppressivums zur Einsparung von Steroiden eine wertvolle Option.	Expertenmeinung
Das Kortikosteroid der ersten Wahl ist Prednison in einer oralen Dosis von 1 mg/kg.	Standardpraxis und Expertenmeinung
Wenn der Patient bereits eine Kortikosteroidbehandlung erhält (z. B. nach der Behandlung von aGvHD), kann die Kortikosteroiddosis erhöht werden (wenn sie unter 1 mg/kg liegt) und normalerweise wird eine alternative Strategie angewendet, wie z. B. Calcineurin-Inhibitor oder ECP.	Standardpraxis und Expertenmeinung
Wenn der Patient zum Zeitpunkt des Beginns der cGvHD bereits die volle Dosis Kortikosteroid und CsA erhält, ist keine Standardbehandlung verfügbar: Die Fortsetzung der Kortikosteroid- und CsA-Therapie mit optimalen, unterstützenden Maßnahmen ist eine gültige Option, häufig wird jedoch eine Änderung der immunsuppressiven Therapie durchgeführt. Diese Patienten sollten nach Möglichkeit in klinischen Studien behandelt werden.	Expertenmeinung

BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; **CsA:** Cyclosporin A; **ECP:** extrakorporale Photopherese; **FAM:** Fluticason, Azithromycin und Montelukast; **MMF:** Mycophenolate-Mofetil; **NIH:** National Institutes of Health

Tabelle 3 (Teil 1): Empfehlungen der EBMT zur Behandlung der cGvHD

Empfehlung	Kommentar
Als Erstbehandlung des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms (BOS) wird das FAM-Regime (Fluticason, Azithromycin und Montelukast) in Kombination mit systemischen Steroiden empfohlen. Eine längere Anwendung von Azithromycin nach Abklingen des BOS wird jedoch aufgrund der Möglichkeit eines erhöhten Rückfallrisikos nicht empfohlen.	Es gibt ermutigende Daten aus nicht randomisierten Studien, die den therapeutischen Einsatz des FAM-Regimes (inhaliertes Fluticason 440 µg zweimal täglich, Azithromycin 250 mg dreimal wöchentlich und Montelukast 10 mg täglich) unterstützen ^{26–28} . Bei Patienten mit alloSCT war Azithromycin (250 mg dreimal pro Woche) mit erhöhten Rückfallraten verbunden ⁷⁶ .
Die zur vorläufigen Beurteilung der Wirksamkeit der Erstlinienbehandlung von cGvHD benötigte Zeit beträgt mindestens einen Monat.	Expertenmeinung

BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; **CsA:** Cyclosporin A; **ECP:** extrakorporale Photopherese; **FAM:** Fluticason, Azithromycin und Montelukast; **MMF:** Mycophenolate-Mofetil; **NIH:** National Institutes of Health

Tabelle 3 (Teil 2): Empfehlungen der EBMT zur Behandlung der cGvHD

Ergebnissen der randomisierten Studie überein. Die therapiebedingte Mortalität (NRM) unterschied sich weder in der randomisierten Studie noch in unterstützenden Studien. Das ausfallfreie Überleben betrug 74,9 % bei den mit Ruxolitinib behandelten Patienten gegenüber 44,5 % im Standardarm der REACH-3-Studie. Aufgrund dieser Daten empfiehlt die EBMT Ruxolitinib als Standard Primärbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit SR-cGvHD. Auch hier wird empfohlen, Ruxolitinib angesichts des Nebenwirkungsprofils bei schwerer Zytopenie oder schweren unkontrollierten Infektionen, mit Vorsicht anzuwenden.

