

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und  
Tumorimmunologie der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Therapeutischer Stellenwert der Gabe von kryokonservierten  
Spenderlymphozyten bei Patienten mit ausgewählten  
hämatologischen Erkrankungen nach allogener  
Stammzelltransplantation**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Christin Vogelsänger

aus Rüdersdorf b. Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

*Teilergebnisse dieser Promotion wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens in folgendem Kongressbeitrag als Poster bereits publiziert:*

Philipp Hemmati, MD, **Christin Vogelsänger**, Theis Terwey, MD, Christian Jehn, MD, Lam G. Vuong, MD PhD, Igor Wolfgang Blau, MD, Olaf Penack, MD, Bernd Dörken, Renate Arnold, MD PhD: *Efficacy of Adoptive Immunotherapy By Donor Lymphocyte Infusions after Allogeneic Stem Cell Transplantation from Related an Unrelated Donors: A Single Center Retrospective Analysis.* Blood. 2016 Dez 2. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.4556.4556><sup>1</sup>

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>7</b>
<b>Abstract</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>9</b>
1.1 Allogene Stammzelltransplantation	9
1.1.1 grundlegender Ablauf	10
1.1.1.1 Indikation	10
1.1.1.2 Spenderauswahl und Stammzellquelle	11
1.1.1.3 Konditionierung	12
1.1.1.4 Transplantation und Posttransplantationsverlauf	13
1.1.2 Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion	15
1.2 Donorlymphozyten-Infusion	18
1.2.1 Entwicklung	19
1.2.2 Wirkungsweise	20
1.2.3 Indikation	21
1.2.4 Nebenwirkung	22
<b>2. Fragestellungen</b>	<b>22</b>
<b>3. Methodik</b>	<b>23</b>
3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	23
3.2 Datenerfassung	23
3.2.1 verwendete klinische Scores	24
3.2.2 klinische Endpunkte	25
3.3 Auswertung und statistische Methoden	25
3.4 Standardprotokolle der Charité	27

---

3.4.1 Ablauf der alloSZT	27
3.4.1.1 Konditionierung	27
3.4.1.2 Transplantation und Posttransplantationsverlauf	28
3.4.2 Ablauf der DLI	29
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>30</b>
4.1 Patientencharakteristika	30
4.2 Überlebensdaten der Gesamtkohorte	34
4.3 Ergebnisse der Univariatanalysen	36
4.3.1 Alter	36
4.3.2 Geschlecht	38
4.3.3 Karnofsky-Index	39
4.3.4 HCT-CI	40
4.3.5 Grunderkrankung	42
4.3.6 Risikogruppe (Disease-risk Index)	43
4.3.7 Konditionierung	45
4.3.8 Spendertyp	46
4.3.9 Indikation der DLI-Gabe	48
4.3.10 Anzahl der DLI-Gaben	49
4.3.11 Auftreten einer aGvHD nach DLI-Gabe	51
4.3.12 Auftreten einer cGvHD nach DLI-Gabe	52
4.4 Cox-Regression und multivariate Analyse	54
<b>5. Diskussion</b>	<b>60</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>
<b>Eidesstaatliche Erklärung</b>	<b>87</b>
<b>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen</b>	<b>88</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>89</b>
<b>Publikationsliste</b>	<b>90</b>
<b>Danksagung</b>	<b>91</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ALL	-	Akute lymphatische Leukämie
alloSZT	-	allogene Stammzelltransplantation
AML	-	Akute myeloische Leukämie
APC	-	<i>antigen-presenting cells</i> (engl.), antigenpräsentierende Zellen
ATG	-	Antithymozytenglobulin
BM	-	<i>bone marrow</i> (engl.), Knochenmark
CI	-	<i>confidence intervall</i> (engl.), Konfidenzintervall
CLL	-	Chronische lymphatische Leukämie
CML	-	Chronische myeloische Leukämie
CR	-	<i>complete remission</i> (engl.), Komplette Remission
CTL	-	<i>cytotoxic T lymphocytes</i> (engl.), zytotoxische T-Lymphozyten
DGHO	-	Dt. Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DFS	-	<i>disease-free survival</i> (engl.), krankheitsfreies Überleben
DLI	-	<i>donor lymphocyte infusion</i> (engl.), Spenderlymphozyteninfusion
DRI	-	<i>disease risk index</i> (engl.), Erkrankungsrisikoindex
EFS	-	<i>eventfree survival</i> (engl.), ereignisfreies Überleben
EBMT	-	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
FDMR	-	<i>female donor male recipient</i> (engl.), Weiblicher Spender bei männlichem Empfänger
G-CSF	-	<i>granulocyte-colony stimulating factor</i> (engl.), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GMALL	-	German-Multicenter-ALL-Studien
GvHD	-	<i>graft-versus-host disease</i> (engl.), Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion
GvL-Effekt	-	<i>Graft-vs.-leucemia effect</i> (engl.), Transplantat-gg.-Leukämie Effekt
HL	-	Hodgkin Lymphom
HLA	-	<i>human leukocyte antigen</i> (engl.), Humanes Leukozytenantigen
HCT-CI	-	<i>hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index</i> (engl.) Stammzelltransplantations-Komorbiditäten-Index
KG	-	Körpergewicht
KI	-	kumulative Inzidenz

---

KI-NRM	-	kumulative Inzidenz der Nicht-Rezidiv-Mortalität
KI-R	-	kumulative Inzidenz der Rezidive und Progress
KOF	-	Körperoberfläche
KPS	-	<i>Karnofsky-performance-scale</i> (engl.), Karnofsky-Index
KMT	-	Knochenmarkstransplantation
MAC	-	<i>myeloablative conditioning</i> (engl.), myeloablative Konditionierung
MC	-	<i>mixed chimerism</i> (engl.), gemischter Chimärismus
MDS	-	Myelodysplastisches Syndrom
MPN	-	Myeloproliferative Neoplasien
MRD	-	<i>minimal residual disease</i> (engl.) Minimale Resterkrankung
MUD	-	<i>matched unrelated donor</i> (engl.), HLA-kompatibler unverwandter Spender
mMUD	-	<i>mismatched unrelated donor</i> (engl.), HLA-differenter unverwandter Spender
NHL	-	Non-Hodgkin Lymphom
NIH	-	National Institutes of Health
NRM	-	<i>non relapse mortality</i> (engl.), nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalität
OS	-	<i>overall survival</i> (engl.), Gesamtüberleben
PBSC	-	<i>peripheral blood stem cell</i> (engl.), periphere Blutstammzellen
PCR	-	<i>polymerase chain reaction</i> (engl.), Polymerase-Kettenreaktion
PR	-	Partielle Remission
RIC	-	<i>reduced intensity conditioning</i> (engl.) Konditionierung reduzierter Dosis
PD	-	<i>progressive disease</i>
RD	-	<i>matched related donor</i> (engl.), HLA-kompatibler verwandter Spender
RR	-	<i>response rate</i> (engl.), Ansprechrate
SD	-	<i>stable disease</i>
SOP	-	<i>standard operating procedure</i> (engl.), Standardarbeitsanweisung
STR	-	<i>short tandem repeats</i> (engl.), kurze hintereinander auftretende Wiederholungen / Mikrosatelliten
VNTRs	-	<i>variable number tandem repeats</i> (engl.), Tandemwiederholung mit variabler Anzahl
WHO	-	<i>World Health Organization</i> (engl.), Weltgesundheitsorganisation

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Das Auftreten von Rezidiven nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloSZT) zählt zu den häufigsten Ursachen für ein Therapieversagen und stellt eine enorme Herausforderung für die weitere Behandlung dar. Der Einsatz von Donorlymphozyten-Infusion (DLI) eröffnet die Möglichkeit, ein Rezidiv bei verschiedensten hämatologischen Neoplasien zu therapieren oder dessen Entstehung vorzubeugen. Die vorliegende Arbeit untersucht, inwiefern verschiedene Einflussfaktoren im Rahmen einer DLI-Gabe Auswirkungen auf das Überleben haben.

**Methodik:** Es wurden 160 Patienten, die vom 30.09.1998 bis zum 31.12.2014 mit DLI nach einer alloSZT aufgrund einer hämatologischen Erkrankung an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden, retrospektiv untersucht. Zur Erfassung des Gesamtüberlebens (*overall survival*, OS) und ereignisfreien Überlebens (*event-free survival*, EFS) wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewandt. Die kumulative Inzidenz der Rezidive (KI-R) und der Nicht-Rezidiv-Mortalität (KI-NRM) wurde in einem kompetitiven Risikomodell ermittelt. Zur Identifizierung unabhängiger Faktoren für das Überleben erfolgten Cox-Regressionsanalysen.

**Ergebnisse:** Das OS der gesamten Kohorte belief sich nach einem, drei und fünf Jahren auf 81 %, 64 % und 58 %, das EFS auf 68 %, 54 % und 52%. Die KI-R betrug zu denselben Zeitpunkten 14 %, 31 % und 34 %, die KI-NRM 7 %, 12 % und 15 %. Das mediane Follow-up nach DLI belief sich auf 21,2 Monate. Eine DLI-Gabe erfolgte bei 29 % aufgrund eines hämatologischen Rezidivs, bei 54 % präemptiv und bei 17 % prophylaktisch. Die DLI-Indikation war ein starker unabhängiger Faktor für das OS ( $p = < 0,001$ ), das EFS ( $p = < 0,001$ ) sowie für die KI-R ( $p = < 0,001$ ). Eine präemptive oder prophylaktische DLI-Gabe war mit einem signifikant längeren OS, EFS und niedrigerer KI-R assoziiert. Eine aGvHD nach DLI trat bei 35,6 % der Patienten auf, eine cGvHD bei 32,6 %. Dabei bedingte eine aGvHD eine signifikant höhere KI-NRM ( $p = < 0,001$ ). Bei Auftreten einer cGvHD zeigten sich ein signifikant längeres OS ( $p = 0,040$ ) sowie eine geringere KI-R ( $p = 0,001$ ).

**Schlussfolgerungen:** DLI sind eine wichtige Therapieoption nach alloSZT. Insbesondere der präemptive oder prophylaktische Einsatz von DLI kann durch den Graft-versus-Leukemia-Effekt (GvL-Effekt) Langzeitremissionen bei hämatologischen Neoplasien nach alloSZT induzieren. Die mit dieser Therapie assoziierte erhöhte Morbidität durch eine cGvHD ist ein positiver Prädiktor für das Überleben.

## Abstract

**Introduction:** Relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT) remains the major cause for treatment failure and is an enormous challenge for further treatment. The use of donor lymphocyte infusion (DLI) gives the opportunity to cure a relapse or even more to prevent it. The present study examines how different factors affect the survival of patients who were treated with DLI after alloSCT.

**Methods:** The data of 160 patients, who were treated with DLI after alloSCT at the Department of Hematology, Oncology and Tumor Immunology at the Charité - Universitätsmedizin Berlin from September 30th, 1998 to December 31st, 2014 were analyzed retrospectively. The Kaplan-Meier method was applied to calculate overall survival (OS) and event free survival (EFS). The cumulative incidence of relapse (CI-R) and non-relapse mortality (CI-NRM) were calculated in a competitive risk setting. Independent factors were identified using COX regression models.

**Results:** The OS of the entire cohort after 1, 3 and 5 years was 81 %, 64 % and 58 %, the EFS was 68 %, 54 % and 52 %. The CI-R at the same time points was 14 %, 31 % and 34 %; the CI-NRM was 7 %, 12 % and 15 %. The median follow-up after DLI of the entire cohort was 21,2 months. DLI were given in 29 % of patients because of a hematologic relapse, in 54 % in a preemptive setting and 17 % were given prophylactic. The indication for DLI was a strong independent predictor for OS ( $p = < 0,001$ ), EFS ( $p = < 0,001$ ) and CI-R ( $p = < 0,001$ ). Preemptive and prophylactic use of DLI was associated with a significant longer OS, EFS and lower CI-R. The incidence of acute GvHD after DLI was 35,6 %, whereas chronic GvHD was noted in 32,6 % of the patients. Acute GvHD was associated a significantly higher CI-NRM ( $p = < 0,001$ ). The occurrence of chronic GvHD was paralleled to a significantly longer OS ( $p = 0,040$ ) and a lower CI-R ( $p = 0,001$ ).

**Conclusions:** DLI constitute an important therapeutic option after alloSCT. Our study shows that especially the preemptive and prophylactic use of DLI is feasible and capable of inducing long-term remission after alloSCT. This further underscores that the associated graft-versus-leukemia (GvL) effect is a potent mechanism to allow for long-term cure of the malignant disease. The increased morbidity of cGvHD associated with this therapy is a positive predictor of the survival.

## 1. Einleitung

Die Behandlung maligner hämatologischer Systemerkrankungen stellte lange eine große Herausforderung dar und ist auch heute noch mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden. Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloSZT) besitzt bei der Therapie spezifischer Erkrankungen einen besonders hohen Stellenwert. Sie ist eine sehr komplexe, für den Patienten intensive und risikoreiche Behandlung und gilt in vielen Konstellationen als die Therapieoption mit dem höchsten kurativen Potential.<sup>2,3</sup> Ein Rezidiv nach alloSZT ist dabei die Hauptursache eines Versagens der Behandlung und in der Regel mit einer sehr ungünstigen Prognose verbunden.<sup>4</sup> Die Gabe von Spenderlymphozyten, Englisch *donor lymphocyte infusion* (DLI), als adoptive Immuntherapie stellt mittlerweile eine fest etablierte und effektive Therapieoption nach alloSZT dar, die beispielweise bei ungünstigen Risikoprofilen oder beim Auftreten eines gemischten Chimärismus sowie als Folgebehandlung bei hämatologischen oder molekularen Rezidiven eingesetzt werden kann, um stabile Remissionen zu induzieren.<sup>5-7</sup>

### 1.1 allogene Stammzelltransplantation

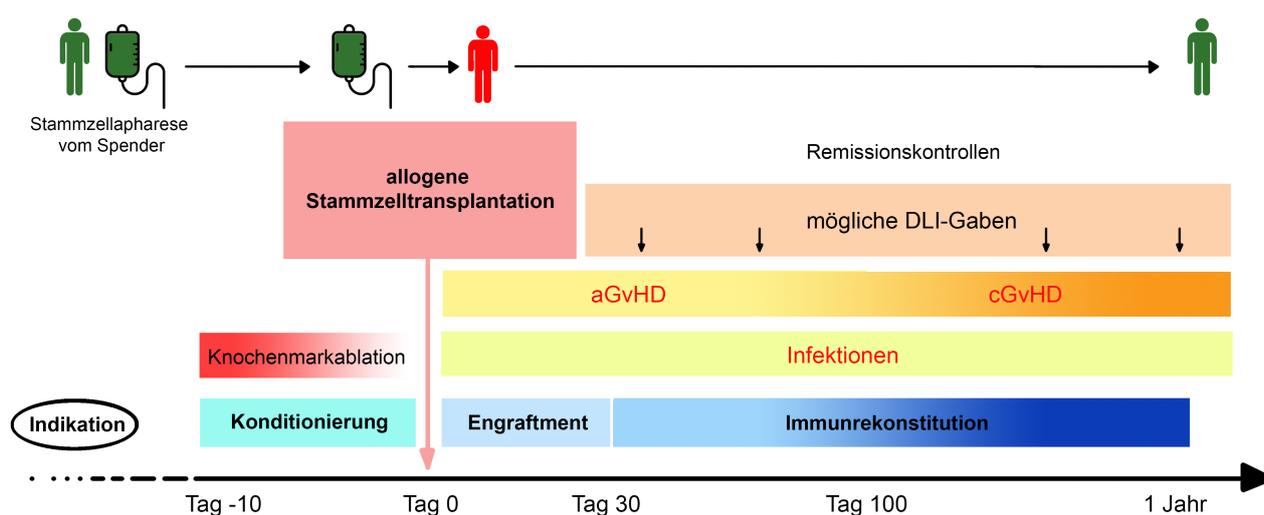
Die alloSZT stellt einen kurativen Ansatz zur Behandlung von benignen und malignen Erkrankungen der Hämatopoese dar, wobei die Indikationen zur alloSZT am häufigsten bei hämatologischen Neoplasien gestellt wird.<sup>8</sup> Durch Transfusion von pluripotenten Stammzellen wird das hämatopoetische System des Empfängers ersetzt und das Immunsystem des Spenders übertragen. Als Folge kommt es zum einen zum immunologisch bedeutsamen und erwünschten Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (*Graft-versus-leukemia effect*, GvL-Effekt), bei dem verbliebene maligne Zellen durch alloreaktive T-Lymphozyten zerstört werden. Zum anderen kann eine unerwünschte Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (*Graft-versus-host disease*, GvHD) auftreten.<sup>9</sup>

Die Grundlagen der alloSZT gehen bis auf Rudolf Virchow (1821–1902) zurück, der versuchte, das Blut mit seinen Bestandteilen und dessen Bildung zu verstehen.<sup>10</sup> Bis sich jedoch das Verfahren der alloSZT als erfolgreiche Therapie etablieren konnte, wurden etliche Meilensteine in der Medizin durchlaufen. Heute ist die Anzahl der alloSZT seit ihrer Entdeckung stetig steigend.<sup>11</sup> Aus der Erhebung des EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) von 2019 wurden in Europa insgesamt 48512 Transplantationen durchgeführt, davon 41 % (19798) alloSZT.<sup>8</sup> Das

sind 0,9 % mehr alloSZT als 2018. In Deutschland sind es über 3000 Transplantationen im Jahr.<sup>12</sup>

### 1.1.1 Grundlegender Ablauf

Prinzipiell gibt es bei der alloSZT nach der Indikationsstellung und Spenderauswahl drei verschiedene Phasen: die Konditionierung, die Transfusion der Stammzellen mit folgendem Engraftment (Regeneration) und Anwachsen der Zellen sowie dem Beginn der Blutbildung und Rekonstitution. Diese Punkte werden im Folgenden genauer erläutert und sind in **Abbildung 1** dargestellt.



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung des Ablaufs einer alloHSZT mit ihren unterschiedlichen Phasen und möglichen Risiken

#### 1.1.1.1 Indikation

Eine Indikation zu einer alloSZT zu stellen, impliziert stets eine individuelle Abwägung und erfordert das Einbeziehen verschiedener patienten- und krankheitsbezogener Variablen. Generell kann die Indikation zur alloSZT dann gestellt werden, wenn die Transplantation, verbunden mit ihren möglichen behandlungsassoziierten Komplikationen, mit einer besseren Prognose assoziiert ist als bei einer alternativen Therapie.<sup>13</sup> Bei den verschiedenen transplantationsrelevanten Entitäten ist das krankheitsspezifische Risikoprofil von Bedeutung und beeinflusst das Überleben. Die häufigste Indikation für eine alloSZT entfällt auf akute Leukämien. Sie machen zusammen etwas über die Hälfte aller alloSZT aus.<sup>8,12</sup> Am zweithäufigsten wird die

Indikation zur alloSZT bei MPN und MDS inkl. der CML gestellt, laut Jahresbericht des deutschen Registers für Stammzelltransplantationen 2019 mit insgesamt ca. 23 %.<sup>14</sup> Darüber hinaus zählen lymphoproliferative Erkrankungen, wie Lymphome mit ca. 12 %, zu den Indikationen. Ferner kommt die alloSZT mit etwas über 8 % auch bei nicht-malignen Erkrankungen wie einer gestörten Hämatopoese oder Immundefekten zum Einsatz. AlloSZT bei soliden Tumoren, wie z. B. Neuroblastomen, sind eine seltene Therapieoption.<sup>14</sup>

Die Indikationen im Einzelnen sind:

*1) Akute Leukämien:*

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)

*2) Myelodysplastische Syndrome / Myeloproliferative Neoplasien*

- Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
- Myeloproliferative Neoplasien (MPN) inkl. der CML

*3) Reife B- und T-Zell-Neoplasien*

- chronische lymphatische Leukämie (CLL)
- Lymphome (Hodgkin-Lymphome [HL] und Non-Hodgkin-Lymphome [NHL])
- Multiples Myelom (MM)

*4) Nicht-maligne Erkrankungen:*

- Störungen der Hämatopoese
- angeborene Immundefektsyndrome
- Stoffwechselerkrankungen

*5) Solide Tumoren*

### **1.1.1.2 Spenderauswahl und Stammzellquelle**

Entscheidend für die Auswahl eines geeigneten Spenders ist die Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger, beruhend auf der Übereinstimmung der HLA-Gene (*human leukocyte antigen*, Humanes Leukozytenantigen). Diese Gene kodieren Oberflächenproteine von Zellen und nehmen eine zentrale Rolle zur Differenzierung zwischen körpereigenen und -fremden Zellen ein.