ZELLULÄRE THERAPIEN BEI DER GVHD

T-Zell-basierte Therapien

T-Lymphozyten spielen eine zentrale Rolle im Immunsystem. Herkömmliche T-Lymphozyten entsprechen CD4⁺-T-Zellen, die eine Vielzahl von Zytokinen absondern. CD8⁺-T-Zellen definieren eine zytotoxische T-Zellpopulation, die in der Lage ist, Zielzellen abzutöten. Diese Populationen schützen den Organismus vor Infektionen und bösartigen Erkrankungen. Aus diesen Gründen wurden T-Lymphozyten häufig im Zusammenhang mit alloSCT eingesetzt, mit dem Ziel, Tumorzellen zu erkennen und abzutöten (Graft-versus-Leukemia-Effekt, GvL) und Infektionen, insbesondere opportunistische, zu kontrollieren. Neben diesen positiven Fähigkeiten sind T-Zellen jedoch auch an der Entwicklung von GvHD beteiligt.

Chimäre Antigenrezeptor Positive (CAR) T-Zellen

CARs sind chimäre Moleküle, die aus einem extrazellulären Teil mit Antigenspezifität, und einem intrazellulären Teil bestehen, der die Aktivierung der CAR-T-Zelle vermittelt. Während CAR-Konstrukte ursprünglich für den Einsatz in der Krebstherapie entwickelt wurden, könnten einige CARs auch zur Bekämpfung der bei GvHD auftretenden Entzündungsprozesse eingesetzt werden³⁰. Verschiedene Immunzellen tragen zur Pathologie von cGvHD bei, darunter B-Zellen, die Antikörper produzieren, proinflammatorische Zytokine freisetzen und als Antigen-präsentierende Zellen wirken, um die Aktivierung von T-Zellen zu fördern. Die B-Zellen scheinen sowohl aufgrund intrinsischer als auch extrinsischer Faktoren überreagibel zu sein, was die Selektion potenziell schädlicher Zellen begünstigt, die sowohl gegen Allo- als auch gegen Autoantigene reagieren^{31,32}.

Aufgrund ihrer entzündungsfördernden Eigenschaften könnte die selektive Depletion von B-Zellen eine potenzielle Therapieoption bei Patienten mit cGvHD darstellen. Zu diesem Zweck wurden mehrere Medikamente mit unterschiedlichen Ergebnissen zugelassen. Eine der größten Einschränkungen dieses Ansatzes liegt im Fehlen einer klaren Spezifität, die häufig auf Oberflächenantigene abzielt, die auf verschiedenen Zellpopulationen exprimiert werden³³. Eine mögliche Lösung könnte der Einsatz von Anti-B-Lymphozyten-CAR-T-Zellen sein, wie den Anti-CD19- oder Anti-CD22-CARs, die B-Lymphozyten eliminieren könnten. Insbesondere wurde eine vorteilhafte entzündungshemmende Aktivität von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen

kungen wie systemischem Lupus erythematodes gezeigt, indem bei zu Lupus neigenden Mäusen verringerte Mengen an Autoantikörpern und Immunkomplexen nachgewiesen wurden. Allerdings fehlen noch immer klinische Beweise für eine Rolle von Anti-CD19-CAR-T-Zellen bei der Behandlung von cGvHD beim Menschen³⁴.

Neben B-Zellen spielen auch Plasmazellen eine Rolle bei der Pathogenese von cGvHD. Insbesondere wurde gezeigt, dass cGvHD-Patienten im Verlauf der Krankheit Autoantikörper entwickeln können, die bei der Vermittlung von Gewebeschäden eine Rolle spielen könnten^{35,36}. Präklinische Mausmodelle zeigten deutlich, dass es zu einer Verminderung an Antikörper-sekretierenden Zellen kommt und die klinischen Manifestationen von cGvHD sich abschwächen³⁷. Anti-BCMA-CAR-T-Zellen können Plasmazellen effizient abtöten und wurden mit ermutigenden Ergebnissen zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom eingesetzt³⁸. Angesichts ihrer potenziellen Rolle bei der Pathogenese von cGvHD könnten Anti-BCMA-CAR-T-Zellen Plasmazellen effizient abtöten. BCMA-CAR-T-Zellen könnten aufgrund der Erschöpfung allo- und autoreaktiver Plasmazellen neue therapeutische Szenarien eröffnen.

Vor allem T-Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der GvHD. Auch hier ist der Einsatz von CAR-T-Zellen möglich: Anti-CD7-CAR-T-Zellen wurden entwickelt, um T-Zellen im Zusammenhang mit T-Zell-Malignomen aufgrund der selektiven Expression von CD7 auf T-Lymphozyten und NK-Zellen gezielt zu eliminieren. Diese Strategie könnte möglicherweise auch im Zusammenhang mit GvHD eingesetzt werden, um die durch T-Zellen vermittelte Entzündungsreaktion zu kontrollieren³⁹.

Neben Immunzellen sind auch andere Zellen an der Entstehung von Gewebeschäden bei der GvHD beteiligt. Insbesondere bei der cGvHD spielen Fibroblasten eine nachgewiesene Rolle bei der Vermittlung von Kollagenablagerungen und Fibrose, besonders in der Haut und der Lunge. Die Lungenfibrose ist eine der wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität bei cGvHD-Patientinnen und Patienten. Publiziert ist ein Anti-Fibroblasten-Aktivierungsprotein (FAP)-CAR-Konstrukt, um Fibroblasten anzugreifen und abzutöten⁴⁰. Anti-FAP-CAR-T-Zellen wurden in einem präklinischen Mausmodell für Herzfibrose evaluiert und erwiesen sich als wirksam bei der Verbesserung der Herzläsionen. Insbesondere zeigten die behandelten Mäuse im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Verringerung der Menge an Fibroblasten und damit der Fibrose. Die Therapie war mit einer Verbesserung kardialer Funktionsparameter wie fraktioneller Ver-

kürzung und Einströmgeschwindigkeit der Mitralklappe verbunden⁴⁰. Angesichts der wichtigen Rolle von Fibroblasten bei der cGvHD-Pathogenese könnten Anti-FAP-CAR-T-Zellen ein vielversprechendes therapeutisches Instrument darstellen.

Regulatorische T-Zellen (Tregs)

Tregs stellen eine Untergruppe von CD4⁺-T-Lymphozyten dar, die auf die Kontrolle von Immunreaktionen und die Aufrechterhaltung der Immuntoleranz spezialisiert sind. Tregs sind mit unterdrückenden Fähigkeiten ausgestattet, die entweder über die Sekretion von Mediatoren oder über den Kontakt von Zelle zu Zelle ausgeübt werden können. Ihre Wirkung ist für die korrekte Homöostase des Immunsystems von grundlegender Bedeutung. Im Kontext der alloSCT scheint das Gleichgewicht zwischen Effektor- und supprimierenden T-Zellen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der GvHD zu spielen.

Die erste klinische Studie am Menschen, die eine Treg-Infusion als adjuvante Therapie bei refraktärer GvHD testete, wurde 2009 von Trzonkowski et al. veröffentlicht⁴¹. Donor-Tregs wurden mit Anti-CD3-/CD28-Kügelchen inkubiert und mit hochdosiertem IL-2 expandiert. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Linderung der Symptome, was eine Verringerung der Immunsuppression ermöglichte. Im Jahr 2015 verwendeten Theil et al. eine Adoptivtherapie mit expandierten Donor-Tregs zur Behandlung refraktärer GvHD bei Patienten mit akuter Leukämie, die sich einer alloSCT unterzogen⁴². Die expandierten Zellen zeigten *in vitro* eine unterdrückende Funktion und wurden im Mittel 35 Wochen nach der Transplantation infundiert. Fünf Patienten erhielten eine Infusion. Bei zwei von fünf Patienten kam es zu einem Anstieg der zirkulierenden Tregs und einer teilweisen Verbesserung der GvHD⁴².

Später untersuchten Johnston et al. die Sicherheit und Verträglichkeit der Treg-Therapie bei steroidrefraktärer cGvHD bei MRD-alloSCT unter Verwendung hochaufgereinigter, von Spendern stammender Tregs. Die Tregs wurden in einer einzigen Infusion in drei verschiedenen Dosen verabreicht. Die maximal erreichbare Dosis ohne *ex-vivo*-Expansion betrug $1,5 \times 10^6$ Treg/kg, was zu ermutigenden vorläufigen klinischen Reaktionen führte⁴³.