Goldstandard ist eine hochauflösende Typisierung für die Genloci HLA-A, -B, -C, -DRB, -DQ und -DP. Je geringer die Übereinstimmung, desto höher liegt das Risiko für eine

Transplantatabstoßung oder GvHD.<sup>15</sup> Als optimale Konstellation gilt eine Übereinstimmung bei Spender und Empfänger von allen zehn Allelen. Ein HLA-kompatibler verwandter Spender (*matched related donor*, RD) steht jedoch nur bei ca. 25 % aller Patienten zur Verfügung.<sup>16</sup> Alternativ kann ein HLA-kompatibler unverwandter Spender (*matched unrelated donor*, MUD) herangezogen werden, da Studien zeigen konnten, dass keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) oder Leukämie-freiem Überleben (*disease-free survival*, DFS) bestehen.<sup>17</sup> Weitere Optionen sind HLA-teilkompatible Spender (*mismatched unrelated donor*, mMUD).<sup>18</sup>

Seit Beginn der 1990er Jahre führten neue Erkenntnisse zur Stammzellmobilisation mittels des Granulozyten-Kolonien stimulierenden Faktor (G-CSF) dazu, dass periphere Blutstammzellen (*peripheral blood stem cells*, PBSC) weitgehend das Knochenmark (*bone marrow*, BM) als klassische Stammzellquelle bei Erwachsenen ablösen und somit das Verfahren zunehmend vereinfachte.<sup>19,20</sup> Eine alternative, jedoch selten genutzte Quelle ist das Nabelschnurblut.<sup>14</sup>

### 1.1.1.3 Konditionierung

Der Transplantation geht die Konditionierungstherapie voraus, bei der durch Verabreichung von Chemotherapie und/oder Bestrahlung sowie einer möglichen Antikörpertherapie der Körper auf die Übertragung fremder Zellen vorbereitet wird. Diese Behandlung hat dabei drei Ziele: (1) Platz zu schaffen für die zu verabreichenden Zellen durch Eliminierung eines Großteils der Zellen im Knochenmark, (2) eine Immunsuppression, um Abstoßungsreaktionen zu verhindern und (3) die Elimination von malignen Zellen.<sup>21</sup>

Die Konditionierung kann in verschiedenen Regimen erfolgen. Die sogenannte Standardtherapie und früher stets angewandte Behandlung stellt die hochdosierte myeloablative Chemotherapie oder Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie (*myeloablative conditioning*, MAC) dar. Hierbei werden mittels Ganzkörperbestrahlung und der Gabe von Cyclophosphamid die hämatologischen Stammzellen des Knochenmarks nahezu vollständig eliminiert. Durch diese irreversiblen Knochenmarksuppression geht dieses Verfahren mit einem hohen Risiko für Infektionen einher und wird nur bei jüngeren Patienten ohne relevante Komorbiditäten angewandt.<sup>22</sup> Alternativ können bei bestimmten Patientengruppen dosisreduzierte Regime (*reduced*

*intensity conditioning*, RIC) genutzt werden, mit dem Ziel durch eine reversible Myelosuppression die behandlungsassoziierte Toxizität zu reduzieren. Durch niedrigere Zystostatikadosen kommt es im Vergleich zu MAC-Konditionierungen zu einem geringeren Auftreten von Nicht-Rezidiv-assoziiierter Mortalität (*Non relapse mortality*, NRM). Es wurden jedoch in einzelnen Arbeiten teils erhöhte Rezidivraten beschrieben.<sup>23,24</sup> Auch wenn das Herausarbeiten von optimalen RIC-Regimen noch Gegenstand aktueller Diskussionen ist, findet diese Option immer mehr Eingang in die Therapie und sollte durch entscheidende Faktoren, wie beispielsweise einer erhöhten Komorbidität oder eines erhöhten Alters des Patienten, im Kontext seiner Erkrankung individuell in Erwägung gezogen werden.<sup>25,26</sup> Die Gabe von Antithymozytenglobulin (ATG) im Rahmen der RIC-Konditionierung dient der T-Zell-Depletion, um das Risiko einer GvHD oder Transplantatabstoßung zu minimieren oder zu verhindern.<sup>27</sup>

#### **1.1.1.4 Transplantation und Posttransplantationsablauf**

Die gewonnenen Stammzellen werden dem Patienten intravenös verabreicht. Der Tag der Transplantation gilt als Tag 0 (d+0). Meist wird bereits zwei Tage vor der Transplantation mit einer immunsuppressiven Therapie begonnen. Der Zeitraum nach der Transplantation stellt eine sehr vulnerable Phase dar und kann in drei Stadien eingeteilt werden.<sup>28</sup> Zunächst befindet sich der Patient direkt nach der Transplantation in einer schweren Panzytopenie. Es erfolgt bis d+28 die Regenerationsphase (*Engraftment*), in der die transfundierten Stammzellen im Knochenmark anwachsen und mit der Blutbildung beginnen. Dieser Prozess der Spenderhämatopoese kann mithilfe von PCR-basierten Detektionsverfahren verfolgt werden und damit auch der Therapieerfolg kontrolliert werden. Es kommt bis zur vollständigen Immunrekonstitution zu einer vulnerablen Phase für Infektionen. Entscheidend ist hier der Anstieg der Granulozyten auf 500/µl, mit dem die Isolation des Patienten durch das verringerte Infektionsrisiko aufgehoben werden kann.

Im Verlauf nach der alloSZT erfolgt beim Patienten ein engmaschiges Monitoring bezüglich Infektionen, Chimärismusanalysen sowie die Bestimmung der minimalen residuellen Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD), um die Posttransplantationsphase bestmöglich zu überwachen, Komplikationen oder Rezidive frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls zu intervenieren.<sup>29,30</sup>

Ein gemischter Chimärismus (*mixed chimerism*, MC) beschreibt einen Zustand beim Patienten nach alloSZT, bei dem sowohl Spender- als auch Empfängerzellen nachweisbar sind.<sup>31</sup> Dabei befindet sich der Patient in einer Situation, in der das Spenderprofil sich nicht zu 100 % im Organismus etabliert und sich persistierende oder wiederauftretende autologe Zellen durchsetzen. So kann eine fortbestehende Empfängerhämatopoese tumoröse Zellen hervorbringen und zum erneuten Ausbruch der Erkrankung führen. Zur Chimärismusbestimmung stehen mehrere Nachweismethoden zur Verfügung. Die Methode der Wahl stellt die PCR (*polymerase chain reaction*, Polymerase-Kettenreaktion) von VNTRs (*variable number tandem repeats*) oder STR (*short tandem repeats*) dar. Dieser Nachweis basiert auf der Detektion repetitiver DNA-Sequenzen, besitzt eine hohe Empfindlichkeit und kann schon früh einen MC nachweisen.<sup>32</sup> Da die Entstehung eines MC eine dynamische Entwicklung ist, werden Analysen in definierten Abständen durchgeführt. So sollte bis d+28 mindestens eine Chimärismusuntersuchung zur Dokumentation des erfolgreichen Anwachsens erfolgen und in den ersten sechs Monaten nach Transplantation krankheitsadaptiert alle ein bis zwei Wochen, mindestens jedoch einmal pro Monat, durchgeführt werden.<sup>30,33</sup>

Auch die MRD, also das Verbleiben von Leukämiezellen nach der Therapie, dient der Verlaufskontrolle und weiteren Therapieplanung. Der Nachweis einer MRD ist mit einer höheren Rezidivrate assoziiert<sup>34</sup> und hat eine bessere Vorhersagekraft als viele konventionelle Risikofaktoren.<sup>35</sup> Auch hier stehen verschiedene PCR-basierte Methoden sowie die Immunphänotypisierung zur Verfügung. Eine hämatologische Remission bedeutet, dass sich weniger als 5 % Blasten im KM befinden, keine peripheren Blasten nachweisbar sind, kein Organbefall vorliegt und Normozellularität im Blutbild besteht.<sup>36,37</sup> Dabei besteht jedoch die Möglichkeit, dass sich noch immer leukämische Zellen im Organismus nachweisen lassen. Um diese detektieren zu können, genügen morphologische Standardmethoden nicht und so werden weitere Analysen herangezogen, wie beispielsweise konventionelle Zytogenetik nach einer alloSZT, bei der chromosomale Veränderungen Hinweise auf eine Resterkrankung geben können.

Im Rahmen einer alloSZT kann es zu zahlreichen Komplikationen kommen. Als eine der führenden und gravierendsten Folgen gilt die GvHD (vgl. Kapitel 1.1.2). Zu den häufigsten Frühkomplikationen nach alloSZT gehören direkte Schädigungsfolgen der Konditionierungstherapie, wie die Mukositis. Bedingt durch die Panzytopenie kann es

zu Blutungen oder Störungen der plasmatischen Gerinnung kommen. Durch die Immundefizienz aufgrund einer Granulozytopenie und die systemische Immunsuppression im Rahmen der GvHD-Prophylaxe sind insbesondere Infektionen eine häufige Komplikation.<sup>38</sup> Spätfolgen können sich neben Infektionen bei transplantierten Patienten in Form von Sekundärneoplasien zeigen, für die durch die Behandlung ein erhöhtes Risiko besteht.<sup>39,40</sup>

Supportive Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität und Reduzierung der Behandlungsfolgen sind u.a. die Gabe von Infusionen, Blutprodukten, wie Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten, oder Medikamenten zur Infektionsprophylaxe.

### 1.1.2 Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion

Die GvHD und deren Folgen stellt eine der Hauptursachen für eine erhöhte Morbidität und Mortalität sowie Lebensqualitätseinschränkung nach Übertragung immunkompetenter, fremder Zellen dar.<sup>41</sup> Hierbei kommt es zu einer unerwünschten immunologischen Reaktion der immunkompetenten Zellen des Transplantats, die sich gegen den Wirt richtet. Nach klinischen Gesichtspunkten wird die GvHD in eine akute (aGvHD) und chronische (cGvHD) Verlaufsform eingeteilt. Die aGvHD entsteht bei 30–60 % der Patienten, die eine alloSZT erhalten und trägt zu 15–30 % der Todesfälle bei<sup>42</sup>, während die chronische GvHD bei ca. 50 % nach alloSZT auftritt und für ungefähr 25 % der Todesfälle verantwortlich ist.<sup>43,44</sup>

Der GvHD liegt eine komplexe, noch nicht vollständig geklärte Pathophysiologie zugrunde. Vereinfacht tritt diese Reaktion auf, wenn zwei genetisch fremde Gewebe, wie bei einer alloSZT oder Gabe von DLI, miteinander interagieren können. Billingham postulierte 1966 drei Grundvoraussetzungen für die Entwicklung einer GvHD: (1) das Transplantat besitzt immunkompetente Zellen; (2) die Empfängerzellen besitzen Antigene, die vom Spender als fremd erkannt werden; und (3) der Empfänger ist nicht in der Lage die Spenderzellen abzustößeln.<sup>45</sup> Vermittelt wird diese Reaktion durch CD4-positive Spender-T-Lymphozyten und deren Interaktion mit antigenpräsentierenden Zellen (*antigen-presenting cells*, APCs) des Empfängers.<sup>46</sup> Für die gegen den Wirt gerichtete Reaktion ist es kennzeichnend, dass sie auf typischen inflammatorischen Mechanismen beruht und dass das Gewebe des Empfängers durch Infektionen, krankheitsbedingte Prozesse und v.a. durch die Konditionierung bereits vorgeschädigt ist.<sup>47</sup> Basierend auf dieser Gewebedestruktion kommt es zur Zytokinausschüttung, die

wiederum die Expression von APCs steigert. Folglich werden Spender-T-Lymphozyten aktiviert und es kommt zu deren Proliferation, Differenzierung sowie Migration. Durch Zytokinproduktion und Zellproliferation mündet die Kaskade schließlich in einer systemischen Inflammation und es resultieren durch Effektormechanismen, wie Apoptose oder Zytolyse, Organschädigungen.<sup>42,48</sup> Die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen akuter und chronischer GvHD sind dagegen noch nicht abschließend geklärt.

Ausprägungen der GvHD können sehr variieren und abhängig sein von verschiedensten, zum Teil kontrovers diskutierten Prädiktoren, wie der Konstitution des Patienten (Alter, Geschlecht, Fitness), Auswahl der Immunsuppression, Konditionierungsregime, Gabe von ATG im Rahmen der Konditionierung oder der HLA-Kompatibilität.<sup>49,50</sup> Einer der bedeutendsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer cGvHD ist eine vorangegangene aGvHD.<sup>46</sup>

Symptome der aGvHD treten in den ersten Wochen nach Gabe der immunkompetenten Zellen auf und manifestieren sich vor allem an der Haut, der Leber und dem Darm.

Das klinische Bild einer Haut-GvHD zeigt sich in einem makulopapulösen Exanthem sowie Erythrodermie und Begleitsymptomen wie Pruritus. Dabei wird der Schweregrad mittels befallener Körperoberfläche (KOF) festgelegt (siehe **Tabelle 1**). Prädilektionsstellen sind insbesondere lichtexponierte Areale. Die Leber-GvHD ist durch das klinische Bild eines Ikterus und den Anstieg vom Bilirubin charakterisiert. Bei der Darm-GvHD kommt es beim Patienten vor allem zu wässrigen Diarrhöen, verbunden mit Tenesmen, konsekutivem Flüssigkeits- und Gewichtsverlust oder zusätzlicher Dyspepsie und Anorexie beim Befall des oberen Gastrointestinaltraktes. Differentialdiagnostisch sollten infektiöse Genesen ausgeschlossen werden.

Die klinische Präsentation der cGvHD kann sich praktisch in jedem Organsystem zeigen. Dabei kann ein einziges Organ oder Gewebe betroffen sein oder die Erkrankung sich multipel verteilt manifestieren.<sup>46</sup> In ihrer Ausprägung kann sie Autoimmunerkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, wie beispielsweise dem Lupus erythematoses oder der Sklerodermie, gleichen.<sup>51</sup>

Im Jahr 1974 veröffentlichen Glucksberg et al. die erste Klassifikation zur akuten GvHD.<sup>52</sup> Zwanzig Jahre später von Przepiorka et al. modifiziert, wird sie bis heute verwendet (siehe **Tabelle 2**).<sup>53</sup>

Die Beurteilung des Schweregrades der chronischen GvHD erfolgt nach den Konsensus-Kriterien des National Institute of Health (NIH) von 2005<sup>46</sup>, die in der

Nachfolgekonferenz 2014 ergänzt wurde.<sup>54</sup> Zuvor wurde die cGvHD auf der Basis einer kleinen retrospektiven Studie in ‚*limited*‘ und ‚*extensive*‘ eingeteilt.<sup>55</sup>

Zwischen akuter und chronischer GvHD wurde klassischerweise durch eine willkürliche zeitliche Festlegung differenziert, wonach ein Auftreten einer GvHD innerhalb von 100 Tagen als akut und ein Auftreten nach 100 Tagen als chronisch galt. Klinisch-morphologische Aspekte wurden dabei in keiner Weise berücksichtigt. Neue Behandlungsstrategien, wie die Anwendung RIC-Regime oder die Gabe von DLI, demonstrierten jedoch, dass sich eine aGvHD auch nach Tag 100 manifestieren kann oder Symptome akuter und chronischer GvHD gleichzeitig auftreten können.<sup>56</sup> Da damit klare Limitationen aufgezeigt wurden und diese historische Einteilung nicht reproduzierbar oder prädiktiv für die behandlungsassoziierte Mortalität war, griff die Konferenz am NIH die Einteilung, mit dem Ziel standardisierte Kriterien für die Diagnose zu schaffen, neu auf.<sup>46</sup> Laut dem NIH-Konsensus muss für eine Diagnosestellung eine eindeutige symptomatische Manifestation vorliegen. Ansonsten sind diagnostische Schritte, wie histologische Sicherungen, erforderlich.

Die aktuellen und für diese Arbeit verwendeten Klassifikationen sind in den folgenden **Tabellen 1, 2, 3 und 4** aufgeführt.

Kategorie	Zeitpunkt der Symptome nach alloSZT oder DLI	Charakteristika einer aGvHD	Charakteristika einer cGvHD
<b>Akute GvHD</b> Klassische aGvHD Späte aGvHD	≤ 100 Tage > 100 Tage	Ja Ja	Nein Nein
<b>Chronische GvHD</b> Klassische cGvHD Overlap-Syndrom	Kein Zeitlimit Kein Zeitlimit	Nein Ja	Ja Ja

**Tabelle 1:** NIH-Klassifikation der GvHD (nach Filipovich)<sup>46</sup>

Stadium	Haut - Klinisches Bild	Leber - Bilirubin	Darm - Diarrhö
<b>1</b>	Exanthem < 25 % KOF	2-3 mg/dl	500-1000 ml/d
<b>2</b>	25–50 % der KOF	3,1-6 mg/dl	> 1000-1500 ml/d
<b>3</b>	50 % der KOF	6,1-15 mg/dl	> 1500-2000 ml/d
<b>4</b>	Generalisierte Erythrodermie, oft Desquamation, Bulla und Ulzerationen	> 15 mg/dl	> 2000 ml/d oder schwere abdominelle Schmerzen und / oder Ileus

**Tabelle 2:** Schweregradeinteilung der aGvHD nach Organen (nach Przepiorka)<sup>53</sup>

Grad	Haut	Leber	Darm	Karnofsky (%)
0	0	0	0	100
I	1-2	0	0	80
	0	0-1	0-1	
II	0	0-1	1	70
	1-3	1	0-1	
	3	0	0	
III	2-3	2-3	2-3	60
IV	2-4	2-4	2-4	40-50

**Tabelle 3:** Gesamtschweregrad der aGvHD (nach Glucksberg)<sup>52</sup>

Gesamt-Schweregrad	Mild	Moderat	Schwer
Zahl der betroffenen Organe	1-2	> 2	> 2
Schweregrad der Organmanifestation	Mild, außer Lunge	Mild-moderat, Lunge: nur mild	Schwer Lunge: moderat-schwer

**Tabelle 4:** Schweregrade der cGvHD

Die gängigste Kombination zur Prophylaxe einer GvHD stellt in Deutschland der Calcineurinantagonist Cyclosporin A (CSA), alternativ Tacrolimus, Methotrexat (MTX) oder Mycophenolat Mofetil (MMF) dar.<sup>57</sup> Zusätzlich kann, insbesondere bei erhöhtem GvHD-Risiko, wie bei unverwandten Spendern, ATG gegeben werden.<sup>58,59</sup>

Die Therapie der GvHD richtet sich nach dem Schweregrad. Bei der aGvHD sollte neben supportiven Maßnahmen ab einem Gesamtschweregrad II eine systemische immunsuppressive Therapie, meist mit Kortikosteroiden<sup>60</sup>, begonnen werden. Das therapeutische Vorgehen bei einer milden cGvHD richtet sich nach dem subjektiv empfundenen Symptomen des Patienten. Bei einer moderaten oder schweren Form der cGvHD stellen systemische Kortikosteroide die Basis der Therapie dar. Diese kann durch topische Therapien oder bei der schweren cGvHD zusätzlich mit Cyclosporin A oder Tacrolimus ergänzt werden.<sup>61</sup> Bei Progress oder Nicht-Ansprechen sollte neben den bestehenden Kortikosteroiden eine Zweitlinientherapie hinzugezogen werden.

## 1.2 Donorlymphozyten-Infusion

Die alloSZT ist aufgrund von zwei prägnanten Faktoren trotz ihrer medizinischen Erfolgsgeschichte stets ein riskantes Verfahren. Zum einen durch die hohe Morbidität und Mortalität, bedingt durch die Entwicklung von Infektionen oder einer GvHD, und zum anderen durch das Risiko für das Auftreten von Rezidiven.<sup>62</sup> Diese ereignen sich

bei den meisten Patienten innerhalb des ersten Jahres und sind die Haupttodesursache für hämatologische Neoplasien, insbesondere bei Patienten mit Hochrisikoprofilen.<sup>62-64</sup> Die therapeutischen Optionen sind dabei überschaubar. Die Applikation von DLI ist mittlerweile ein etabliertes und effektives Therapieverfahren, um nach alloSZT ein Rezidiv zu therapieren oder zu verhindern.<sup>9,62,65</sup> Bei dieser adoptiven Immuntherapie handelt es sich um eine Transfusion von mononukleären Zellen, die beim Stammzellspender gesammelt und dem Patienten nach alloSZT gegeben werden. Ziel ist es, den GvL-Effekt zu verstärken. Die antitumoröse Wirkung tritt dabei meist vier bis acht Wochen nach DLI-Gabe auf. Zum Teil wurden auch längere Intervalle beobachtet.<sup>9</sup> Dabei konnten Anwendungen mit DLI in einer Rezidivsituation ähnliche Überlebensdaten bei weniger Toxizität liefern wie eine zweite alloSZT.<sup>66,67</sup> Somit ist die Gabe von DLI neben Beendigung der Immunsuppression, Reinduktion der Chemotherapie oder einer erneuten alloSZT eine wichtige therapeutische Option, um das Langzeitüberleben nach alloSZT zu verbessern.<sup>68</sup>

### 1.2.1 Entwicklung

Die ersten Ergebnisse zur Behandlung mit DLI nach alloSZT veröffentlichten Kolb et al.. Das Team um Kolb behandelte drei CML-Patienten, die nach alloSZT ein Rezidiv erlitten, erfolgreich mit Interferon-Alpha und DLI.<sup>69</sup> Alle drei Patienten erlangten nach DLI-Gabe eine anhaltende CR. Dieser neue therapeutische Ansatz stellte einen Meilenstein in der Rezidivbehandlung maligner hämatologischer Erkrankung nach alloSZT dar. Weitere Behandlungen mit DLI folgten, initial insbesondere bei rezidivierenden CML-Patienten nach alloSZT. Es stellte sich heraus, dass die Therapie mit DLI die Rezidivrate senken und das erkrankungsfreie Überleben steigern konnte.<sup>70-72</sup> Mit dem Behandlungserfolg wurde die Anwendung ausgeweitet und es folgte der Einsatz auch bei anderen hämatologischen Neoplasien. Hier zeigte sich jedoch ein geringerer Nutzen im Vergleich zur CML.<sup>73</sup> Insbesondere bei akuten Leukämien, die gekennzeichnet sind durch eine dynamische Wachstumskinetik und schnelle Zellproliferation, ist das Ansprechen auf DLI limitiert.<sup>74</sup> Die Anwendung bei indolenten NHL zeigte gute Ansprechraten von bis zu 76 % und Langzeitüberleben in 60 %.<sup>75</sup> Auch bei HL oder dem MM konnten ähnliche Erfolge mit therapeutischen DLI erzielt werden.<sup>76,77</sup> Somit weisen die verschiedenen malignen hämatologischen Erkrankungen eine unterschiedliche Sensitivität für eine DLI-Therapie auf.<sup>7</sup>

Auch die Indikation wurde erweitert und die Anwendung von DLI erfolgte neben der therapeutischen Gabe in der Rezidivsituation auch als präemptive oder prophylaktische Therapie. Eine prophylaktische Gabe erfolgt bei Fehlen von Anzeichen eines Rezidivs, insbesondere bei Patienten mit Hochrisikoprofilen. Ein präemptiver Einsatz findet Anwendung bei MC, also einem im Verlauf zunehmenden Empfängeranteil, der mit einer höheren Rezidivrate nach Transplantation im Vergleich zu einem kompletten Chimärismus korreliert<sup>78</sup>, oder bei MRD. Es konnte dabei die Überlegenheit der präemptiven Gabe von DLI im Vergleich zur Anwendung bei hämatologischen Rezidiven nachgewiesen werden.<sup>79</sup>

Insgesamt nimmt die Anwendung von DLI zu. Laut EBMT wurden 2019 in Europa 3028 Patienten mit DLI behandelt. Dies entspricht insgesamt einem Anstieg von 2,2 %. Am häufigsten erfolgt die DLI-Gabe bei hämatologischen Rezidiven.<sup>8</sup>

Die große Variabilität im Rahmen einer DLI-Therapie ist aktuell eine große Herausforderung. So sind zum einen bereits die Umstände bei der alloSZT, wie die Konditionierung oder Immunsuppression, bei den Patienten sehr verschieden. Zum anderen sind die Intervall zwischen alloSZT und DLI-Gabe, Zelldosis der DLI sowie die Anzahl und die Intervalle zwischen den Gaben nicht einheitlich.<sup>80</sup> Generell sollte eine Anwendung nach Beendigung der Immunsuppression und nach Ausschluss einer Infektion oder GvHD stattfinden. Das mediane Intervall zwischen alloSZT und der ersten DLI-Gabe liegt durchschnittlich bei vier bis sechs Monaten. Eine weitere Gabe wird, stets unter Beobachtung des Therapieerfolgs oder Auftreten einer GVHD, meist nach vier bis sechs Wochen vorgenommen.<sup>81</sup>