Im Jahr 2015 wurde das klinische Konsortium TREGeneration mit dem primären Ziel gegründet, die Sicherheit (Phase 1) und vorläufige Wirksamkeit (Phase 2) verschiedener von Spendern stammender Treg-Produkte für die Behandlung von Patienten mit SR-cGvHD nach alloSCT zu testen. Diese Forschung wird parallel in mehreren Institutionen durchgeführt und verwendet unterschiedli-

che Protokolle für die Treg-Vorbereitung und / oder -Verabreichung. Die Ergebnisse der am Dana Farber Cancer Institute-Boston durchgeführten Phase-1-Studie wurden kürzlich veröffentlicht. Diese Gruppe zeigte, dass eine einzelne Infusion polyklonaler Treg-angereicherter Lymphozyten vom ursprünglichen Stammzellspender, gefolgt von täglicher niedrig dosierter IL-2-Behandlung, sicher und gut verträglich war und einen klinischen Nutzen brachte, auch bei Patienten mit unzureichender Reaktion auf IL-2 allein⁴⁴. Darüber hinaus kam es zu einer Zunahme der Vielfalt des Treg-Repertoires mit einer Ausweitung und langfristigen Persistenz infundierter Treg-Klonotypen.

Insgesamt wurde die Sicherheit der adoptiven Treg-Immuntherapie erfolgreich validiert. Es wurden jedoch neue Fragen hinsichtlich der idealen Quelle, der Isolierungsmethode, der Dosis und des Zeitpunkts der Treg-Infusion aufgeworfen. Laufende klinische Studien, die die Wirksamkeit der Treg-Infusion zur Vorbeugung und Behandlung von GvHD in größeren Populationen untersuchen, werden zur Klärung dieser Fragen beitragen und uns in naher Zukunft wichtige zusätzliche Informationen über die klinische Umsetzung dieser Zellen liefern.

Mesenchymale Stromazellen (MSC)

MSCs sind fibroblastenähnliche multipotente Vorläuferzellen mit immunsuppressiven Eigenschaften. Obwohl MSCs in klinischen Studien zur GvHD-Therapie ausgiebig eingesetzt wurden und eine gewisse Wirksamkeit gezeigt haben, erreichten einige Studien keine statistische Signifikanz. Die Ansprechraten waren zwischen 30 und 80 % variabel. Dies kann auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass viele Studienpatienten stark vorbehandelt wurden, sowie auf unterschiedliche Anwendungsverfahren, Dosierungen und Produktionsprotokolle. Darüber hinaus kann die Quelle der MSCs entscheidend für die therapeutische Wirksamkeit sein, wie präklinische *in-vivo*- und *in-vitro*-Studien gezeigt haben.

Der erste Bericht über die Behandlung steroidrefraktärer cGvHD mit MSCs umfasste 19 Patienten⁴⁵. Sie erhielten eine mittlere Dosis von aus dem Knochenmark stammenden MSCs von gesunden Spendern mit $0,6 \times 10^6$ Zellen/kg. 73,3 % der Patienten reagierten gut mit vier vollständigen und zehn teilweisen Remissionen, während fünf Patienten an einem Rückfall (n=2) und cGvHD-bedingten Komplikationen (n=3) starben. Bei keinem Patienten traten während oder unmittelbar nach der MSC-Verabreichung unerwünschte Ereignisse auf. Interessanterweise ging die klinische Verbesserung mit einem erhöhten Verhältnis von CD5+/CD5--B-Zellen bzw. CD28-/CD28+T-Zellen einher, was auf eine Verschiebung hin zum toleranteren immu-

nologischen Phänotyp hindeutet. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Verabreichung von MSC eine wirksame Rettungstherapie für refraktäre cGvHD sein kann⁴⁵.