### 1.2.2 Wirkungsweise

Grundlegende Überlegungen zur Behandlung mit DLI formierten sich bei der zunehmenden Anwendung von alloSZT, als man realisierte, dass depletierte T-Zellen im Knochenmark oder peripheren Blut das Risiko einer schweren GvHD senken.<sup>82,83</sup> Bei alloSZT mit T-Zelldepletion, also ein Blutstammzellpräparaten, bei der eine Entfernung von T-Lymphozyten erfolgte, beliefen sich dabei die Rezidivraten auf 40–60 % im Vergleich zu Nicht-T-Zell-depletierten Transplantaten mit 10–20 % Rezidiven.<sup>84,85</sup> Weiter wurde beobachtet, dass Patienten nach syngener Transplantation (Transplantation vom eineiigen Zwilling) zwar keinerlei GvHD-Risiko besitzen, dafür aber deutlich mehr Rezidive erleiden als Patienten nach alloSZT.<sup>86</sup> Obwohl mehrfach

bestätigt werden konnte, dass eine GvHD mit einer signifikant höheren Morbidität und Mortalität assoziiert ist, konnten mehrere Untersuchungen zeigen, dass Patienten, die eine GvHD entwickeln, deutlich geringere Rezidivraten aufwiesen.<sup>9,87</sup> Diese Beobachtung ist mit dem GvL-Effekt zu erklären und u.a. mit dessen immunvermittelter Genese auch verantwortlich für die Wirksamkeit von DLI. Definiert ist dieses Phänomen als eine gegen die Tumorzellen gerichtete Aktivität, die nicht aus einer zytotoxischen Chemotherapie resultiert.<sup>88,89</sup> Beim GvL-Effekt kommt es zur Aktivierung von APC des Spenders, die wiederum über humane Haupthistokompatibilitätskomplexe (*human leukocyte antigen*, HLA) zur Zytokinausschüttung und Stimulierung von zytotoxischen T-Lymphozyten (*cytotoxic T lymphocytes*, CTLs) führt.<sup>5</sup> Am potentesten zeigte sich der GvL-Effekt bei myeloischen Leukämien, also der AML und CML, am wenigsten bei der ALL.<sup>7</sup> Auch wenn eine enge Verknüpfung zwischen GvHD und GvL-Effekt angenommen werden kann, konnten GvL-Effekte auch unabhängig von einer GvHD beobachtet werden und legen die Möglichkeit zur Trennung eines gewünschten GvL-Effektes von der GvHD nahe.<sup>90</sup>

Eine Aktivierung des GvL-Effektes durch DLI wird angenommen, vollständig ist die Wirkungsweise von DLI jedoch nicht geklärt. Eine zentrale Rolle wird der Beteiligung von natürlichen Killerzellen, Zytokinen wie IL-2 sowie den T-Zellen, insbesondere den CTLs, zugeschrieben.<sup>9,73,86,90</sup> Systemische Effekte von DLI finden sich in zellulärer und humoraler Immunsystemstärkung. So beschrieben Wu & Bachireddy zu Untersuchungen zur Wirkweise von DLI, dass diese die T-Zell-Neogenese, die T-Zell-Rezeptor-Dichte, B-Zell-Lymphozytose und die Entwicklung von tumorspezifischen Antikörpern fördern<sup>91</sup> und somit als Immun-Boost eine immunologische Erschöpfung der T-Zellen überwinden können, um antitumoröse Effekte zu unterstützen.<sup>92</sup> Die große Bandbreite an verschiedenen Zellpopulationen in DLI ist dabei sowohl eine Herausforderung, bietet aber auch Potential für neue therapeutische Ansätze.<sup>80</sup>

### 1.2.3 Indikation

DLI können in drei verschiedenen Situationen nach alloSZT eingesetzt werden:

- therapeutisch bei Progression der Erkrankung oder nachgewiesenem Rezidiv
- präemptiv bei MC oder MRD
- prophylaktisch (fehlender Nachweis eines Rezidivs, MRD oder MC)

### 1.2.4 Nebenwirkung

Eine häufige Behandlungsfolge der Spenderlymphozyten ist die Entwicklung einer GvHD bei ca. 40–60 %<sup>5,93</sup> der Patienten, welches als klinisches Korrelat einer immunologischen Alloreaktivität und Hinweis auf einen GvL-Effekt gedeutet wird.<sup>9</sup> Eine Beziehung zwischen verabreichter DLI-Dosis und GvHD-Risiko konnte nachgewiesen werden<sup>94</sup>, die optimale Dosis an Spenderlymphozyten zum Erreichen eines therapeutischen Effektes ohne zu starke Nebenwirkungen zu induzieren steht aber weiterhin zur Diskussion. Somit ist eine routinemäßige Gabe von Spenderlymphozyten keine therapeutische Option, sondern verlangt stets eine Risiko-Nutzen-Stratifizierung.

## 2. Fragestellungen

Rezidive nach alloSZT sind mit einer hohen Mortalität und einer ungünstigen Prognose verbunden, während die Entwicklung einer GvHD als eine mögliche Folge der Therapie die Morbidität erhöht. Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der Daten von Patienten, die nach einer alloSZT Spenderlymphozyten-Infusion erhielten, das Langzeitüberleben zu analysieren und Schlussfolgerungen für eine optimalere Therapie zu ziehen. Dabei sollen folgende Fragestellungen genauer betrachtet werden:

1. Wie stellt sich der Therapieerfolg anhand des OS, EFS, der KI-R und KI-NRM nach drei, fünf und zehn Jahren dar?
2. Welche Einflussfaktoren in der Therapie mit DLI stellen sich als positive oder negative Prädiktoren heraus?
3. Welchen Einfluss auf das Überleben haben dabei insbesondere die Indikation der DLI-Gabe und das Auftreten einer aGvHD oder cGvHD nach DLI-Gabe?

### 3. Methodik

#### 3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der hier vorliegenden unizentrischen, retrospektiven Datenanalyse wurden von 160 Patienten, die in dem Zeitraum vom 30.09.1998 bis zum 31.12.2014 an der Charité-Universitätsmedizin Berlin in der Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie nach alloSZT mit DLI aus unterschiedlicher Indikation behandelt wurden, Patientendaten erhoben. Ein Follow-up der Daten erfolgte am 30.09.2015 und ergibt einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 17 Jahren. Das Einverständnis der Patienten zur wissenschaftlichen Analyse der Daten wurde mit Beginn der Behandlung schriftlich eingeholt (*informed consent*). Die Durchführung der Studie mit den gesammelten Patientendaten wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt und steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

#### 3.2 Datenerfassung

Zur Datenerhebung wurden alle vorliegenden ärztlich geführten Dokumente der Patienten aus der Klinikdatenbank SAP for Healthcare (SAP Deutschland SE & Co. KG) der Charité herausgesucht. Dafür wurden EDV-basierte Dokumentationen zur alloSZT und alle folgenden Arztbriefe zu Klinikaufenthalten herangezogen und die benötigten Befunde in einer für diese Arbeit angefertigten Datenbank zusammengetragen. Neben der zentralen Datenbank der Charité wurde zusätzlich mit COMPUMED M1 (CompuGroup Medical Arztsysteme Deutschland AG, Koblenz), einem Programm zur Dokumentation ambulanter Behandlungen im Tumorzentrum Campus Virchow Klinikum, der Datensatz ergänzt.

Bei Patienten, die eine Behandlung vor 2002 erhielten oder die eine unvollständige Patientendokumentation aufwiesen, wurden aufgrund von fehlender elektronischer Datensicherung die Akten im Archiv der Charité angefordert und ausgewertet. Bei Patienten, die aktuell durch die Tumorambulanz betreut und behandelt wurden, konnte das Archiv der Tumorambulanz am Campus Virchow Klinikum genutzt werden. Es wurden Daten zu demografischen Inhalten, zur alloSZT, zum Verlauf nach alloSZT, zur DLI-Gabe, zum Verlauf nach DLI-Gabe sowie zur GvHD vor und nach DLI-Gabe erhoben, pseudonymisiert zusammengetragen und anonymisiert ausgewertet. Nicht zu erhebende Daten wurden als fehlend erfasst.

### 3.2.1 Verwendete klinische Scores

Die Klassifikation der GvHD erfolgte nach den aktuell gültigen Kriterien des Konsensus des NIH.<sup>46,54,95</sup> Für die Klassifikation wurden bereits dokumentierte Schweregrade nach einer Überprüfung übernommen oder der Schweregrad aufgrund der klinischen Beschreibung neu erhoben.

Da in dieser Arbeit verschiedene hämatologische Erkrankungen betrachtet wurden, die je nach Entität und Stadium der Erkrankung unterschiedliche Risikoprofile aufweisen, wurde der von Armand 2012 veröffentlichte Erkrankungsrisikoindex (*Disease Risk Index*, DRI) für hämatologische Erkrankungen herangezogen, um das Überleben differenzierter betrachten zu können.<sup>96</sup>

Um die Fitness und Komorbiditäten der Patienten zu bestimmen, wurden der *Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index* (HCT-CI) sowie der *Karnofsky-Performance-Scale* (KPS) verwendet. Durch den KPS kann die Beeinträchtigung eines Patienten durch seine Tumorerkrankung beschrieben werden. Er wurde 1949 durch D. Karnofsky entwickelt<sup>97</sup> und ist in **Tabelle 5** dargestellt.

KPS (%)	Beschreibung
100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
20	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
0	Tod

**Tabelle 5:** Karnofsky-Index

Der HCT-CI nach Sorror von 2005<sup>98</sup> ist ein Index zur Risikostratifizierung vor alloSZT, der die Begleiterkrankungen eines Patienten berücksichtigt und 17 verschiedene Kategorien von Organdysfunktionen umfasst. Hierzu werden für die verschiedenen Schweregrade von Erkrankungen Punkte vergeben, um den Patienten einer Risikogruppe zuzuordnen. Er kann online über [www.hctci.org](http://www.hctci.org) berechnet werden.

### 3.2.2 Klinische Endpunkte

Der Tag der alloSZT wurde definitionsgemäß als Tag 0 bestimmt. Das OS beschreibt den Zeitraum zwischen der alloSZT und dem Follow-up bei lebenden Patienten beziehungsweise dem Todestag. Das EFS ist bei Vollremission (*Complete remission*, CR) definiert für das Intervall zwischen Tag 0 und dem Tag, an dem ein Rezidiv diagnostiziert wurde, der Patient verstarb oder bis zum Follow-up und bei Non-CR bis zu einem Progress. Die NRM wurde dann als Todesursache festgelegt, wenn der Tod des Patienten nicht direkt als Folge mit der hämatologischen Grunderkrankung auftrat und der Patient sich in Remission befand. Dazu zählte auch die GvHD. Die CR wurde bei einem Blastenanteil von  $\leq 5\%$  im KM und ohne Nachweis von Blasten im peripheren Blut oder extramedullären Manifestationen bei vollständiger Zellrekonstitution definiert. Ein Rezidiv wurde demnach festgelegt, wenn der Blastenanteil  $> 5\%$  im KM lag oder periphere Blasten oder extramedullär Leukämiezellen nachgewiesen werden konnten. Eine partielle Remission (PR) bedeutet, dass die Tumorzellen sich um mindestens 50 % reduziert haben. Als Zeitpunkt der Zellrekonstitution (*Engraftment*) wurde der Tag definiert, an dem die Leukozytenzahl  $> 1000/\mu\text{l}$  und/oder die Neutrophilenzahl  $> 500/\mu\text{l}$  betrug. Bei Patienten, die eine Zweittransplantation erhielten, galt dieser Tag als Ende der Beobachtung und wurde zensiert. Patienten ohne Ereignis wurden am Tag des Follow-up zensiert.

### 3.3 Auswertung und statistische Methoden

Die Daten der Patienten wurden mittels dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2011 (Microsoft Office Excel Version 14.4.6) in einer Datenbank erfasst, deskriptiv ausgewertet und grafisch aufgearbeitet. Zur statistischen Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics (Version 20 SPSS Inc. 1998-2011, Chicago, Illinois 60606, USA) sowie NCSS 2020 (NCSS, Kaysville, UT, USA) genutzt.

Die Auswertung erfolgte deskriptiv und analytisch sowie durch grafische Darstellungen in tabellarischer Form oder als Kurvendiagramme. Kategoriale Parameter wurden mit absoluten und prozentualen Fallzahlen dargestellt, ordinale Parameter mit Median und Streubereich (Minimum und Maximum).

Bei den verwendeten Testverfahren galt zweiseitig ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant. Der p-Wert oder auch Signifikanzwert oder Überschreitungswahrscheinlichkeit stellt eine Wahrscheinlichkeit dar und kann Werte

zwischen 0 und 1 annehmen. Er gibt damit an, wie wahrscheinlich es ist, ein gleiches Stichprobenergebnis oder ein noch extremeres zu erhalten, bei Gültigkeit der Nullhypothese. Ein p-Wert von 0,05 bedeutet demnach, dass die Wahrscheinlichkeit, dass Ergebnisse so nur zufällig zustande gekommen sind, nicht mehr als 5 % beträgt. Das 95 %-Vertrauensintervall (*confidence intervall*, CI) gibt an, wie präzise die Lageschätzung eines Parameters ist und besagt, dass in mindestens 95 % der Berechnungen der wahre Wert enthalten ist. Die Hazard Ratio (HR) ist eine beschreibende Größe zum Vergleich von Überlebenszeiten zwischen zwei Patientengruppen und kann als relatives Risiko interpretiert werden.<sup>99</sup>

Klinische Endpunkte, wie das OS und das EFS, wurden nach Kaplan-Meier-Schätz berechnet und grafisch in Kurvendiagrammen präsentiert. Das Kaplan-Meier-Schätz-Verfahren ist ein statistisches, parameterfreies Auswertungsverfahren, bei dem geschätzt wird, wie wahrscheinlich es ist, dass ein definiertes Ereignis innerhalb eines festgelegten Zeitraumes nicht eintritt. Mithilfe des Logrank-Tests wurden die jeweiligen Untergruppen innerhalb des Kollektivs miteinander verglichen.

Die kumulative Inzidenz (KI) ist ein epidemiologisches Maß für das Eintreffen eines definierten Ereignisses (z.B. Erkrankung, Tod) und kann interpretiert werden als ein Risiko für den Patienten, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes zu erkranken. Bei Patienten, die bereits ein Rezidiv erlitten hatten, wurde der Progress oder ein erneutes Rezidiv im Verlauf als Ereignis gewertet. Die kumulative Inzidenz von Rezidiven und Progress (KI-R) und NRM (KI-NRM) wurden mittels dem *Cumulative-Incidence*-Verfahren bestimmt. Hierbei wurde berücksichtigt, dass es sich bei den Ereignissen Rezidiv und NRM um konkurrierende Ereignisse handelt, die gleichzeitig auftreten und sich dadurch gegenseitig ausschließen können. Die p-Werte von KI-R und KI-NRM wurden durch den Gray's Test ermittelt.<sup>100</sup>

Die *Response Rate* (RR, Ansprechrate) ist ein weiteres Maß zur Beurteilung des Therapieansprechens. Als ein Ansprechen gilt der Nachweis eines Vollchimärismus (> 95 %) sowie kein Nachweis von Blasten oder MRD.

Prognostische Einflussfaktoren wurden durch die Cox-Regressions-Analyse überprüft und mittels p-Wert und HR dargestellt. Damit konnten nicht nur univariate, sondern auch multivariate Regressionsanalysen (auch proportionales Hazard-Modell) vorgenommen werden. Um ihren prognostischen Einfluss zu untersuchen, wurden verschiedene Variablen herangezogen. Zum einen Basisdaten der Patienten, wie das Alter, das Geschlecht oder der KPS sowie der HCT-CI. Zum anderen sind die

Grunderkrankung und damit einhergehend der DRI von Interesse, da hier in vielen Studien bereits ein Zusammenhang nachgewiesen werden konnte.<sup>101,102</sup> Weiter wurden Parameter bezüglich der alloSZT, wie die Art der Konditionierung und der Spendertyp, untersucht. Die Indikation der DLI-Gabe, die Anzahl der DLI-Gaben und das Auftreten einer aGvHD und cGvHD nach DLI-Gabe wurden analysiert, da auch hier einige Studien signifikante Ergebnisse nachweisen konnten.<sup>101,103–106</sup>

### **3.4 Standardprotokolle der Charité**

#### **3.4.1 Ablauf der alloSZT**

Die Durchführung einer alloSZT ist verbunden mit besonders hohen Ansprüchen an strukturelle, personelle und qualitative Ressourcen. Das gesamte Therapiemanagement der Patienten basiert auf dem jeweiligen *standard operating procedures* (SOP) der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie auf veröffentlichten Leitlinien und Behandlungsprotokollen von Fachgesellschaften, wie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) oder der EBMT.<sup>107</sup> Die HLA-Typisierung erfolgte bis 1998 standardmäßig durch serologische bzw. ab 1999 durch molekulargenetische Bestimmung.

##### **3.4.1.1 Konditionierung**

Eine Woche vor der Transplantation erfolgte die Konditionierung mit hochdosierter Chemotherapie beziehungsweise mit Hochdosis-Chemotherapie mit zusätzlicher Ganzkörperbestrahlung (MAC) oder Behandlungsregime mit reduzierter Intensität (RIC). Der Remissionsstatus wurde innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Konditionierung durch eine Knochenmarkpunktion ermittelt.

Verwendete Substanzen bei MAC (71 Patienten):

- Ganzkörperbestrahlung 6 x 2 Gy + Cyclophosphamid 2 x 60 mg/kg (51)
- Treosulfan 3 x 12 mg/kg + Etoposid 1 x 30 mg + Cyclophosphamid 2 x 60 mg/kg + ATG 3 x 20 mg/kg (6)
- Fludarabin 3 x 30 mg/m<sup>2</sup> + Melphalan 140 mg/kg + ATG 3 x 10 mg/kg (14)

Verwendete Substanzen bei RIC (89 Patienten):

- Fludarabin  $6 \times 30 \text{ mg/m}^2$  + Busulfan  $2 \times 4 \text{ mg/kg}$  + ATG  $4 \times 10 \text{ mg/kg}$  (86)
- Fludarabin  $30 \text{ mg/m}^2$  + Cytarabin  $2000 \text{ mg/m}^2$  + Amsacrin  $100 \text{ mg/m}^2$  (3)

### 3.4.1.2 Transplantationsverlauf und Posttransplantationsverlauf

Als Quelle für die Stammzellen dienten das KM oder PBSC. Die Mobilisierung bei PBSC erfolgte mittels G-CSF und die Apherese der Stammzellen erfolgt am fünften Tag nach der Gabe. Für die Möglichkeit zur Gabe von DLI wurden aus dem gewonnenen Apheresat Donorlymphozyten kryokonserviert, wenn ausreichend vorhanden war. Die Applikation des Stammzelltransplantates erfolgte unter sterilen Bedingungen mittels Hickman-Katheter oder einem zentralen Venenkatheter.

Die Konditionierung und Stammzelltransplantation wurden standardmäßig unter speziell festgelegten Hygienemaßnahmen wie Umkehrisolation, Einzelzimmerisolation, Kontaktbeschränkung sowie einer Infektionsprophylaxe durchgeführt. Diese bestand aus einer antibakteriellen Prophylaxe mittels Ciprofloxacin, einer antivirale Prophylaxe mittels Aciclovir sowie antimykotischer Prophylaxe mittels Amphotericin B. Diese Maßnahmen wurden bis zum Wiederanstieg der Leukozyten  $> 1000/\mu\text{l}$  aufrechterhalten. Die Immunsuppression und GvHD-Prophylaxe erfolgte mittels spiegeladaptierter Gabe von Cyclosporin A ( $2,5 \text{ mg/kg i. v. ab d-2}$ ) und Methotrexat ( $15 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF an d+1}$  und  $10 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF an d+3, d+6 und d+11}$ ). bzw. Mycophenolat-Mofetil ( $500 \text{ mg p. o. 4 x tgl. ab d+0}$ ) bei dosisreduzierter Konditionierung. Bei fehlenden Anzeichen einer aGvHD wurde Cyclosporin A bis d+90 spiegeladaptiert gegeben, danach dosisreduziert und am d+150 abgesetzt. Mycophenolat-Mofetil wurde bis d+28 fortgesetzt und bis d+42 ausgeschlichen.

Die Patienten stellten sich, abhängig von der Grunderkrankung bzw. den medizinischen Problemen, i. d. R. innerhalb von zwei Wochen in der Knochenmarkstransplantations-Ambulanz (KMT-Ambulanz) am Campus Virchow-Klinikum der Charité vor. Im weiteren Verlauf erfolgten Vorstellungen in festen, zunächst engmaschigeren Intervallen, die sukzessiv verlängert wurden. In den ersten drei Monaten erfolgte die Vorstellung alle ein bis zwei Wochen, in dem darauffolgenden halben Jahr alle zwei bis vier Wochen, danach alle sechs bis acht Wochen und nach 18 Monaten bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit mit fünf Jahren viertel- bis halbjährlich.

Neben einer Erhebung der aktuellen Anamnese und körperlichen Untersuchung erfolgten ein Routinelabor mit Differenzialblutbild, einer Zytologie, einer Chimärismusanalyse sowie regelmäßige Knochenmarkspunktionen initial alle drei Monate zur Evaluierung des Remissionsstatus. Im zweiten und dritten Jahr erfolgte die Vorstellung alle sechs Monate, für das vierte und fünfte Jahr nach alloSZT einmal jährlich. Bei klinischem oder laborchemischem Verdacht auf ein Rezidiv der Erkrankung fanden Vorstellungen außerhalb der festgelegten Intervalle statt. Für die Chimärismuskontrollen erfolgten Probeentnahmen, die zytologisch sowie mittels Durchflusszytometrie untersucht wurden, zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen dienten dem MRD-Monitoring.

### **3.4.2 Ablauf der DLI**

Schon während der Stammzellapherese wurde die DLI gesammelt und als Aliquote kryokonserviert, sodass sie bei Bedarf sofort transfundiert werden konnten oder sie wurden als separate Apherese aus peripheren Blut des Spenders ohne Stimulation mit G-CSF gewonnen. Die Gabe erfolgte therapeutisch als Behandlung eines hämatologischen Rezidivs, präemptiv bei MC oder MRD-Nachweis sowie als prophylaktische Gabe bei Fehlen eines Nachweises für ein Rezidiv oder einer MRD und vollem Spenderchirmärismus (> 95 %). DLI konnten verabreicht werden bei Patienten, die keine Infektzeichen aufwiesen, keine Hinweise auf eine GvHD boten und bei denen die Immunsuppression beendet war. Die Applikation der DLI erfolgte in Intervallen von jeweils vier Wochen. Pausiert bzw. beendet wurde die DLI-Gabe beim Auftreten einer GvHD oder bis zum Eintreten eines therapeutischen Erfolgs in Form von einer anhaltenden kompletten Remission oder dem Erreichen eines Vollchimärismus.

Die Initialdosis bei Familienspendern oder prophylaktischer Gabe lag bei  $5 \times 10^6$ , bei Fremdspendern bei  $1 \times 10^6$  mit sukzessiver Steigerung um eine halbe Logstufe ( $1 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^8$ ). Die ambulante Nachsorge erfolgt nach o. g. etablierten Standard und festgelegten Intervallen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

In die Auswertung wurden 160 Patienten, die vom 30.09.1998 bis zum 31.12.2014 (Einschlusszeitraum von 183 Monaten) mit DLI nach einer alloSZT aufgrund einer hämatologischen Neoplasie am Campus Virchow-Klinikum der Charité Berlin behandelt wurden, einbezogen. Die allgemeinen Charakteristika sowie die Charakteristika bezüglich der Transplantation und der DLI-Gabe dieser Patientenkohorte sind in den folgenden **Tabellen 6, 7 und 8** dargestellt.

Charakteristika	Anzahl (% oder Bereich)
<b>Gesamtzahl</b> , n (%)	160 (100 %)
<b>Mittleres Alter in Jahren</b> , Median (Streubereich)	48 (17–69)
<b>Geschlecht</b> , n (%)	
Weiblich	55 (34,4 %)
Männlich	105 (65,6 %)
<b>Diagnosen</b> , n (%)	
Akute myeloische Leukämie (AML)	68 (42,5 %)
Akute lymphatische Leukämie (ALL)	49 (30,6 %)
Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	13 (8,1 %)
Myeloproliferative Erkrankungen (MPN)	13 (8,1 %)
Multipl. Myelom	14 (8,8 %)
Non-Hodgkin Lymphom/ Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)	3 (1,9 %)
<b>Disease Risk Index (DRI)</b> , n (%)	
niedrig	1 (0,6 %)
intermediär	101 (63,1 %)
hoch	43 (26,9 %)
sehr hoch	6 (3,8 %)
unbekannt	9 (5,6 %)
<b>Karnofsky Index</b> , n (%)	
100 %	46 (28,8 %)
90 %	95 (59,3 %)
80 %	16 (10,0 %)
< 80 %	3 (1,9 %)
<b>Komorbiditäten-Index (HCT-CI)</b> , n (%)	
HCT-CI 0	38 (23,8 %)
HCT-CI 1–2	79 (49,3 %)
HCT-CI > 2	38 (23,8 %)
Nicht erhoben	5 (3,1 %)

**Tabelle 6: Allgemeine Charakteristika der Patienten.** Angaben absolut und in Prozent (%); Median; Spannweite (range); Prozentangaben beziehen sich auf die in der Spalte angegebene Kategorie

Das mediane Alter der Patientenkohorte betrug 48 Jahre, mit einer Streuung von 17–69 Jahren. Von den 160 Patienten waren 105 (65,6 %) männlich und 55 (34,4 %) weiblich. Die Diagnose der Patienten belief sich bei den meisten Patienten auf eine akute Leukämie (n = 117), wobei 68 Patienten (42,5 %) eine akute myeloische Leukämie aufwiesen und 49 Patienten (30,6 %) eine akute lymphatische Leukämie. Myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Erkrankungen waren jeweils bei dreizehn Patienten (8,1 %) zu verzeichnen. Vierzehn der Patienten (8,8 %) hatten die Diagnose Multiples Myelom und drei Patienten (1,9 %) ein Non-Hodgkin-Lymphom. Nach dem DRI ist ein Patient (0,6 %) dieser Kohorte der Niedrig-Risikogruppe zuzuordnen, 97 Patienten (60,6 %) haben ein intermediäres Risiko, 46 Patienten (28,8 %) ein hohes und sieben Patienten (4,4 %) ein sehr hohes Risiko. Der DRI konnte von neun Patienten (4,4 %) nicht erhoben werden. Zum Einschätzen der physischen Fitness und Komorbiditäten der Patienten wurden der KPS und der HCT-CI bestimmt. Ein KPS von 100 wurde bei 46 Patienten (28,8 %), ein Wert von 90 bei 95 Patienten (59,3 %) und ein KPS von 80 oder weniger bei 19 Patienten (19,9%) erhoben. Der HCT-CI von 0 traf bei 38 Patienten (23,8 %), ein HCT-CI von 1 oder 2 bei 79 Patienten (49,3 %) und ein Wert von < 2 bei 38 Patienten (23,8 %) zu. Bei fünf Patienten (3,1 %) konnte der HCT-CI nicht bestimmt werden.

Vor der Stammzelltransplantation befanden sich 96 Patienten (60 %) in einer kompletten oder partiellen Remission, 40 % der Patienten (n = 64) hatten ein *stable disease* (SD) oder *progressive disease* (PD). Bei 71 Patienten (44,4 %) wurde in der Konditionierung ein MAC-Schema angewandt, bei 89 Patienten (55,6 %) ein RIC-Regime. Bei den meisten Patienten wurde ein peripheres Stammzelltransplantat verwendet (n = 149), bei elf Patienten (6,9 %) kam Knochenmark zum Einsatz. Bei 71 Patienten (44,4 %) lag ein Transplantat eines RD vor, bei 73 Patienten (45,5 %) ein MUD und bei 16 Patienten (10,0 %) ein mMUD. Bei elf Patienten (6,9 %) wurde eine zweite Stammzelltransplantation durchgeführt.

Weitere Charakteristika der Patienten sind in **Tabelle 7** aufgeführt.

Transplantationscharakteristika	Anzahl (% oder Bereich)
<b>Remissionsstatus vor alloSZT, n (%)</b>	
1. CR	68 (42,5 %)
2. CR	22 (13,8 %)
PR	6 (3,7 %)
Keine Remission (SD oder PD)	64 (40,0 %)
<b>Konditionierung, n (%)</b>	
MAC	71 (44,4 %)
RIC	89 (55,6 %)
<b>ATG in der Konditionierung, n (%)</b>	
Ja	116 (72,5 %)
Nein	44 (27,5 %)
<b>Stammzellquelle, n (%)</b>	
PBSC	149 (93,1 %)
BM	11 (6,9 %)
<b>Spendertyp, n (%)</b>	
RD	71 (44,4 %)
MUD	73 (45,6 %)
mMUD	16 (10,0 %)
<b>Spender-Empfänger-Geschlecht, n (%)</b>	
FDMR	34 (21,3%)
Andere	126 (78,7%)
<b>Spenderalter</b>	
Median (Streubereich)	38 (17–72)
<b>AB0-Kompatibilität, n (%)</b>	
AB0-kompatibel	85 (53,1 %)
Major inkompatibel	29 (18,1 %)
Minor inkompatibel	46 (28,8 %)
<b>HLA-Kompatibilität, n (%)</b>	
Ident	144 (90 %)
Nicht-ident	16 (10 %)
<b>Mittelwert der transfundierten Zellen</b>	
Median (Streubereich) CD34+ Zellen/ kg (x 10 <sup>6</sup> )	5,0 (0,9–16,4)
Median (Streubereich) CD3+ Zellen/ kg (x 10 <sup>8</sup> )	1,7 (0,1–19,8)
<b>2. alloSZT im Verlauf</b>	11 (6,9 %)

**Tabelle 7: Transplantationscharakteristika.** Angaben absolut und in Prozent (%); Median; Spannweite; Prozentangaben beziehen sich auf die in der Spalte angegebene Kategorie; Abkürzungen: alloSZT = allogene Stammzelltransplantation, CR = *Complete Remission* (Komplette Remission), PR = Partielle Remission, SD = *stable disease*, PD = *progressive disease*, MAC = myeloablative Konditionierung, RIC = Dosis-reduzierte Konditionierung, ATG = Antithymozytenglobulin, PBSC = *peripheral blood stem cell* (periphere Blutstammzellen), BM = *bone marrow* (Knochenmark), RD = *matched related donor* (HLA-kompatibler Familienspender), MUD = *matched unrelated donor* (HLA-kompatibler unverwandter Spender), mMUD = *mismatched unrelated donor* (HLA-inkompatibler unverwandter Spender), FDMR = *female donor male recipient* (weiblicher Spender, männlicher Empfänger), HLA = human-Leukozyten-Antigen

Basischarakteristika zur DLI-Gabe	Anzahl (% oder Bereich)
<b>Gesamtzahl der Patienten, n</b>	160
<b>Quelle</b>	
Aus PBSC	151
Nachträgliche Apherese (ohne G-CSF-Gabe)	9
<b>Follow-up nach DLI-Gabe (OS nach DLI)</b>	
Median (Streubereich)	21,2 (0,3–200,5)
<b>DLI Indikation, n (%)</b>	
Therapeutisch (hämatologisches Rezidiv)	46 (28,8 %)
Präemptiv (Gemischter Chimärismus, molekulares Rezidiv)	86 (53,7 %)
Prophylaktisch	28 (17,5 %)
<b>Auftreten aGvHD in Abhängigkeit der DLI-Indikation</b>	
Therapeutisch (hämatologisches Rezidiv)	17/46 (37,0 %)
Präemptiv (Gemischter Chimärismus, molekulares Rezidiv)	27/86 (31,4 %)
Prophylaktisch	13/28 (46,4 %)
<b>Auftreten cGvHD in Abhängigkeit der DLI-Indikation</b>	
Therapeutisch (hämatologisches Rezidiv)	9/46 (19,6 %)
Präemptiv (Gemischter Chimärismus, molekulares Rezidiv)	25/86 (29,1 %)
Prophylaktisch	18/28 (64,3 %)
<b>Behandlung vor DLI-Gabe, n (%)</b>	
Keine / Beendigung der Immunsuppression	129 (80,6 %)
Lymphozytendepletierende Chemotherapie	16 (10,0 %)
andere	15 (9,4 %)
<b>Zeitraum von alloSZT bis 1. DLI-Gabe</b>	
Median (Streubereich), Monate	7,1 (1,0–93,2)
<b>Anzahl gegebene DLI-Dosen</b>	
Median (Streubereich)	2 (1–6)
<b>Kumulative Dosis der CD3+ Zellen (x 10<sup>6</sup> per kg KG)</b>	
Median (Streubereich)	24,1 (0,5–160,0)

**Tabelle 8: Basischarakteristika zur DLI-Gabe.** Angaben absolut und in Prozent (%); Median; Spannweite; Prozentangaben beziehen sich auf die in der Spalte angegebene Kategorie; Abkürzungen: PBSC = *peripheral blood stem cell* (periphere Blutstammzellen), G-CSF = *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor), OS = *Overall survival* (Gesamtüberleben), DLI = Donorlymphozyten-Infusion, aGvHD = *acute Graft-versus-host disease* (akute Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion), cGvHD = *chronic Graft-versus-host disease* (chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion), alloSZT = allogene Stammzelltransplantation, KG = Körpergewicht

Die Hauptindikation zur Gabe von DLI war die präemptive Gabe bei MC (86 Patienten; 53,7 %), gefolgt von einer Gabe bei hämatologischem Rezidiv (46 Patienten; 28,8 %) und von der prophylaktischen Gabe bei 28 Patienten (17,5 %). Im Mittel wurden den Patienten zwei DLI-Gaben verabreicht. Die mediane Dosis betrug 24,1 x 10<sup>6</sup>/kg KG-Zellen. Das mediane Zeitintervall von der alloSZT bis zur ersten DLI-Gabe lag bei 7,1 Monaten.

Weitere Daten bezüglich der DLI-Gaben sind in **Tabelle 8** dargestellt.

## 4.2 Überlebensdaten der Gesamtkohorte

Das Gesamtüberleben (OS) der gesamten Kohorte (n = 160) nach einem Jahr nach alloSZT betrug 81 % (95 % CI: 75–87 %), nach drei Jahren 64 % (95 % CI: 56–71 %) und die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 58 % (95 % CI: 50–66 %). Es überlebten innerhalb des Beobachtungszeitraum 91 Patienten (56,9 %), während 69 Patienten verstarben (43,1 %). 44 Patienten (27,5 %) verstarben an einem Rezidiv und 25 Patienten (15,6 %) verstarben an einer nicht-erkrankungsassoziierten Todesursache (NRM), davon 13 Patienten (8,1 %) an einer GvHD. Das mediane Follow-up aller Patienten, vom Tag der alloSZT an berechnet, lag bei 37,3 (Spanne: 3–202,6) Monaten. Das mediane Follow-up aller Patienten nach der ersten DLI-Gabe betrug 21,2 (Spanne: 0,3–200,5) Monate.

Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) lag bei 27,4 (Spanne: 0–200,5). Nach einem Jahr waren 68 % der Patienten noch ereignisfrei. Nach drei Jahren sank der Wert auf 54 %. Nach fünf Jahren lag das EFS bei 52 %.

Die RR nach DLI lag bei 53,1 % (n = 85).

Bei insgesamt knapp der Hälfte der Patienten (48,1 %; n = 77 Patienten) trat im Verlauf der Beobachtung ein Rezidiv auf. Hierbei erlitten 50 Patienten (31,1 %) nach der Stammzelltransplantation ein Rezidiv, 30 Patienten (18,8 %) nach der DLI-Gabe, bei drei Patienten (n = 1,8 %) trat dieses Ereignis sowohl nach SZT als auch nach DLI-Gabe auf. Nach zwölf Monaten lag die KI-R bei 14 %, nach 36 Monaten waren es 31 % und nach 60 Monaten 34 %.

Eine nicht-erkrankungsassoziierte Todesursache (KI-NRM) zeigte sich nach zwölf Monaten bei elf Patienten (7 %), nach 36 Monaten bei 19 Patienten (12 %) und nach 60 Monaten bei 23 Patienten (15 %).

Eine aGvHD nach alloSZT trat bei 52 Patienten auf (32,5 %), nach DLI bei 57 Patienten (35,6 %), eine cGvHD nach alloSZT zeigte sich bei 18 Patienten (11,3 %), nach DLI-Gabe bei 52 Patienten (32,5 %).

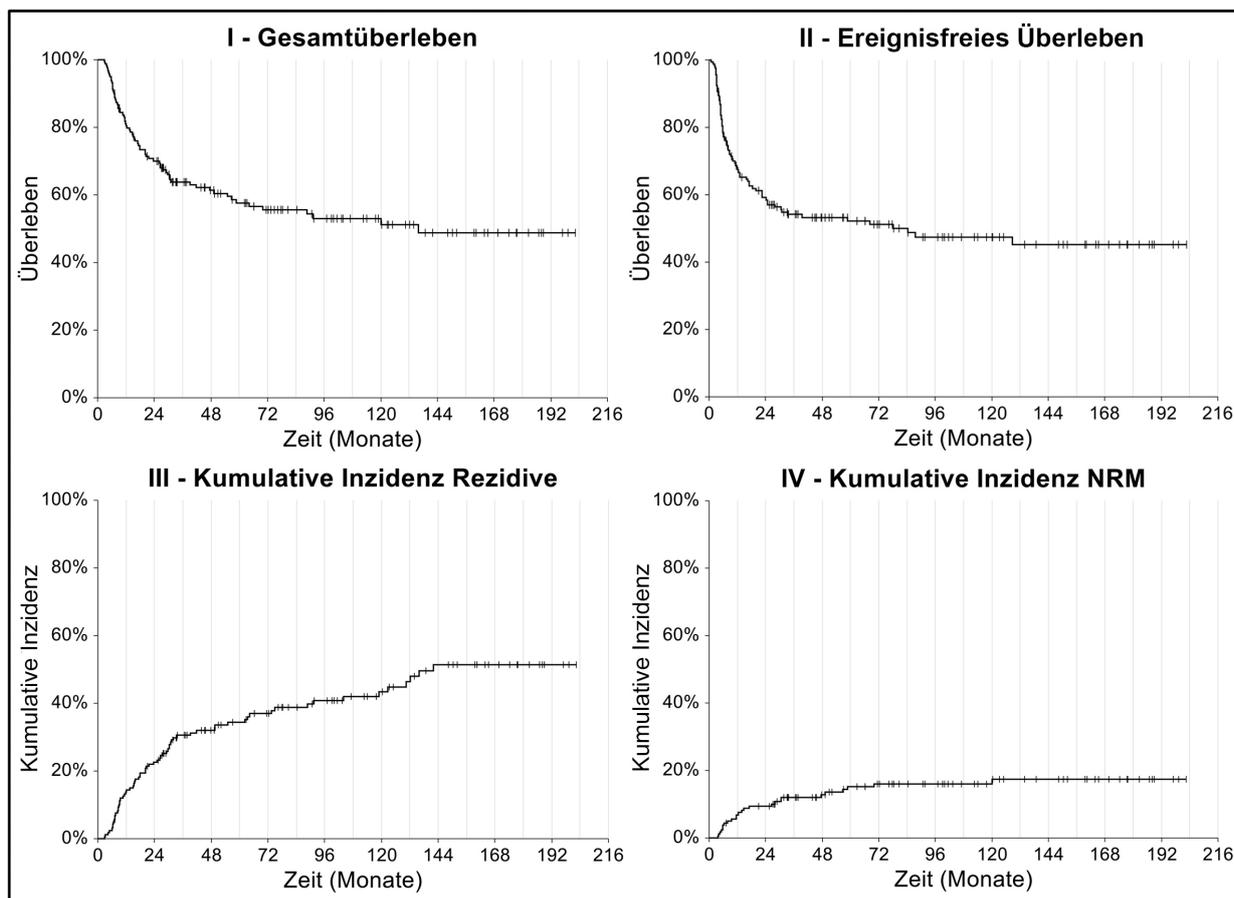
Die Ergebnisse sind in **Tabelle 9 und 10** sowie graphisch in der **Abbildung 2** nachzuvollziehen.

Parameter	Anzahl (% oder Bereich)
<b>Gesamtüberleben, n (%)</b>	
Lebende	91 (56,9 %)
Verstorbene	69 (43,1 %)
<b>Follow-up Gesamt (OS)</b>	
Median (Streubereich), Monate	37,3 (3–202,6)
<b>Follow-up der Überlebenden</b>	
Median (Streubereich), Monate	87,4 (7,2–202,6)
<b>EFS Gesamt</b>	
Median (Streubereich), Monate	27,4 (0–200,5)
<b>Response Rate (RR), n (%)</b>	85 (53,1 %)
<b>Früher Tod (&lt; 30 Tage nach SZT), n (%)</b>	0 (0,0 %)
<b>Transplantatversagen, n (%)</b>	0 (0,0 %)
<b>Kumulative Inzidenz, n (%)</b>	
Lebend in CR	68 (42,5 %)
Rezidiv	67 (41,9 %)
davon lebend	23 (14,4 %)
NRM (inkl. GvHD)	25 (15,6 %)
<b>Rezidiv, n (%)</b>	77 (48,1 %)
Zeit bis Rezidiv, Monate (Streubereich)	9,7 (0,9–84,3)
Rezidiv nach alloSZT	50 (31,2 %)
Rezidiv nach DLI	30 (18,8 %)
Rezidiv nach alloSZT und DLI	3 (1,9 %)
<b>Todesursache, n (%)</b>	
Rezidiv	44 (27,5 %)
NRM	25 (15,6 %)
davon GvHD	13 (8,1 %)
<b>Auftreten einer aGvHD</b>	
Nach SZT	52 (32,5 %)
Nach DLI	57 (35,6 %)
<b>Auftreten einer cGvHD</b>	
Nach SZT	18 (11,3 %)
davon zuvor aGvHD	14 (77,8 %)
Nach DLI	52 (32,5 %)
davon zuvor aGvHD	30 (57,7 %)

**Tabelle 9: Gesamtüberleben und Todesursachen.** Angaben absolut und in Prozent (%); Median; Spannweite (range); Prozentangaben beziehen sich auf die in der Spalte angegebene Kategorie; Abkürzungen: OS = *Overall Survival (Gesamtüberleben)*, EFS = *Event Free Survival (ereignisfreies Überleben)*, CR = *Complete Remission (Komplette Remission)*, NRM = *Nicht-Rezidiv assoziierte Mortalität*, aGvHD = *acute Graft-versus-host disease (akute Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)*, cGvHD = *chronic Graft-versus-host disease (chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)*, alloSZT = *allogene Stammzelltransplantation*, DLI = *Donorlymphozyten-Infusion*

Zeit [Monate]	0	12	36	60	120
<b>OS, n (%)</b>	160 (100)	130 (81)	104 (64)	97 (58)	93 (53)
<b>EFS, n (%)</b>	160 (100)	110 (68)	90 (54)	88 (52)	84 (47)
<b>KI-R, n (%)</b>	0 (0)	22 (14)	48 (31)	53 (34)	62 (43)
<b>KI-NRM, n (%)</b>	0 (0)	11 (7)	19 (12)	23 (15)	24 (16)

**Tabelle 10:** Tabellarische Darstellung von OS, EFS, KI-R und KI-NRM der Gesamtkohorte zu verschiedenen Zeitpunkten nach alloSZT



**Abbildung 2:** Grafische Darstellung von OS (I), EFS (II), KI-Rezidiven (III) und K-INRM (IV) der Gesamtkohorte

### 4.3. Ergebnisse der Univariatanalysen

Durch die Univariatanalysen wurde überprüft, welchen Einfluss verschiedene Faktoren auf das OS, EFS sowie die KI-R und KI-NRM haben.