Kürzlich überprüften und metaanalysierten Li et al. sechs randomisierte und 13 nicht randomisierte kontrollierte Studien, in denen die MSC-Co-Transplantation bei alloSCT mit alloSCT allein verglichen wurde⁴⁶. Im Allgemeinen verbesserte eine Co-Infusion von MSCs die Transplantation und verringerte das Risiko einer cGvHD, jedoch mit weniger ausgeprägtem Effekt auf aGvHD und therapiebedingter Mortalität (NRM). Insbesondere unterstützen die erhaltenen Daten die Anwendung von MSCs bei Kindern und jungen Menschen, die mit HLA-nicht-identischer SCT cotransplantiert wurden⁴⁶. Die Daten bestätigen eine frühere Studie, die zeigt, dass die MSC-Therapie zu erheblichen Verbesserungen im Hinblick auf das vollständige Ansprechen und das Gesamtüberleben bei cGvHD führte, mit wiederum geringerem Einfluss auf die Inzidenz, den Rückfall oder den Tod durch aGvHD⁴⁷.

MSCs können auch bei Patienten mit schwerer refraktärer cGvHD wirken und dennoch dauerhafte Reaktionen hervorrufen. In einer aktuellen Studie von Boberg et al. erhielten elf Patienten über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten wiederholte Infusionen allogener, aus dem Knochenmark stammender MSCs. Sechs Patienten reagierten auf die MSC-Behandlung gemäß den Ansprechkriterien der National Institutes of Health, begleitet von einer Verbesserung der GvHD-bedingten Symptome und der Lebensqualität. Bemerkenswert ist, dass die MSC-Behandlung sieben Tage nach jeder Infusion mit einem signifikanten Anstieg der naiven T-Zellen, B-Zellen und Tregs verbunden war. Bereits vor der Behandlung hatten die Responder höhere Werte an naiven T- und B-Zellen. Darüber hinaus waren die CXCL9- und CXCL10-Chemokinspiegel bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern stark erhöht, was sie zu potenziellen neuen Biomarkern für das MSC-Therapieergebnis macht⁴⁸.

Ein alternativer Wirkmechanismus, der MSC-behandelten Patienten mit cGvHD zugutekommen könnte, ist die Induktion von CD5+-regulatorischen B-Zellen. In einer prospektiven klinischen Studie wurden 23 refraktäre cGvHD-Patientinnen und Patienten mit Knochenmark-MSCs von Drittanbietern behandelt. 20 von 23 Patienten zeigten über einen Nachbeobachtungszeitraum von zwölf Monaten ein vollständiges oder teilweises Ansprechen. Die klinische Verbesserung ging mit einer deutlich erhöhten Anzahl IL-10-produzierender CD5+ B-Zellen einher. Wichtig ist, dass CD5+-B-Zellen von cGvHD-Patienten nach der MSC-Behandlung eine erhöhte IL-10-Ex-

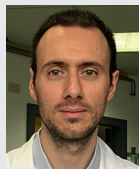
pression zeigten, was mit einer verringerten Produktion entzündlicher Zytokine durch T-Zellen verbunden war⁴⁹.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass MSCs im Allgemeinen für die Behandlung von refraktärer GvHD geeignet sind. Um diese Therapieoption weiter voranzutreiben, sind jedoch größere randomisierte, kontrollierte Studien mit wiederholten Zelldosen und gut konzipierten Biomarkerstudien erforderlich.

Die Autoren



Prof. Dr. med. Olaf Penack
Direktor Advanced Cellular Therapy Program
Abteilung für Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow
Klinikum
olaf.penack@charite.de



Dr. Matteo Doglio
Postdotorand
Labor für experimentelle Hämatologie
Abteilung für Immunologie, Transplantation und
Infektionskrankheiten
Vita-Salute-Universität
doglio.matteo@hsr.it



Prof. Marit Inngjerdigen
Abteilungsleiterin Pharmakologie
Universität Oslo
marit.inngjerdigen@medisin.uio.no



Dr. rer. nat. Katarina Riesner
Postdotorandin
Abteilung für Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow
Klinikum
katarina.riesner@charite.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum
Download unter: www.drk-haemotherapie.de