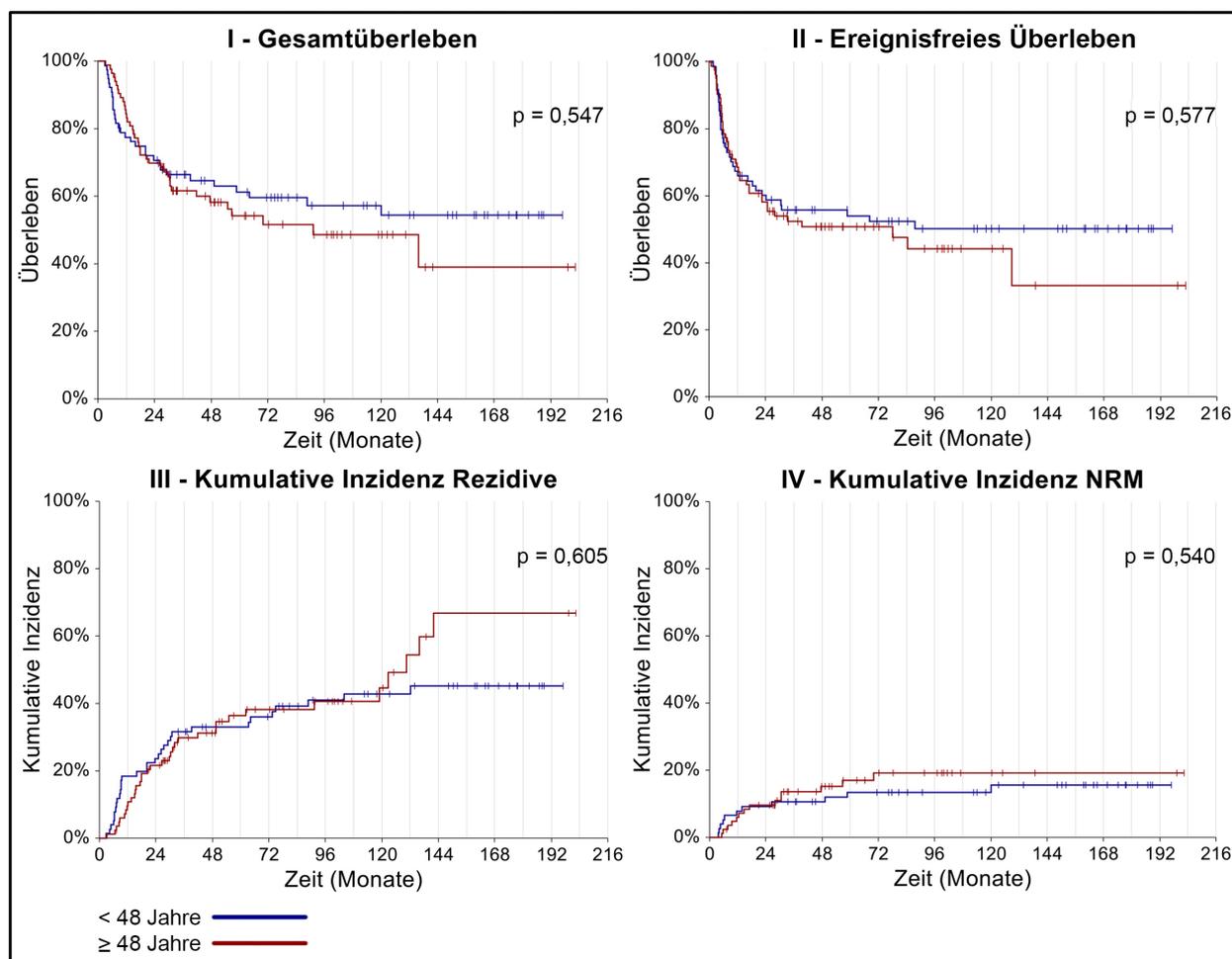
#### 4.3.1. Alter

Zur Untersuchung des Einflusses des Alters wurde die gesamte Kohorte in zwei Gruppen aufgeteilt. Hierzu wurde der Median von 48 Jahren ermittelt und somit bildete sich die eine Gruppe aus Patienten, die jünger als 48 Jahre zum Zeitpunkt der alloSZT waren ( $n = 76$  Patienten) und die zweite Gruppe mit den Patienten, die gleich oder älter als 48 Jahre waren ( $n = 84$  Patienten). Wie in **Abbildung 3** dargestellt, zeigten sich für OS ( $p = 0,547$ ) und EFS ( $p = 0,577$ ), jedoch nicht signifikant, ein längerer Zeitraum bei den jüngeren Patienten. Nach drei, fünf und zehn Jahren lebten in der ersten Gruppe noch 78 %, 66 %, und 61 %, in der zweiten Gruppe noch 84 %, 62 % und 54 %. Das

Auftreten von Rezidiven und NRM war bei älteren Patienten häufiger, jedoch ebenfalls nicht signifikant.

Zeit [Monate]		12	36	60	120	p
OS, n (%)	< 48 J, n = 76	59 (78)	51 (66)	48 (61)	46 (57)	0,547
	≥ 48 J, n = 84	71 (84)	53 (62)	49 (54)	47 (49)	
EFS, n (%)	< 48 J, n = 76	52 (67)	44 (56)	43 (54)	41 (50)	0,577
	≥ 48 J, n = 84	58 (69)	46 (52)	45 (50)	43 (44)	
KI-R, n (%)	< 48 J, n = 76	14 (18)	24 (32)	25 (33)	31 (43)	0,605
	≥ 48 J, n = 84	8 (10)	24 (30)	28 (36)	31 (45)	
KI-NRM, n (%)	< 48 J, n = 76	6 (8)	8 (11)	10 (14)	10 (14)	0,540
	≥ 48 J, n = 84	5 (6)	11 (14)	13 (17)	14 (19)	

**Tabelle 11:** Tabellarische Darstellung von OS, EFS, KI-R und KI-NRM der Gesamtkohorte zu verschiedenen Zeitpunkten nach alloSZT, abhängig vom Alter. Angaben absolut (n) und in Prozent (%). Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.



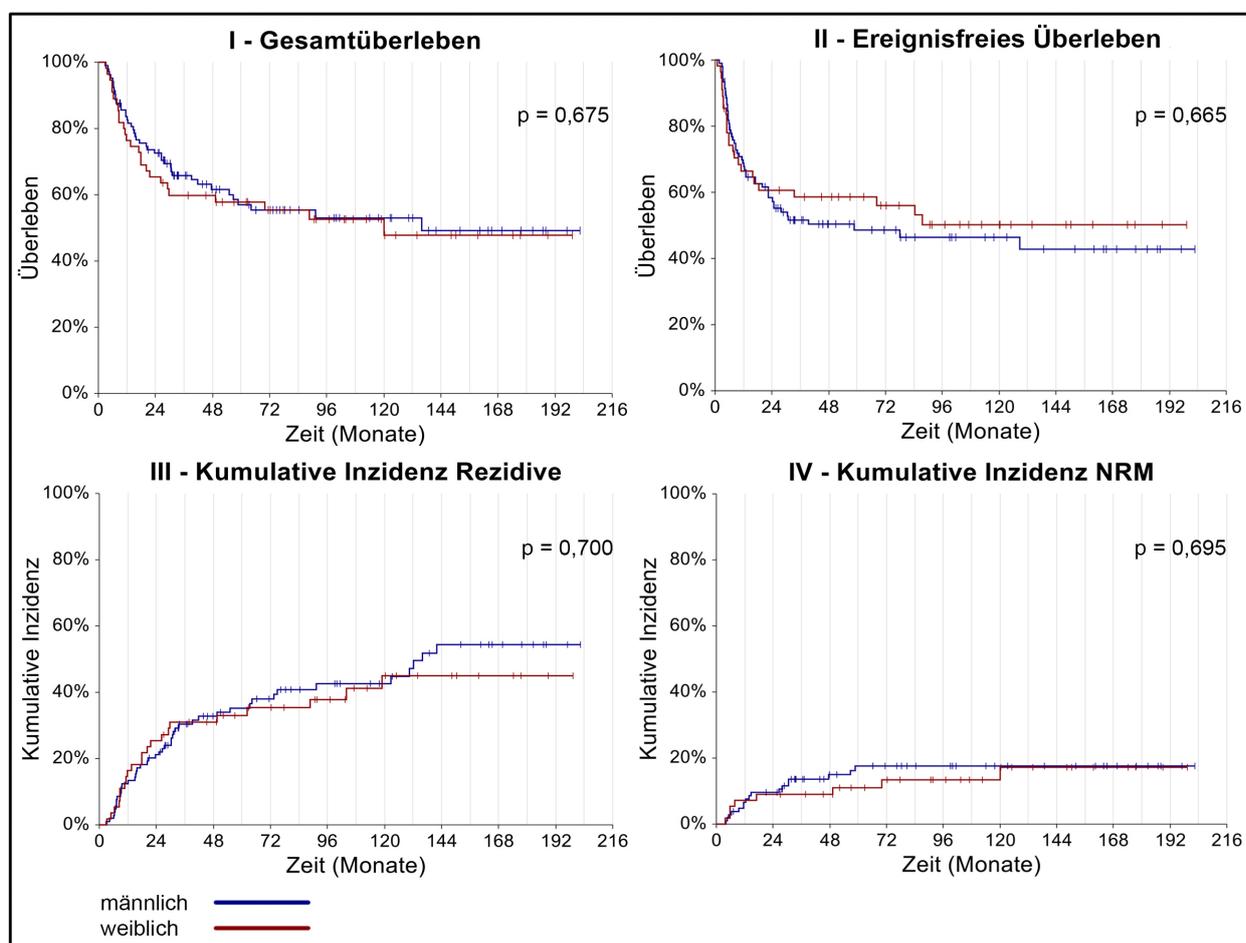
**Abbildung 3:** Grafische Darstellung von OS (I), EFS (II), KI-R (III) und KI-NRM (IV) der Gesamtkohorte, abhängig vom Alter

### 4.3.2 Geschlecht

Hier zeigten sich in allen Untersuchungen vergleichbare Werte. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bzgl. OS, EFS, KI-R und KI-NRM zwischen Männern (n = 105 Patienten) und Frauen (n = 55 Patienten) festgestellt werden.

Zeit [Monate]		12	36	60	120	p
OS, n (%)	m, n = 105	88 (84)	71 (66)	65 (57)	63 (53)	0,675
	w, n = 55	42 (76)	33 (60)	32 (58)	29 (48)	
EFS, n (%)	m, n = 105	73 (69)	57 (52)	55 (49)	54 (47)	0,665
	w, n = 55	37 (67)	33 (59)	33 (59)	30 (50)	
KI-R, n (%)	m, n = 105	13 (12)	31 (30)	35 (35)	40 (43)	0,700
	w, n = 55	9 (16)	17 (31)	18 (33)	22 (45)	
KI-NRM, n (%)	m, n = 105	7 (7)	14 (14)	17 (18)	17 (18)	0,695
	w, n = 55	4 (7)	5 (9)	6 (11)	7 (13)	

**Tabelle 12:** Tabellarische Darstellung von OS, EFS, KI-R und KI-NRM der Gesamtkohorte zu verschiedenen Zeitpunkten nach alloSZT, abhängig vom Geschlecht. Angaben absolut (n) und in Prozent (%). Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.



**Abbildung 4:** Grafische Darstellung von OS (I), EFS (II), KI-R (III) und KI-NRM (IV) der Gesamtkohorte, abhängig vom Geschlecht

### 4.3.3. Karnofsky-Index

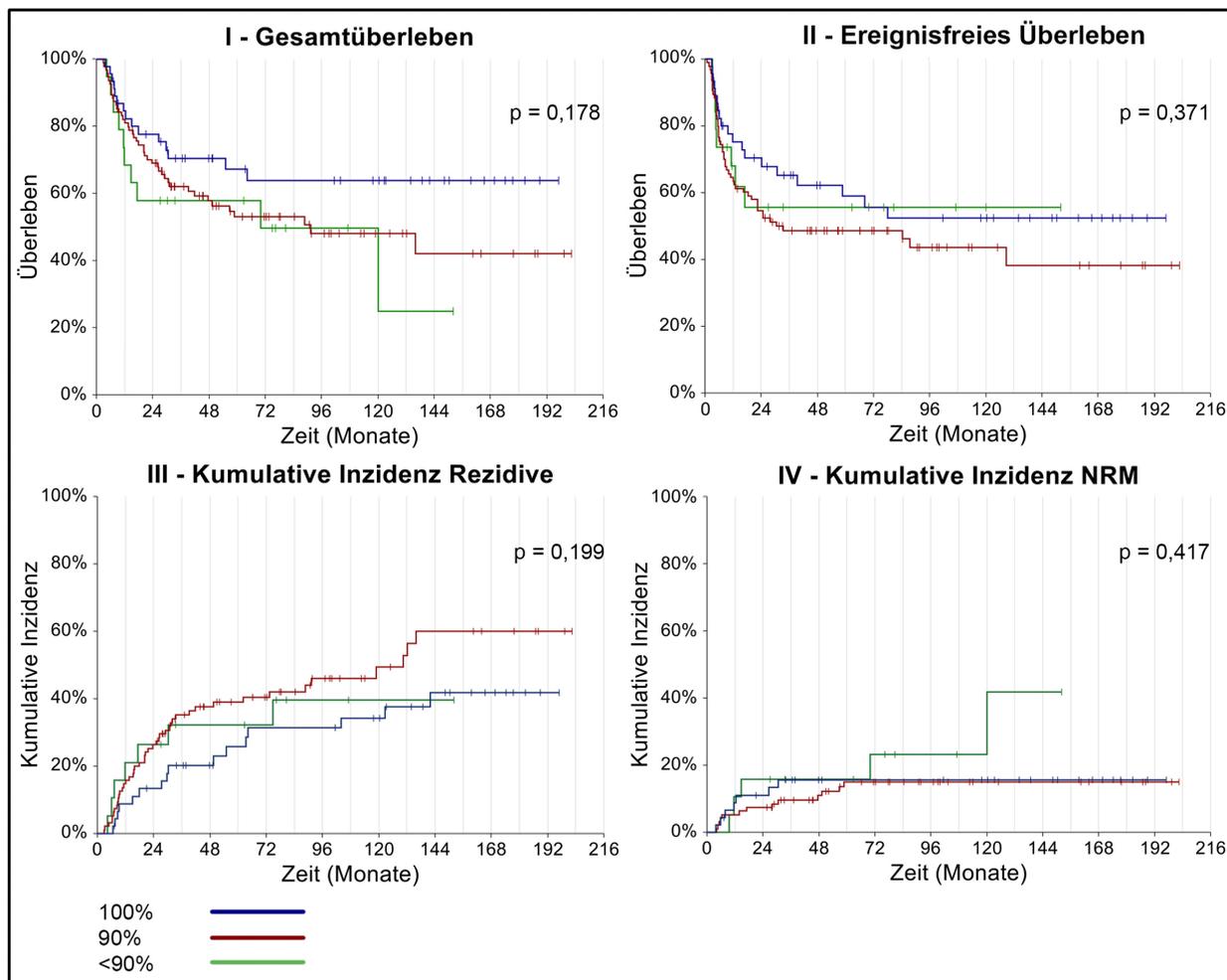
Für die Untersuchung des Einflusses des Karnofsky-Index wurde die Patientenkohorte in drei Gruppen geteilt: eine Gruppe mit einem KPS von 100 ( $n = 46$  Patienten), die andere Gruppe mit einem KPS von 90 ( $n = 95$  Patienten) und die dritte mit einem KPS von  $< 90$  und weniger ( $n = 19$  Patienten).

Beim OS zeigte sich, dass die erste Gruppe insgesamt ein besseres Überleben aufwies, gefolgt von der zweiten und der dritten Gruppe. Diese waren jedoch nicht signifikant im Unterschied ( $p = 0,178$ ). Nach einem Jahr lebten von den Patienten mit KPS 100 noch 85 %, nach 36 Monaten 70 %, nach 60 Monaten noch 67 %. Bei Patienten mit einem KPS von 90 lebten nach 12 Monaten noch 82 %, nach 36 Monaten 62 % und nach 60 Monaten 53 %. In der letzten Gruppe verhielt es sich nach 12, 36 und 60 Monaten bei 68 % und jeweils 58 %. Für das EFS fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen ( $p = 0,371$ ).

Rezidive zeigten sich am häufigsten in der Gruppe mit einem KPS von 90. Hier lag das Auftreten dieses Ereignisses nach einem Jahr bei 15 %, nach drei Jahren bei 35 % und nach fünf Jahren bei 39 %. Bei der Gruppe mit einem KPS von 100 lag das Rezidivaufreten nach einem, drei und fünf Jahren bei 4 %, 9 % und 26 % und bei der Gruppe mit einem KPS von  $< 90$  bei 21 %, und jeweils bei 32 %. Für die NRM zeigten sich ebenso keine signifikanten Unterschiede. Jedoch waren die nicht-erkrankungsassoziierten Tode in der Gruppe mit einem KPS von  $< 90$  am häufigsten.

Zeit [Monate]		12	36	60	120	p
OS, n (%)	KPS 100, $n = 46$	39 (85)	33 (70)	32 (67)	31 (64)	0,178
	KPS 90, $n = 95$	78 (82)	60 (62)	54 (53)	52 (48)	
	KPS $< 90$ , $n = 19$	13 (68)	11 (58)	11 (58)	10 (50)	
EFS, n (%)	KPS 100, $n = 46$	35 (75)	31 (65)	29 (59)	27 (52)	0,371
	KPS 90, $n = 95$	62 (65)	48 (49)	48 (49)	46 (44)	
	KPS $< 90$ , $n = 19$	13 (68)	11 (56)	11 (56)	11 (56)	
KI-R, n (%)	KPS 100, $n = 46$	4 (9)	9 (20)	11 (26)	14 (34)	0,199
	KPS 90, $n = 95$	14 (15)	33 (35)	36 (39)	41 (49)	
	KPS $< 90$ , $n = 19$	4 (21)	6 (32)	6 (32)	7(40)	
KI-NRM, n (%)	KPS 100, $n = 46$	4 (9)	7 (16)	7 (16)	7 (16)	0,417
	KPS 90, $n = 95$	5 (5)	9 (10)	13 (15)	13 (15)	
	KPS $< 90$ , $n = 19$	2 (11)	3 (16)	3 (16)	4 (23)	

**Tabelle 13:** Tabellarische Darstellung von OS, EFS, KI-R und KI-NRM der Gesamtkohorte zu verschiedenen Zeitpunkten nach alloSZT, abhängig vom Karnofsky-Index. Angaben absolut ( $n$ ) und in Prozent (%). Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.



**Abbildung 5:** Grafische Darstellung von OS (I), EFS (II), KI-R (III) und KI-NRM (IV) der Gesamtkohorte, abhängig vom Karnofsky-Index

#### 4.3.4 HCT-CI

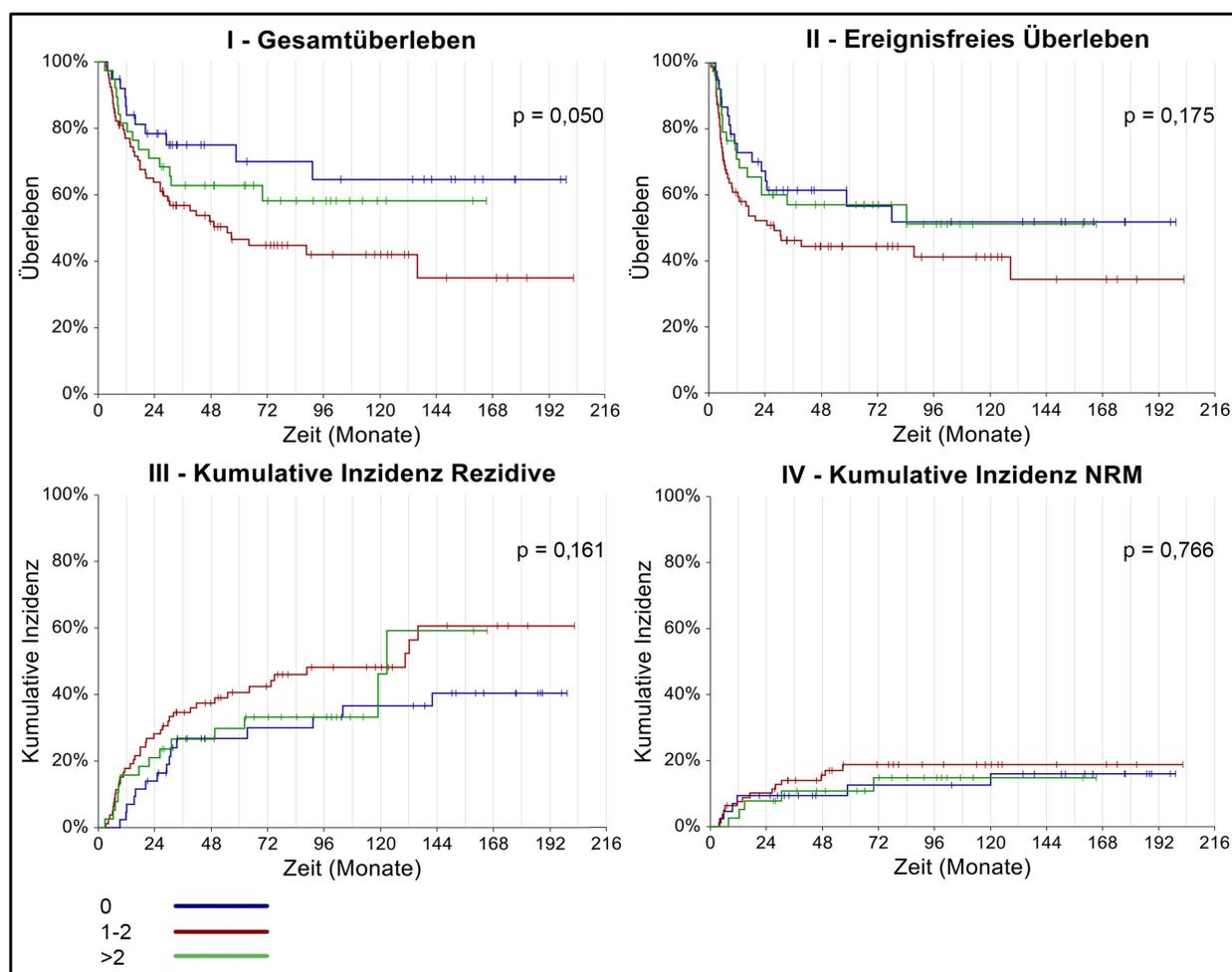
Für die Untersuchung des Einflusses von Komorbiditäten auf das Behandlungsergebnis wurden die Patienten nach dem HCT-CI in drei Gruppen eingeteilt: die erste Gruppe bildeten die Patienten ohne Komorbiditäten und einem HCT-CI von 0 ( $n = 38$  Patienten), die zweite Gruppe mit leichten Komorbiditäten und einem HCT-CI von 1–2 ( $n = 79$  Patienten) und die dritte Gruppe mit einem HCT-CI von 3 oder höher ( $n = 38$  Patienten). Wie in der **Abbildung 6** deutlich wird, zeigten sich im Kaplan-Meier-Verfahren knapp keine signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben ( $p = 0,050$ ). Nach einem, drei und fünf Jahren betrug dieses 87 %, 75 % und 70 % bei einem HCT-CI von 0, bei einem HCT-CI von 1–2 77 %, 57 % und 47 % und in der Gruppe mit einem HCT-CI  $> 2$  82 % sowie jeweils 63 %. Ähnliche Unterschiede konnten im EFS ermittelt werden, waren jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,175$ ). Für die kumulative Inzidenz der Rezidive zeigte sich keine statistische Signifikanz ( $p = 0,161$ ) in

der Untersuchung, jedoch ist das Auftreten der Rezidive bei einem HCT-CI von 0 am geringsten. Nicht-Rezidiv-assoziierte Todesfälle waren in allen 3 Gruppen vergleichbar häufig ( $p = 0,766$ ). Der Unterschied war ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Zeit [Monate]		12	36	60	120	p
OS, n (%)	HCT-CI 0, n = 38	33 (87)	29 (75)	28 (70)	28 (64)	0,050
	HCT-CI 1–2, n = 79	61 (77)	46 (57)	40 (47)	38 (42)	
	HCT-CI > 2, n = 38	31 (82)	24 (63)	24 (63)	23 (58)	
EFS, n (%)	HCT-CI 0, n = 38	29 (76)	24 (61)	24 (61)	22 (52)	0,175
	HCT-CI 1–2, n = 79	49 (61)	39 (46)	38 (44)	37 (41)	
	HCT-CI > 2, n = 38	27 (71)	22 (57)	22 (57)	21 (51)	
KI-R, n (%)	HCT-CI 0, n = 38	2 (5)	11 (30)	11 (30)	13 (38)	0,161
	HCT-CI 1–2, n = 79	14 (18)	27 (35)	31 (41)	35 (48)	
	HCT-CI > 2, n = 38	6 (16)	10 (27)	11 (30)	13 (46)	
KI-NRM, n (%)	HCT-CI 0, n = 38	4 (11)	4 (11)	5 (14)	5 (14)	0,766
	HCT-CI 1–2, n = 79	6 (8)	11 (14)	14 (19)	14 (19)	
	HCT-CI > 2, n = 38	1 (3)	4 (11)	4 (11)	5 (15)	

\*5 nicht erhoben

**Tabelle 14:** Tabellarische Darstellung von OS, EFS, KI-R und KI-NRM der Gesamtkohorte zu verschiedenen Zeitpunkten nach alloSZT, abhängig vom HCT-CI. Angaben absolut (n) und in Prozent (%). Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.



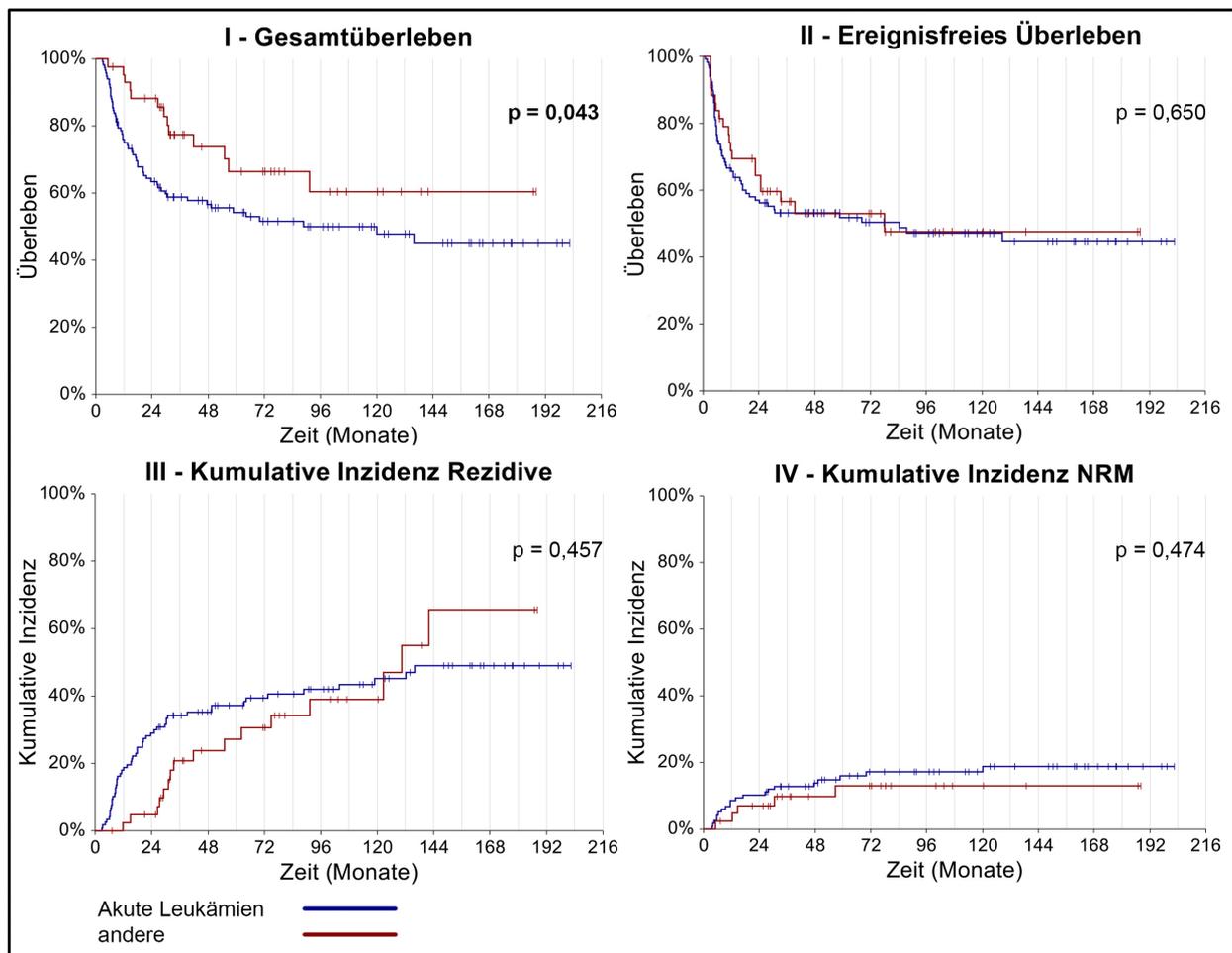
**Abbildung 6:** Grafische Darstellung von OS (I), EFS (II), KI-R (III) und KI-NRM (IV) der Gesamtkohorte, abhängig vom HCT-CI

### 4.3.5 Grunderkrankung

Für die Untersuchung des Einflusses der Grunderkrankungen wurden die akuten Leukämien AML und ALL in einer Gruppe zusammengefasst und die anderen hämatologischen Neoplasien (MDS, MPN, MM, NHL/CLL) als die andere Gruppe definiert. Bei den Erkrankungen gab es zwischen den Gruppen der akuten Leukämien ( $n = 117$  Patienten) und der Gruppe der anderen Erkrankung ( $n = 43$  Patienten) im OS einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,043$ ) mit einem kürzeren Gesamtüberleben bei den akuten Leukämien. Nach einem Jahr lebten bei der Gruppe der akuten Leukämien noch 76 %, nach drei Jahren noch 70 % und nach fünf Jahren 54 % der Patienten. Bei den anderen Erkrankungen lag das OS nach einem Jahr bei 95 %, nach drei Jahren bei 77 % und nach fünf Jahren bei 66 %. Beim EFS ( $p = 0,650$ ), der KI-R ( $p = 0,457$ ) oder bei der KI-NRM ( $p = 0,474$ ) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Zeit [Monate]		12	36	60	120	p
OS, n (%)	Akute Leukämien, $n = 117$	89 (76)	70 (59)	66 (54)	63 (50)	<b>0,043</b>
	Andere, $n = 43$	41 (95)	34 (77)	31 (66)	30 (60)	
EFS, n (%)	Akute Leukämien, $n = 117$	79 (67)	65 (53)	64 (52)	61 (47)	0,650
	Andere, $n = 43$	31 (72)	25 (57)	24 (53)	23 (48)	
KI-R, n (%)	Akute Leukämien, $n = 117$	21 (18)	40 (34)	43 (37)	49 (45)	0,457
	Andere, $n = 43$	1 (2)	8 (20)	10 (27)	13 (39)	
KI-NRM, n (%)	Akute Leukämien, $n = 117$	10 (9)	15 (13)	18 (16)	19 (17)	0,474
	Andere, $n = 43$	1 (2)	4 (10)	5 (13)	5 (13)	

**Tabelle 15:** Tabellarische Darstellung von OS, EFS, KI-R und KI-NRM der Gesamtkohorte zu verschiedenen Zeitpunkten nach alloSCT, abhängig von der Grunderkrankung. Angaben absolut (n) und in Prozent (%). Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.



**Abbildung 7:** Grafische Darstellung von OS (I), EFS (II), KI-R (III) und KI-NRM (IV) der Gesamtkohorte, abhängig von der Grunderkrankung

#### 4.3.6 Risikogruppe (Disease-risk Index)

Für die Untersuchung des Einflusses des DRI wurde die Patientenkohorte in zwei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe umfasste 102 Patienten mit einem niedrigen oder intermediären DRI und die zweite Gruppe 49 Patienten mit einem hohen oder sehr hohen DRI. Bei neun Patienten konnte der Score nicht ermittelt werden.

Beim Gesamtüberleben zeigte sich zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,010$ ). Bei der Gruppe mit niedrigem oder intermediärem Risikoprofil lebten nach einem, drei und fünf Jahren von 102 noch 87 Patienten (85 %), 71 Patienten (69 %) und 68 Patienten (64 %). Bei der Gruppe mit höheren Risikokonstellationen lebten zu den entsprechenden Zeitpunkten von 49 noch 34 Patienten (69 %), 26 Patienten (52 %) und 24 Patienten (46 %).

Beim EFS konnte zwischen den Gruppen ebenfalls eine signifikante Differenz ermittelt werden ( $p = 0,025$ ). Hier lag das ereignisfreie Überleben bei der ersten Gruppe nach

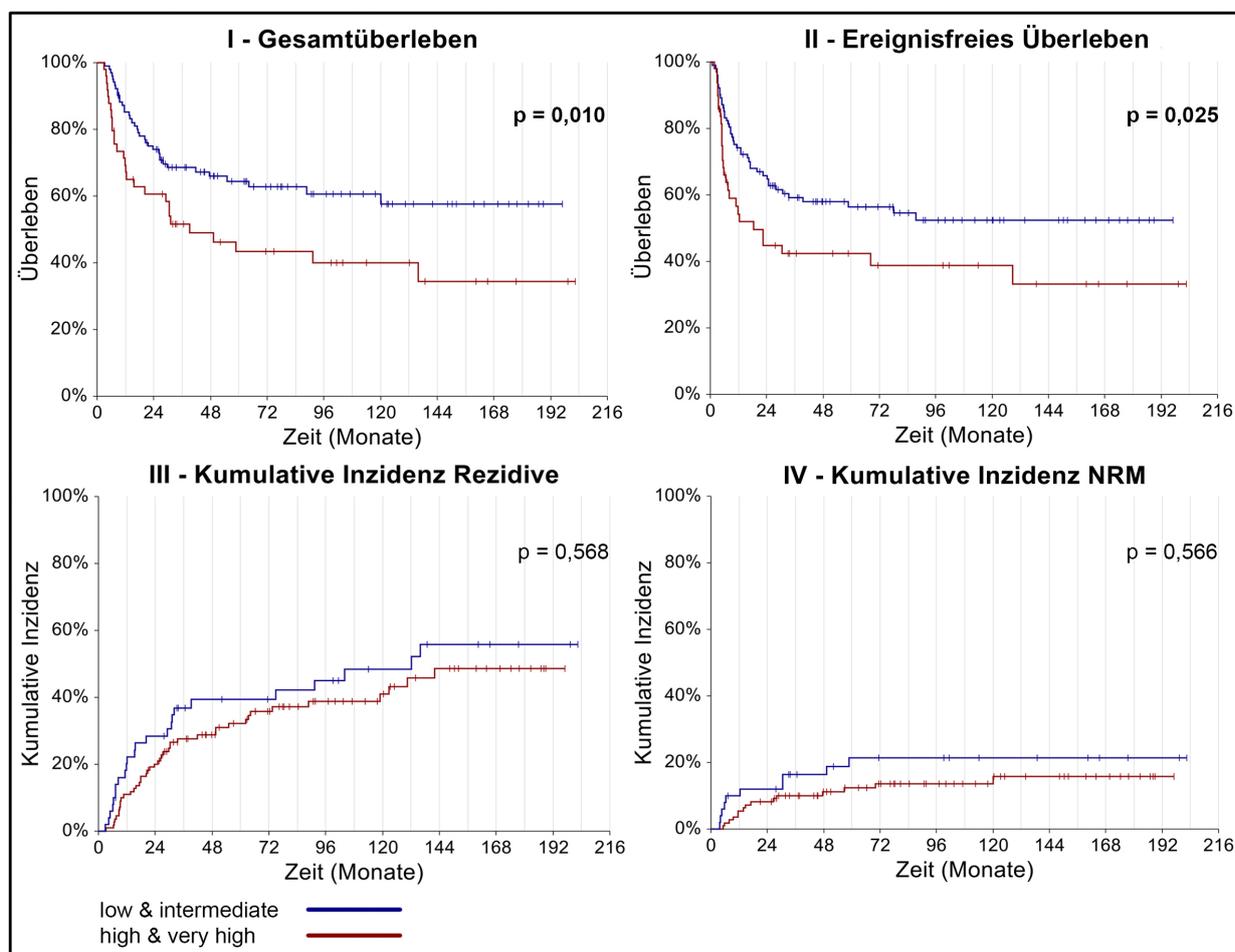
einem Jahr bei 74 %, bei der zweiten Gruppe bei 54 %. Nach drei Jahren lag das EFS bei der ersten Gruppe bei 62 % nach fünf Jahren bei 60 %, bei der Gruppe mit hohem Risikoprofil nach drei und fünf Jahren bei jeweils 42 %.

Bei der KI-R ( $p = 0,568$ ) und KI-NRM ( $p = 0,566$ ) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zeit [Monate]		12	36	60	120	p
OS, n (%)	low & intermediate, $n = 102$	87 (85)	71 (69)	68 (64)	66 (60)	<b>0,010</b>
	high & very high, $n = 49$	34 (69)	26 (52)	24 (46)	22 (40)	
EFS, n (%)	low & intermediate, $n = 102$	76 (74)	62 (59)	60 (56)	58 (52)	<b>0,025</b>
	high & very high, $n = 49$	28 (54)	23 (42)	23 (42)	22 (39)	
KI-R, n (%)	low & intermediate, $n = 102$	12 (11)	28 (28)	31 (32)	36 (41)	0,568
	high & very high, $n = 49$	10 (20)	17 (25)	18 (28)	21 (48)	
KI-NRM, n (%)	low & intermediate, $n = 102$	6 (5)	11 (10)	12 (12)	12 (12)	0,566
	high & very high, $n = 49$	5 (10)	8 (16)	10 (21)	10 (21)	

\* bei 9 Patienten nicht erhoben

**Tabelle 16:** Tabellarische Darstellung von OS, EFS, KI-R und KI-NRM der Gesamtkohorte zu verschiedenen Zeitpunkten nach alloSZT, abhängig vom DRI. Angaben absolut (n) und in Prozent (%). Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.



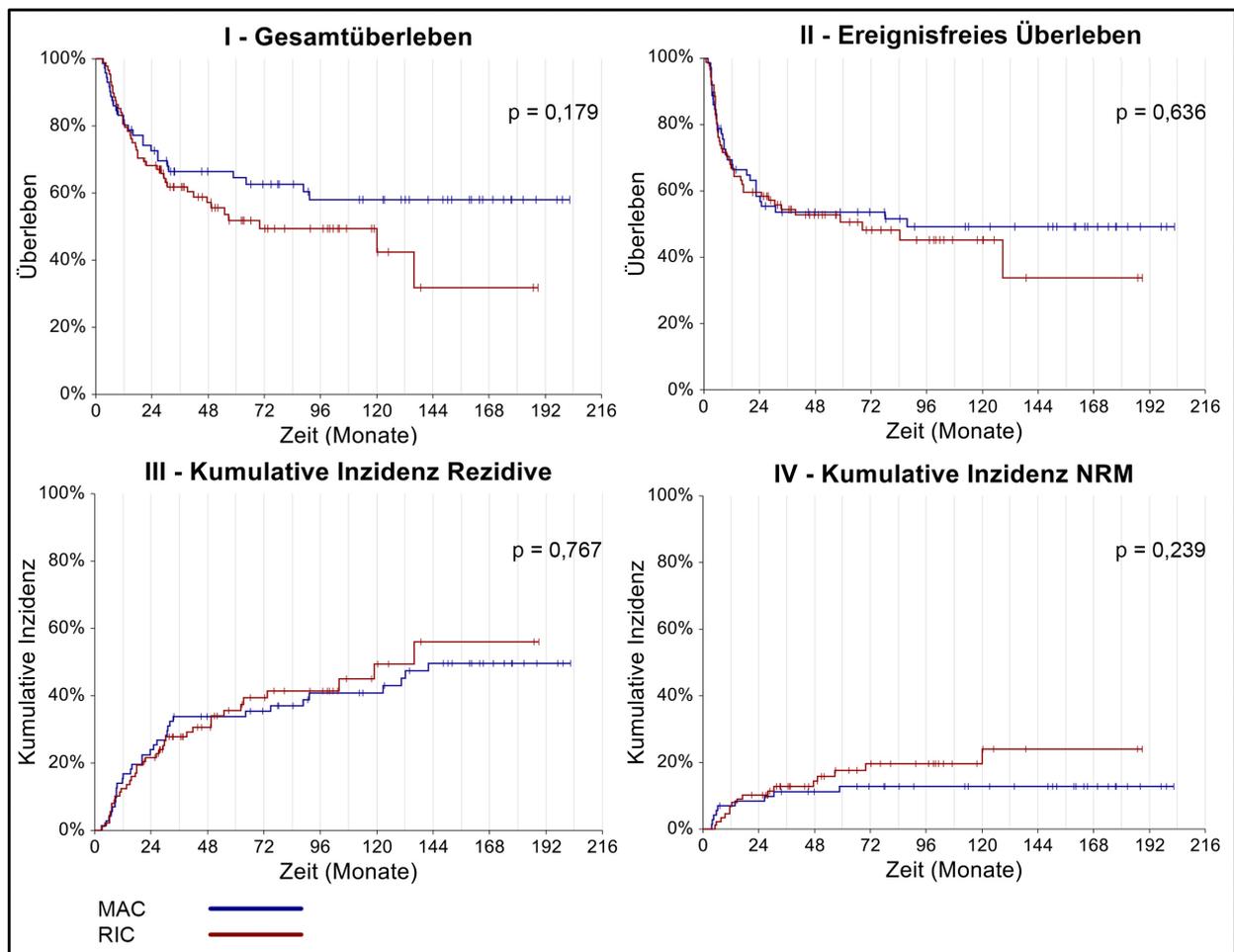
**Abbildung 8:** Grafische Darstellung von OS (I), EFS (II), KI-R (III) und KI-NRM (IV) der Gesamtkohorte, abhängig vom DRI

### 4.3.7 Konditionierung

Für die Untersuchung dieses Einflussfaktors wurde die Patientenkohorte in zwei Gruppen, je nach ihrem Konditionierungsregime im Rahmen der alloSZT, unterteilt. Die erste Gruppe beinhaltete Patienten, die mittels MAC-Regime ( $n = 71$  Patienten) konditioniert wurden, während die zweite Gruppe Patienten enthielt, die nach einem RIC-Regime ( $n = 89$  Patienten) konditioniert wurden. Im OS ( $p = 0,179$ ) und EFS ( $p = 0,636$ ) hatte die Gruppe mit einer myeloablativen Konditionierung insgesamt gegenüber der Gruppe mit dosisreduziertem Konditionierungsregime ein besseres Überleben, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied. Nach einem, drei und fünf Jahren lebten in der MAC-Gruppe noch 81 %, 66 % und 65 %, in der RIC-Gruppe 81 %, 62 % und 52 %. Die KI-R ( $p = 0,767$ ) und KI-NRM ( $p = 0,239$ ) zeigte sich bei Patienten, die mittels RIC-Regime konditioniert wurden etwas höher, jedoch auch hier ohne statistisch signifikanten Unterschieden im Vergleich zur MAC-Gruppe.

Zeit [Monate]		12	36	60	120	p
OS, n (%)	MAC, $n = 71$	59 (81)	49 (66)	48 (65)	45 (58)	0,179
	RIC, $n = 89$	71 (81)	55 (62)	49 (52)	48 (49)	
EFS, n (%)	MAC, $n = 71$	51 (70)	41 (54)	41 (54)	39 (49)	0,636
	RIC, $n = 89$	59 (67)	49 (54)	47 (51)	45 (45)	
KI-R, n (%)	MAC, $n = 71$	11 (15)	24 (34)	24 (34)	28 (41)	0,767
	RIC, $n = 89$	11 (13)	24 (28)	29 (36)	34 (49)	
KI-NRM, n (%)	MAC, $n = 71$	5 (7)	8 (11)	9 (13)	9 (13)	0,239
	RIC, $n = 89$	6 (7)	11 (13)	14 (18)	15 (20)	

**Tabelle 17:** Tabellarische Darstellung von OS, EFS, KI-R und KI-NRM der Gesamtkohorte zu verschiedenen Zeitpunkten nach alloSZT, abhängig von der Konditionierung. Angaben absolut (n) und in Prozent (%). Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.



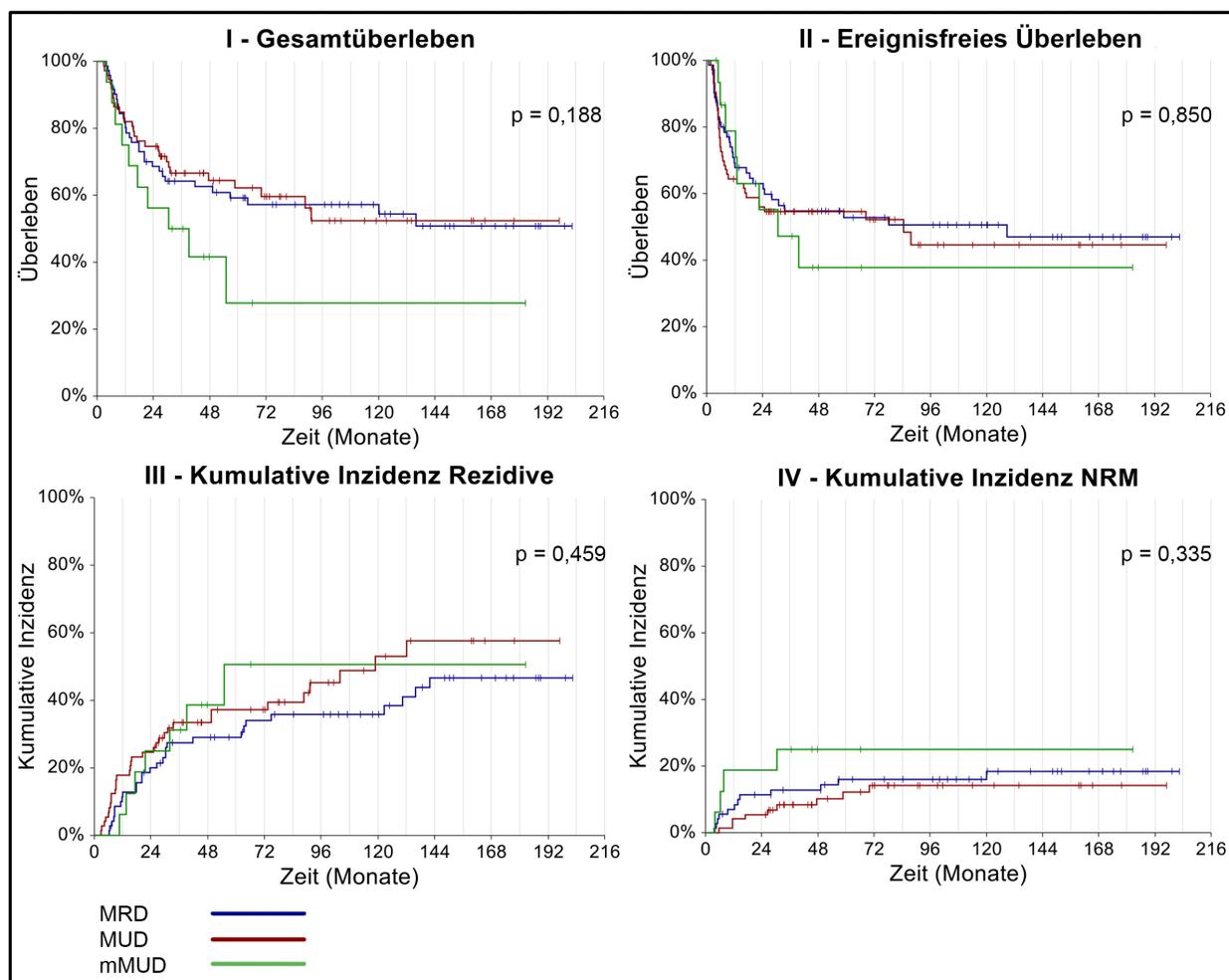
**Abbildung 9:** Grafische Darstellung von OS (I), EFS (II), KI-R (III) und KI-NRM (IV) der Gesamtkohorte, abhängig von der Konditionierung

#### 4.3.8 Spendertyp

Bei dieser Untersuchung wurde die Kohorte nach dem Spendertyp bei alloSZT geteilt: 71 Patienten mit HLA-kompatiblen, verwandten Spendern (RD, matched related donor), 73 Patienten mit HLA-kompatiblen, unverwandten Spendern (MUD, matched unrelated donor) sowie 16 Patienten mit HLA-inkompatiblen, unverwandten Spendern (mMUD, mismatched unrelated donor). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beim OS, EFS, KI-R oder KI-NRM detektiert werden.

Zeit [Monate]		12	36	60	120	p
<b>OS, n (%)</b>	RD, n = 71	58 (82)	46 (64)	43 (59)	42 (57)	0,188
	MUD n = 73	60 (82)	50 (67)	48 (62)	45 (52)	
	mMUD, n = 16	12 (75)	8 (50)	7 (42)	6 (28)	
<b>EFS, n (%)</b>	RD, n = 71	50 (69)	42 (57)	40 (53)	39 (51)	0,850
	MUD n = 73	47 (64)	40 (55)	40 (55)	37 (45)	
	mMUD, n = 16	13 (79)	9 (47)	8 (38)	8 (38)	
<b>KI-R, n (%)</b>	RD, n = 71	8 (11)	19 (27)	20 (29)	24 (36)	0,459
	MUD n = 73	13 (18)	24 (33)	26 (37)	31 (53)	
	mMUD, n = 16	1 (6)	5 (31)	7 (51)	7 (51)	
<b>KI-NRM, n (%)</b>	RD, n = 71	5 (7)	9 (13)	11 (16)	11 (16)	0,335
	MUD n = 73	3 (4)	6 (8)	8 (12)	9 (14)	
	mMUD, n = 16	3 (19)	4 (25)	4 (25)	4 (25)	

**Tabelle 18:** Tabellarische Darstellung von OS, EFS, KI-R und KI-NRM der Gesamtkohorte zu verschiedenen Zeitpunkten nach alloSZT, abhängig vom Spender bei alloSZT. Angaben absolut (n) und in Prozent (%). Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.



**Abbildung 10:** Grafische Darstellung von OS (I), EFS (II), KI-R (III) und KI-NRM (IV) der Gesamtkohorte, abhängig vom Spendertyp bei alloSZT

### 4.3.9 Indikation der DLI-Gabe

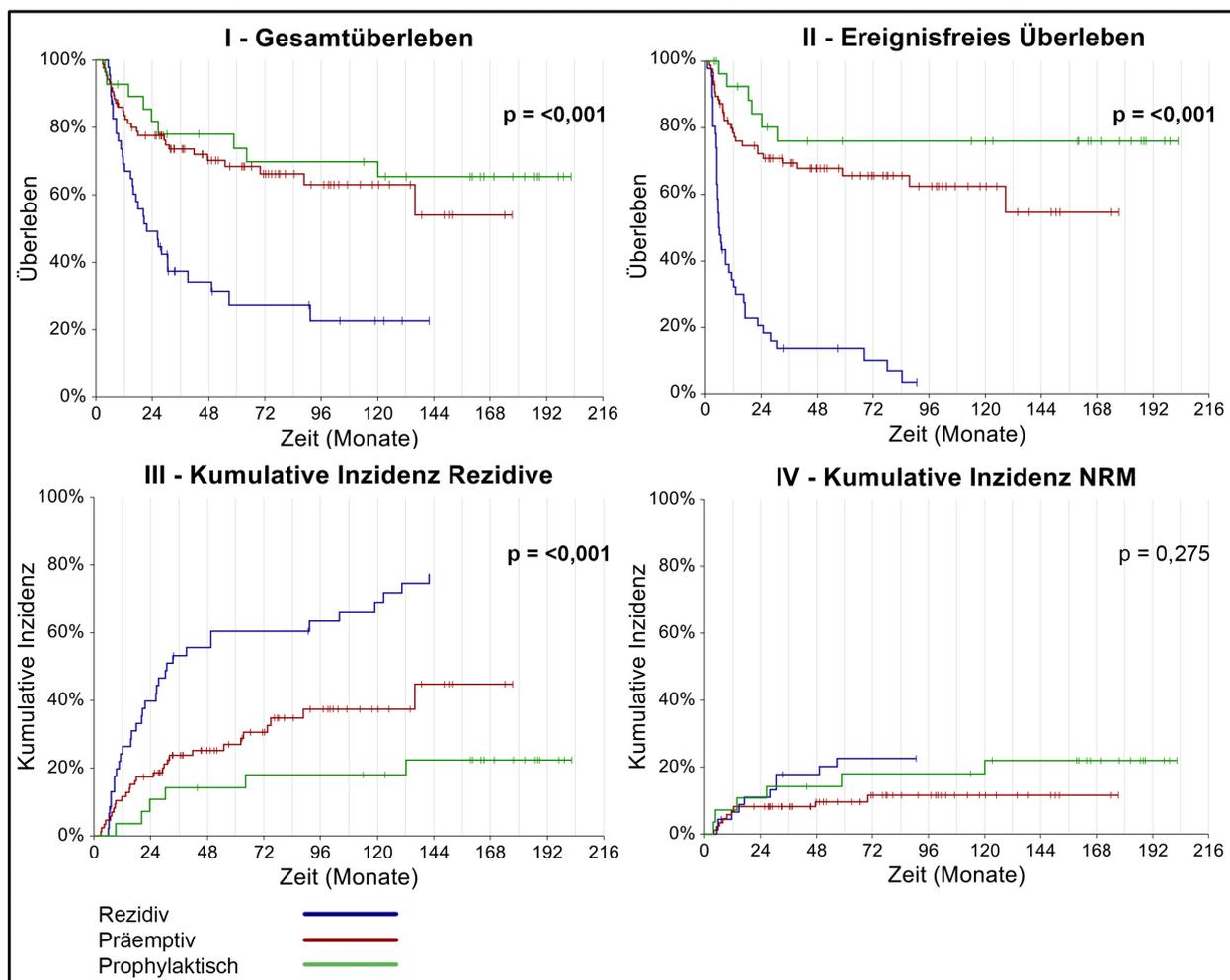
Für diese Untersuchung wurde die Kohorte nach der Indikation der Spenderlymphozytengabe unterteilt: zum einen eine DLI-Therapie aufgrund eines hämatologischen Rezidivs, präemptiv bei Auftreten eines MC oder MRD sowie eine prophylaktische Gabe.

Bezüglich des OS ( $p < 0,001$ ) zeigte sich bei der Behandlung der Patienten mit DLI aufgrund eines Rezidivs, dass nach einem, drei und fünf Jahren noch 69 %, 37 % und 27 % lebten. Bei einer präemptiven Behandlung waren es 84 %, 74 % und 68 % und bei einer prophylaktischen Therapie 93 %, 78 % und 74 % und damit das beste Überleben. Ähnlich verhielt es sich beim EFS ( $p < 0,001$ ). In der ersten Gruppe, deren Indikation zur DLI-Gabe aufgrund des Rezidivs gestellt wurde, waren nach einem Jahr noch 34 % der Patienten progressionsfrei, nach drei und fünf Jahren jeweils noch 14 %. Bei der zweiten Gruppe mit präemptiver Gabe waren es nach einem, drei und fünf Jahren 79 %, 69 %, und 66 %, bei der dritten Gruppe mit prophylaktischer Gabe 93 %, 78 % und 74 %.

Bei der Untersuchung KI-R fanden sich ebenfalls Unterschiede mit hoher Signifikanz ( $p < 0,001$ ). Nach einem, drei und fünf Jahren bezifferte sich die KI-R bei der Gruppe, die aufgrund eines hämatologischen Rezidivs eine Behandlung erhalten hatte, auf 24 %, 53 % und 60 %. Bei der Gruppe mit präemptiver Gabe belief sich das Auftreten von Rezidiven nach den o.g. Zeiträumen auf 12 %, 24 % und 27 %, bei prophylaktischer Gabe auf 7 %, 7 % und 10 %. Bei der KI-NRM ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen ( $p = 0,275$ ).

Zeit [Monate]		12	36	60	120	p
OS, n (%)	häm. Rezidiv, $n = 46$	32 (69)	18 (37)	15 (27)	14 (23)	<b>&lt; 0,001</b>
	Präemptiv, $n = 86$	72 (84)	64 (74)	61 (68)	59 (63)	
	Prophylaktisch, $n = 28$	26 (93)	22 (78)	21 (74)	20 (70)	
EFS, n (%)	häm. Rezidiv, $n = 46$	16 (34)	7 (14)	7 (14)	4 (3)	<b>&lt; 0,001</b>
	Präemptiv, $n = 86$	68 (79)	61 (69)	59 (66)	58 (62)	
	Prophylaktisch, $n = 28$	26 (92)	22 (76)	22 (76)	22 (76)	
KI-R, n (%)	häm. Rezidiv, $n = 46$	11 (24)	24 (53)	27 (60)	30 (69)	<b>&lt; 0,001</b>
	Präemptiv, $n = 86$	10 (12)	20 (24)	22 (27)	27 (37)	
	Prophylaktisch, $n = 28$	1 (4)	4 (14)	4 (14)	5 (18)	
KI-NRM, n (%)	häm. Rezidiv, $n = 46$	3 (7)	8 (18)	10 (23)	10 (23)	0,275
	Präemptiv, $n = 86$	6 (7)	7 (8)	8 (10)	9 (12)	
	Prophylaktisch, $n = 28$	2 (7)	4 (14)	5 (18)	5 (18)	

**Tabelle 19:** Tabellarische Darstellung von OS, EFS, KI-R und KI-NRM der Gesamtkohorte zu verschiedenen Zeitpunkten nach alloSZT, abhängig von der Indikation der DLI-Gabe. Angaben absolut (n) und in Prozent (%). Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.



**Abbildung 11:** Grafische Darstellung von OS (I), EFS (II), KI-R (III) und KI-NRM (IV) der Gesamtkohorte, abhängig von der DLI-Indikation

#### 4.3.10 Anzahl der DLI-Gaben

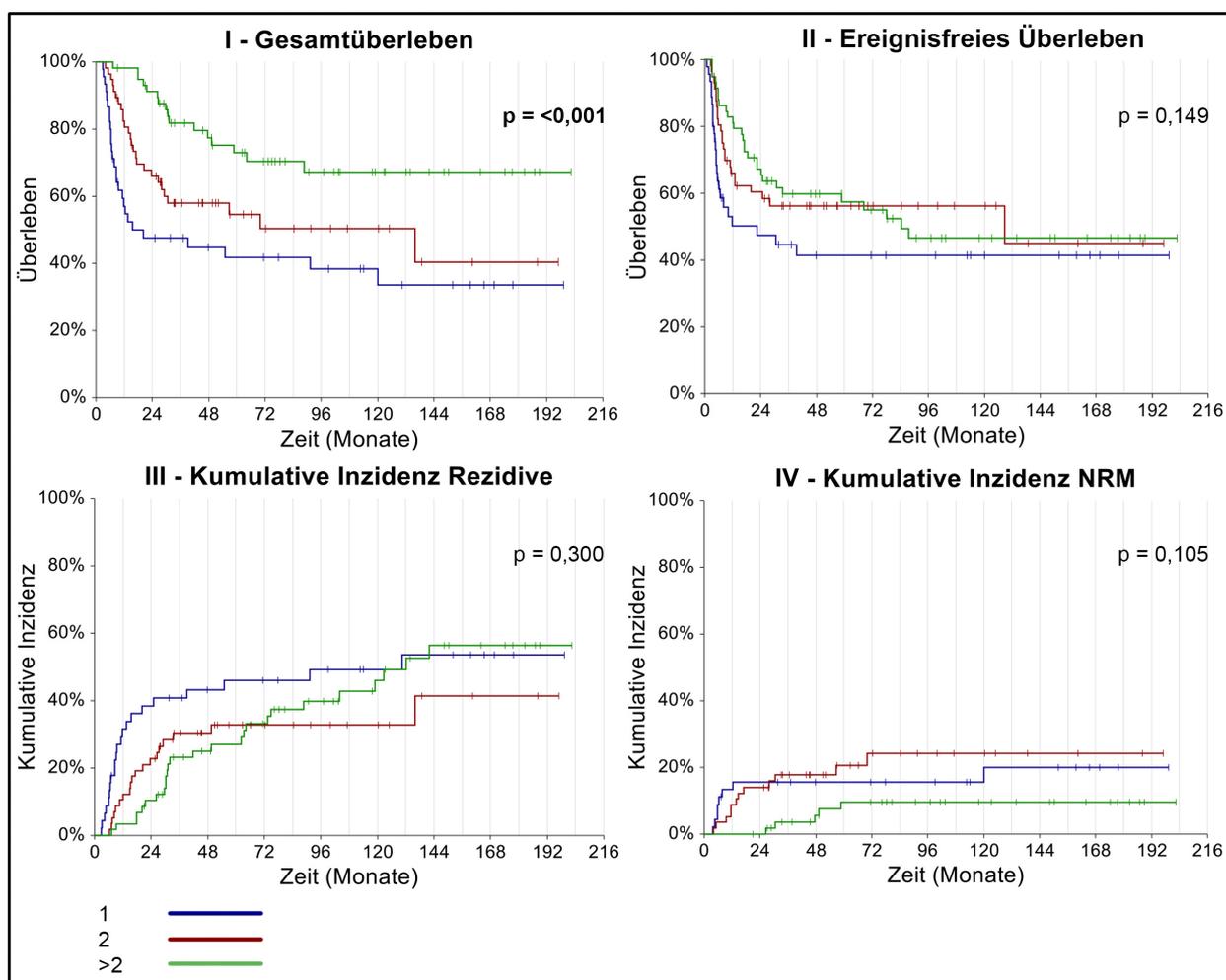
Für die Untersuchung des Einflusses der Anzahl der DLI-Gaben wurden drei Gruppen gebildet: eine Gruppe mit Patienten, die einmalig DLI erhalten haben ( $n = 45$  Patienten), eine Gruppe mit zweimaliger DLI-Gabe ( $n = 57$  Patienten) und eine Gruppe mit Patienten, die mehr als zwei Gaben transfundiert bekamen ( $n = 58$  Patienten).

Die Auswertung mittels Kaplan-Meier-Verfahren ergab beim OS einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ), nicht jedoch im EFS ( $p = 0,149$ ). Nach einem, drei und fünf Jahren betrug das OS bei Patienten mit einer Gabe 57 %, 48 % und 42 %, bei Patienten mit zwei Gaben 82 %, 58 % und 55 % und bei Patienten mit mehr Gaben 98 %, 82 % und 73 %.

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bei der KI-R ( $p = 0,300$ ) sowie bei der KI-NRM ( $p = 0,105$ ).

Zeit [Monate]		12	36	60	120	p
<b>OS, n (%)</b>	1, n = 45	26 (57)	22 (48)	20 (42)	19 (38)	<b>&lt; 0,001</b>
	2, n = 57	47 (82)	34 (58)	33 (55)	32 (51)	
	> 2, n = 58	57 (98)	48 (82)	44 (73)	42 (67)	
<b>EFS, n (%)</b>	1, n = 45	24 (50)	22 (45)	21 (42)	21 (42)	0,149
	2, n = 57	38 (66)	33 (56)	33 (56)	33 (56)	
	> 2, n = 58	48 (83)	35 (60)	34 (57)	30 (47)	
<b>KI-R, n (%)</b>	1, n = 45	14 (32)	18 (40)	20 (46)	21 (49)	0,300
	2, n = 57	6 (10)	17 (30)	18 (33)	18 (33)	
	> 2, n = 58	2 (3)	13 (23)	15 (27)	23 (46)	
<b>KI-NRM, n (%)</b>	1, n = 45	6 (13)	7 (15)	7 (15)	7 (15)	0,105
	2, n = 57	5 (9)	10 (18)	11 (21)	12 (24)	
	> 2, n = 58	0 (0)	2 (4)	5 (10)	5 (10)	

**Tabelle 20:** Tabellarische Darstellung von OS, EFS, KI-R und KI-NRM der Gesamtkohorte zu verschiedenen Zeitpunkten nach alloSZT, abhängig von der Anzahl der DLI-Gaben. Angaben absolut (n) und in Prozent (%). Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.



**Abbildung 12:** Grafische Darstellung von OS (I), EFS (II), KI-R (III) und K-INRM (IV) der Gesamtkohorte, abhängig von der Anzahl der DLI-Gaben

#### 4.3.11 Auftreten einer aGvHD nach DLI-Gabe

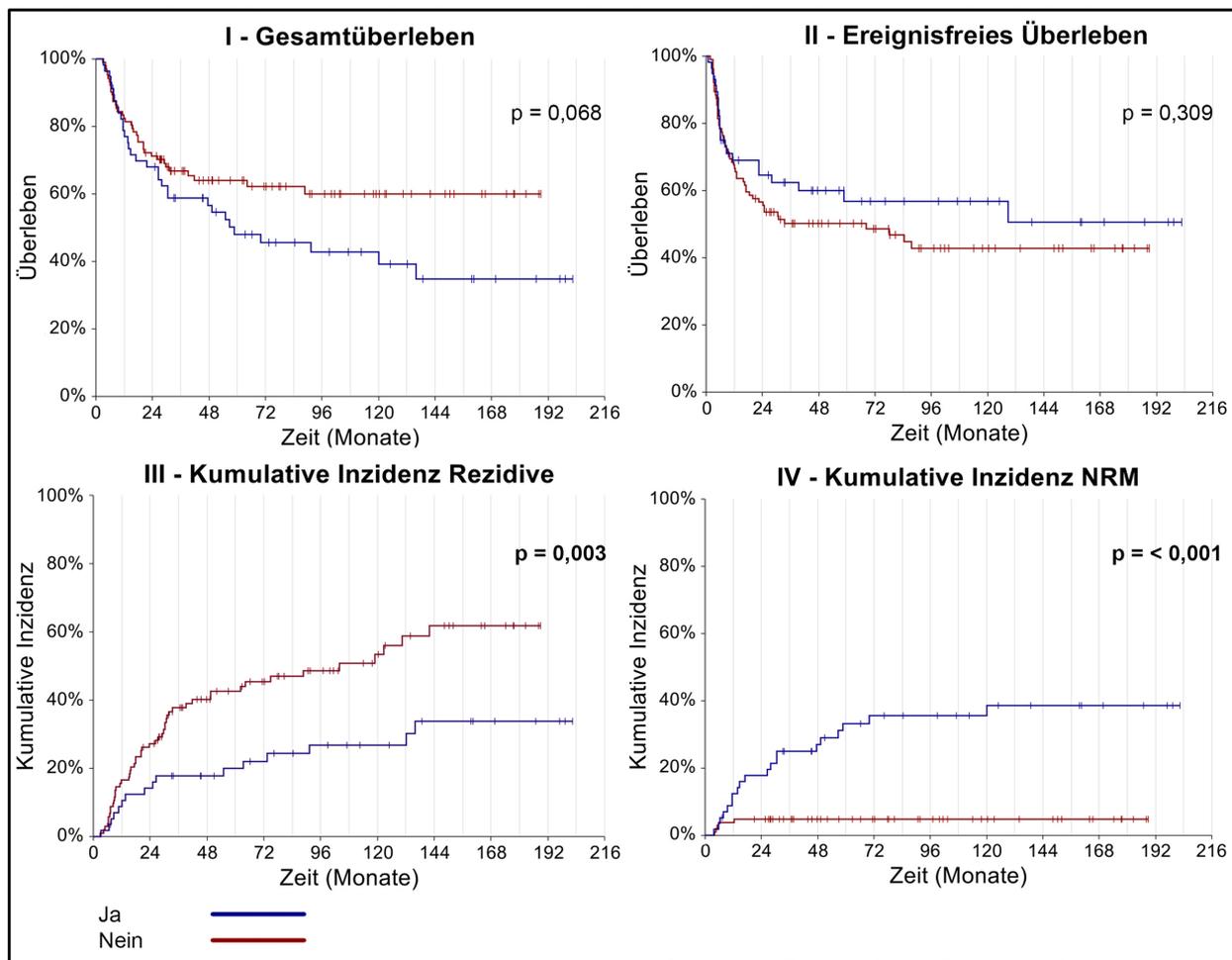
Eine akute GvHD nach DLI-Gabe trat bei 57 Patienten (35,6 %) auf und wurde mit den 103 Patienten (64,4 %), die keine aGvHD entwickelten verglichen, um eine Aussage über den Einfluss einer aGvHD treffen zu können.

Wie **Abbildung 14** zeigt, gab es im Kaplan-Meier-Verfahren knapp keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen bezogen auf das OS ( $p = 0,068$ ). Das OS lag nach einem, drei und fünf Jahren für die Patienten mit aGvHD bei 79 %, 59 % bzw. 48 % und 82 %, 67 % bzw. 64 % für Patienten ohne aGvHD. Für das EFS konnte kein signifikanter Unterschied festgehalten werden ( $p = 0,309$ ).

Bei der KI-R ( $p = 0,003$ ) und KI-NRM ( $p < 0,001$ ) zeigten sich dagegen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die KI-R war insgesamt höher bei der Gruppe, die keine aGvHD im Verlauf entwickelte. Nach einem, drei und fünf Jahren betrug diese 17 %, 38 % und 43 %, im Unterschied zu Patienten mit aGvHD mit 9 %, 18 % und 20 %. Die KI-NRM zeigte sich in dieser Untersuchung signifikant höher bei Patienten mit aGvHD. Diese Patientengruppe hatte – bezogen auf die KI-NRM – nach einem, drei und fünf Jahren folgende Werte: 12 %, 25 % und 33 %; die Patienten ohne aGvHD 4 %, sowie jeweils 5 %.

Zeit [Monate]		12	36	60	120	p
OS, n (%)	Ja, n = 57	45 (79)	34 (59)	29 (48)	27 (43)	0,068
	Nein, n = 103	85 (82)	70 (67)	68 (64)	66 (60)	
EFS, n (%)	Ja, n = 57	40 (69)	37 (63)	35 (57)	35 (57)	0,309
	Nein, n = 103	70 (68)	53 (50)	53 (50)	49 (43)	
KI-R, n (%)	Ja, n = 57	5 (9)	10 (18)	11 (20)	14 (27)	<b>0,003</b>
	Nein, n = 103	17 (17)	38 (38)	42 (43)	48 (53)	
KI-NRM, n (%)	Ja, n = 57	7 (12)	14 (25)	18 (33)	19 (36)	<b>&lt; 0,001</b>
	Nein, n = 103	4 (4)	5 (5)	5 (5)	5 (5)	

**Tabelle 22:** Tabellarische Darstellung von OS, EFS, KI-R und KI-NRM der Gesamtkohorte zu verschiedenen Zeitpunkten nach alloSZT, abhängig vom Auftreten einer aGvHD. Angaben absolut (n) und in Prozent (%). Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.



**Abbildung 14:** Grafische Darstellung von OS (I), EFS (II), KI-R (III) und KI-NRM (IV) der Gesamtkohorte, abhängig vom Auftreten einer aGvHD

#### 4.3.12 Auftreten einer cGvHD nach DLI-Gabe

Eine cGvHD nach DLI-Gabe trat bei 52 (32,5 %) Patienten auf. Bei der Auswertung zeigte sich beim Vergleich von Patienten mit und ohne cGvHD beim OS ( $p = 0,011$ ), beim EFS ( $p < 0,001$ ) und bei der KI-R ( $p < 0,001$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

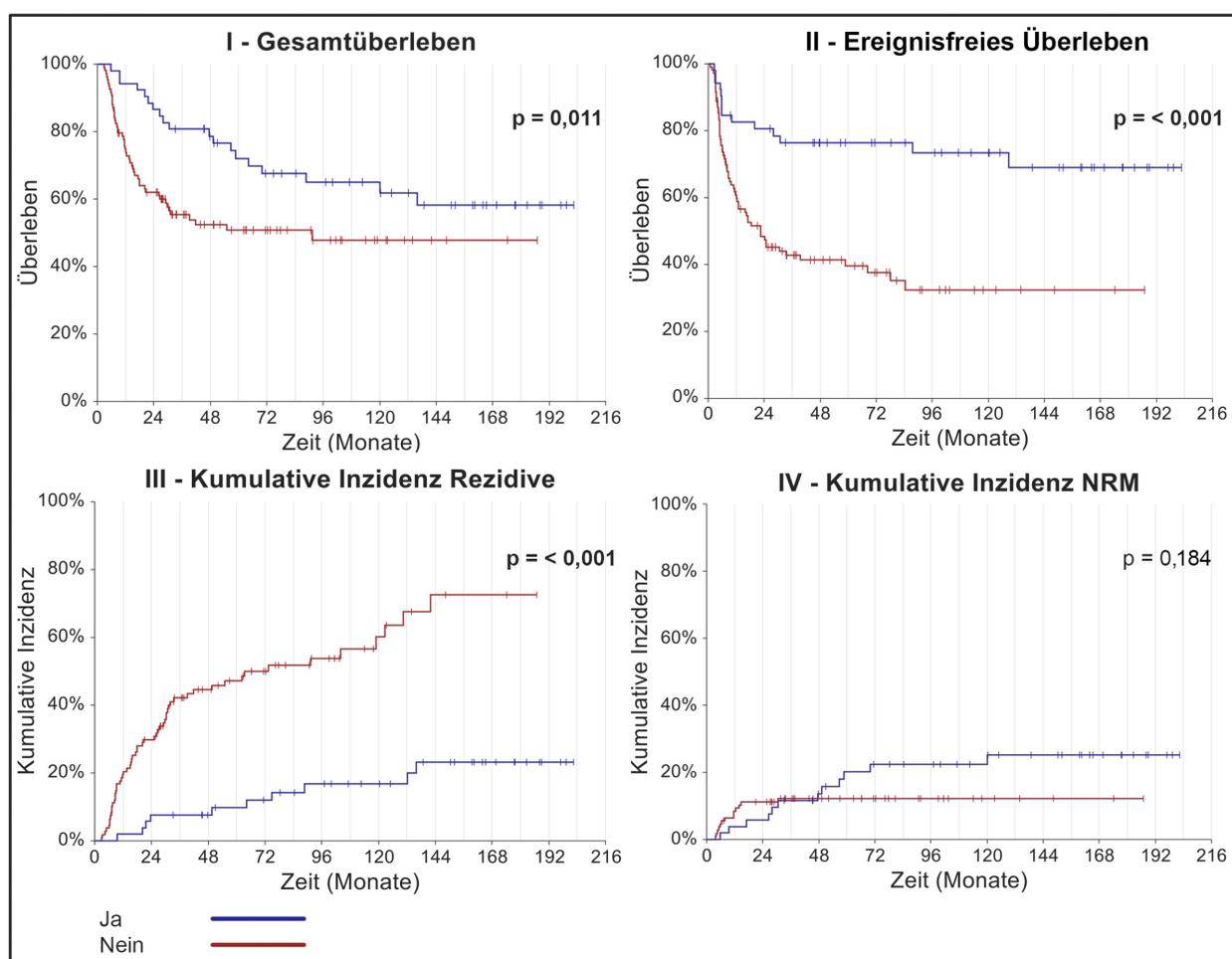
Nach einem, drei und fünf Jahren betrug das OS für Patienten mit cGvHD 94 %, 80 % und 72 % im Vergleich zu 75 %, 55 % und 50 % bei Patienten ohne cGvHD. Für das EFS ergaben die Werte 83 % sowie jeweils 76 % für Patienten mit cGvHD bzw. 61 %, 43 % und 48 % für Patienten ohne cGvHD.

Die KI-R wies ebenso signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) auf. Nach einem, drei und fünf Jahren zeigten sich folgende Werte: für Patienten mit cGvHD 2 %, 8 % und 10 % und für Patienten ohne cGvHD 20 %, 42 % und 47 %.

Hingegen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der KI-NRM ( $p = 0,184$ ). Insgesamt traten unter den Gruppen vergleichbar häufig eine NRM auf. Nach einem, drei und fünf Jahren beliefen sich die Zahlen in der Gruppe mit cGvHD auf 4 %, 12 % und 20 % und bei der Gruppe ohne cGvHD auf 8 % und jeweils 12 %

Zeit [Monate]		12	36	60	120	p
OS, n (%)	Ja, n = 52	49 (94)	42 (80)	38 (72)	35 (65)	<b>0,011</b>
	Nein, n = 108	81 (75)	62 (55)	59 (50)	58 (48)	
EFS, n (%)	Ja, n = 52	43 (83)	40 (76)	40 (76)	39 (73)	<b>&lt; 0,001</b>
	Nein, n = 108	67 (61)	50 (43)	48 (40)	45 (33)	
KI-R, n (%)	Ja, n = 52	1 (2)	4 (8)	5 (10)	8 (17)	<b>&lt; 0,001</b>
	Nein, n = 108	21 (20)	44 (42)	48 (47)	54 (60)	
KI-NRM, n (%)	Ja, n = 52	2 (4)	6 (12)	10 (20)	11 (22)	0,184
	Nein, n = 108	9 (8)	13 (12)	13 (12)	13 (12)	

**Tabelle 23:** Tabellarische Darstellung von OS, EFS, KI-R und KI-NRM der Gesamtkohorte zu verschiedenen Zeitpunkten nach alloSZT, abhängig vom Auftreten einer cGvHD. Angaben absolut (n) und in Prozent (%). Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.



**Abbildung 15:** Grafische Darstellung von OS (I), EFS (II), KI-R (III) und KI-NRM (IV) der Gesamtkohorte, abhängig vom Auftreten einer cGvHD

#### 4.4 Cox-Regression und multivariate Analyse

Um zu überprüfen, welche Faktoren Einfluss auf das OS, EFS, KI-R und KI-NRM haben, wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, dargestellt mit der Hazard Ratio (95 % CI) mit zugehöriger Signifikanz (p-Werte). Die hierbei als signifikant ermittelten Merkmale wurden anschließend der multivariaten Analyse zugeführt. Diese wurde angewendet, um ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren zur gleichen Zeit zu analysieren und zu untersuchen, welche Einflussgrößen als unabhängige Prädiktoren für das Gesamtergebnis zu bewerten sind.

Für Geschlecht, Alter, KPS, Konditionierung sowie für den Spender bei alloSZT ergaben sich in der Cox-Regression keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.

Beim HCT-CI konnte beim OS ein erhöhtes Risiko für die Gruppe mit einem HCT-CI von 1 oder 2 zeigen.

Den DRI betreffend ergab sich für die Gruppe mit höheren DRI ein höheres Risiko für ein geringes OS und EFS.

Hinsichtlich der Erkrankung ergab sich ein signifikant kürzeres OS für die Gruppe der akuten Leukämien gegenüber der Gruppe der anderen Erkrankungen ( $p = 0,046$ ).

Bezüglich der DLI-Indikation zeigten sich signifikante Unterschiede in allen Cox-Regressionsanalysen. Für die DLI-Gabe bei Rezidiv ergaben sich ein dreifaches Risiko für ein kürzeres OS und fünf- bzw. zehnfaches Risiko für ein kürzeres EFS gegenüber einer präemptiven bzw. prophylaktischen Gabe. Auch das Risiko hinsichtlich der KI-R war signifikant ( $p < 0,001$ ) für die Gruppe mit Rezidiven erhöht. Ein Unterschied konnte auch bei der KI-NRM zwischen der Gruppe der Rezidivindikation und der Gruppen der präemptiven Indikation mit signifikant weniger Risiko für die letztere Gruppe erfasst werden.

Die Anzahl der DLI-Gaben betreffend konnte die Gruppen mit höherer Anzahl an Gaben ein längeres OS zugeschrieben werden, während die Wahrscheinlichkeit für eine KI-R sinkt.

Hinsichtlich der aGvHD konnte signifikant ein 1,8-fach erhöhtes Risiko für die KI-R für die Gruppe ohne aGvHD festgestellt werden, während bei Auftreten einer aGvHD ein signifikant höheres Risiko für die KI-NRM besteht.

Bei Patienten mit cGvHD gegenüber Patienten ohne cGvHD waren die HR für das OS und EFS signifikant erniedrigt. Die Gruppe ohne cGvHD hatte ein mehr als fünffach erhöhtes Risiko für ein Auftreten von Rezidiven und war damit signifikant erhöht.

In der multivariaten Analyse konnten für das OS letztendlich die Erkrankung (HR 0,339;  $p = 0,002$ ), die Indikation der DLI-Gabe (HR 0,591;  $p < 0,001$ ), die Anzahl der DLI-Gaben (HR 0,586;  $p = 0,001$ ) sowie die cGvHD (HR 529;  $p = 0,040$ ) als unabhängige Prädiktoren ermittelt werden. Für das EFS zeichnete sich ausschließlich die Indikation der DLI-Therapie (HR 0,471;  $p < 0,001$ ) als ermittelter Faktoren ab. Für die KI-R verbleiben die Indikation der DLI-Gabe (HR 0,623;  $p < 0,001$ ), die Anzahl der DLI-Gaben (HR 0,651;  $p = 0,004$ ) und die cGvHD (HR 0,265;  $p = 0,001$ ) signifikant. Bei der KI-NRM stellte sich die aGvHD (HR 6,630;  $p < 0,001$ ) als weiter signifikant und damit als unabhängiger Faktor heraus.

Die Ergebnisse dieser Analyse sind jeweils für das OS, das EFS sowie für die KI-R und KI-NRM in den **Tabellen 24–27** dargestellt. Statistisch signifikante Faktoren sind fettgedruckt hervorgehoben.

Merkmal	Anzahl Patienten	OS HR (95 % CI)	p	Multivariate Analyse	
				HR (95 % CI)	p
<b>Alter</b>					
< 48	76	1	0,547		
≥ 48	84	1,158 (0,718–1,868)			
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	105	1	0,676		
Weiblich	55	1,110 (0,681–1,807)			
<b>KPS</b>					
100	46	1	0,185		
90	95	1,613 (0,895–2,907)	0,112		
< 90	19	1,960 (0,878–4,375)	0,101		
<b>HCT-CI</b>					
0	38	1	0,056	1,003	0,983
1–2	79	2,128 (1,093–4,142)	<b>0,026</b>	(0,787–1,277)	
> 2	38	1,395 (0,639–3,045)	0,403		
<b>DRI</b>					
Low & intermediate	102	1	<b>0,012</b>	1,540	0,102
High & very high	49	1,879 (1,150–3,072)		(0,918–2,584)	
<b>Erkrankung</b>					
Akute Leukämien	117	1	<b>0,046</b>	<b>0,339</b>	<b>0,002</b>
andere	43	0,541 (0,296–0,990)		<b>(0,172–0,669)</b>	
<b>Konditionierung</b>					
MAC	71	1	0,182		
RIC	89	1,396 (0,856–2,275)			
<b>Spender alloSZT</b>					
MRD	71	1	0,198		
MUD	73	0,960 (0,574–1,603)	0,875		
mMUD	16	1,816 (0,885–3,726)	0,104		
<b>Indikation DLI</b>					
Rezidiv	46	1	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,591</b>	<b>&lt; 0,001</b>
präemptiv	86	0,351 (0,210–0,585)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>(0,466–0,751)</b>	
prophylaktisch	28	0,269 (0,126–0,574)	<b>0,001</b>		
<b>Anzahl DLI</b>					
1	45	1	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,586</b>	<b>0,001</b>
2	57	0,619 (0,361–1,064)	0,083	<b>(0,426–0,807)</b>	
> 2	58	0,288 (0,155–0,535)	<b>&lt; 0,001</b>		
<b>aGvHD nach DLI</b>					
Ja	57	1	0,071		
Nein	103	0,646 (0,402–1,037)			
<b>cGvHD nach DLI</b>					
Ja	52	1	<b>0,013</b>	0,529	<b>0,040</b>
Nein	108	0,506 (0,295–0,866)		(0,289–0,971)	

**Tabelle 24:** Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben (OS) mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (CI) und p-Werten sowie der angeschlossenen Multivariatanalyse. Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.

Merkmal	Anzahl Patienten	EFS HR (95 % CI)	p	Multivariate Analyse	
				HR (95 % CI)	p
<b>Alter</b>					
< 48	76	1	0,577		
≥ 48	84	1,137 (0,724–1,786)			
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	105	1	0,665		
Weiblich	55	0,900 (0,558–1,452)			
<b>KPS</b>					
100	46	1	0,375		
90	95	1,448 (0,853–2,461)	0,171		
< 90	19	1,175 (0,513–2,688)	0,703		
<b>HCT-CI</b>					
0	38	1	0,180		
1–2	79	1,615 (0,908–2,871)	0,103		
> 2	38	1,113 (0,562–2,207)	0,759		
<b>DRI</b>					
Low & intermediate	102	1	<b>0,027</b>	1,408	0,164
High & very high	49	1,709 (1,063–2,750)		(0,870–2,280)	
<b>Erkrankung</b>					
Akute Leukämien	117	1	0,650		
andere	43	0,889 (0,533–1,480)			
<b>Konditionierung</b>					
MAC	71	1	0,636		
RIC	89	1,116 (0,709–1,757)			
<b>Spender alloSZT</b>					
MRD	71	1	0,850		
MUD	73	1,123 (0,699–1,803)	0,631		
mMUD	16	1,193 (0,549–2,592)	0,655		
<b>Indikation DLI</b>					
Rezidiv	46	1	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,471</b>	<b>&lt; 0,001</b>
präemptiv	86	0,189 (0,116–0,307)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>(0,374–0,594)</b>	
prophylaktisch	28	0,095 (0,039–0,229)	<b>&lt; 0,001</b>		
<b>Anzahl DLI</b>					
1	45	1	0,154		
2	57	0,647 (0,369–1,134)	0,128		
> 2	58	0,602 (0,349–1,041)	0,070		
<b>aGvHD nach DLI</b>					
Ja	57	1	0,310		
Nein	103	1,288 (0,790–2,098)			
<b>cGvHD nach DLI</b>					
Ja	52	1	<b>&lt; 0,001</b>	0,556	0,074
Nein	108	3,246 (1,801–5,849)		(0,292–1,058)	

**Tabelle 25:** Hazard Ratio (HR) für das ereignisfreie Überleben (EFS) mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (CI) und p-Werten sowie der angeschlossenen Multivariatanalyse. Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.

Merkmal	Anzahl Patienten	KI-R HR (95 % CI)	p	Multivariate Analyse	
				HR (95 % CI)	p
<b>Alter</b>					
< 48	76	1	0,556		
≥ 48	84	1,158 (0,711–1,887)			
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	105	1	0,631		
Weiblich	55	1,133 (0,680–1,889)			
<b>KPS</b>					
100	46	1	0,212		
90	95	1,682 (0,943–3,002)	0,078		
< 90	19	1,460 (0,597–3,573)	0,407		
<b>HCT-CI</b>					
0	38	1	0,191		
1–2	79	1,675 (0,902–3,111)	0,102		
> 2	38	1,150 (0,543–2,432)	0,715		
<b>DRI</b>					
Low & intermediate	102	1	0,150		
High & very high	49	1,461 (0,872–2,447)			
<b>Erkrankung</b>					
Akute Leukämien	117	1	0,323		
andere	43	0,753 (0,429–1,322)			
<b>Konditionierung</b>					
MAC	71	1	0,649		
RIC	89	1,121 (0,685–1,836)			
<b>Spender alloSZT</b>					
MRD	71	1	0,435		
MUD	73	1,306 (0,783–2,178)	0,307		
mMUD	16	1,590 (0,689–3,671)	0,277		
<b>Indikation DLI</b>					
Rezidiv	46	1	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,623</b>	<b>&lt; 0,001</b>
präemptiv	86	0,309 (0,186–0,515)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>(0,496–0,782)</b>	
prophylaktisch	28	0,122 (0,050–0,302)	<b>&lt; 0,001</b>		
<b>Anzahl DLI</b>					
1	45	1	0,108	<b>0,651</b>	<b>0,004</b>
2	57	0,591 (0,319–1,097)	0,096	<b>(0,485–0,873)</b>	
> 2	58	0,566 (0,320–1,001)	<b>0,048</b>		
<b>aGvHD nach DLI</b>					
Ja	57	1	<b>0,038</b>	0,754	0,350
Nein	103	1,814 (1,034–3,182)		(0,417–1,363)	
<b>cGvHD nach DLI</b>					
Ja	52	1	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,265</b>	<b>0,001</b>
Nein	108	5,380 (2,700–10,720)		<b>(0,126–0,561)</b>	

**Tabelle 26:** Hazard Ratio (HR) für die kumulative Inzidenz der Rezidive (KI-R) mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (CI) und p-Werten sowie der angeschlossenen Multivariatanalyse. Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.

Merkmal	Anzahl Patienten	KI-NRM HR (95 % CI)	p	Multivariate Analyse	
				HR (95 % CI)	p
<b>Alter</b>					
< 48	76	1	0,600		
≥ 48	84	1,237 (0,558–2,744)			
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	105	1	0,703		
Weiblich	55	0,849 (0,366–1,970)			
<b>KPS</b>					
100	46	1	0,384		
90	95	1,029 (0,408–2,592)	0,952		
<90	19	2,036 (0,643–6,443)	0,227		
<b>HCT-CI</b>					
0	38	1	0,600		
1-2	79	1,494 (0,538–4,150)	0,441		
>2	38	0,967 (0,280–3,344)	0,958		
<b>DRI</b>					
Low & intermediate	102	1	0,130		
High & very high	49	1,891 (0,829–4,316)			
<b>Erkrankung</b>					
Akute Leukämien	117	1	0,288		
andere	43	0,588 (0,220–1,567)			
<b>Konditionierung</b>					
MAC	71	1	0,237		
RIC	89	1,646 (0,720–3,764)			
<b>Spender alloSZT</b>					
MRD	71	1	0,331		
MUD	73	0,807 (0,339–1,922)	0,628		
mMUD	16	1,973 (0,628–6,200)	0,245		
<b>Indikation DLI</b>					
Rezidiv	46	1	0,086	0,707	0,053
präemptiv	86	0,358 (0,144–0,890)	<b>0,027</b>	(0,497–1,004)	
prophylaktisch	28	0,580 (0,205–1,544)	0,306		
<b>Anzahl DLI</b>					
1	45	1	0,066	0,684	0,168
2	57	0,999 (0,407–2,453)	0,998	(0,398–1,174)	
> 2	58	0,310 (0,101–0,950)	<b>0,040</b>		
<b>aGvHD nach DLI</b>					
Ja	57	1	<b>&lt; 0,001</b>	<b>6,630</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Nein	103	0,141 (0,053–0,376)		<b>(2,463–17,847)</b>	
<b>cGvHD nach DLI</b>					
Ja	52	1	0,595		
Nein	108	0,805 (0,362–1,790)			

**Tabelle 27:** Hazard Ratio (HR) für die kumulative Inzidenz der NRM (KI-NRM) mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (CI) und p-Werten sowie der angeschlossenen Multivariatanalyse. Signifikante Werte wurden fett hervorgehoben.

## 5. Diskussion

Für viele hämatologische Neoplasien stellt die alloSZT eine bedeutende kurative Behandlungsoption dar.<sup>5,39,108</sup> Neben den mit der Therapie verbundenen Nebenwirkungen, wie einer GvHD, sind Rezidive die häufigste Todesursache.<sup>108</sup> Die Anwendung einer DLI hat sich als therapeutische und präventive Behandlungsstrategie etabliert und konnte die Perspektiven der alloSZT verändern. In vielen Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch den DLI-vermittelten GvL-Effekt das Überleben signifikant verlängert werden konnte.<sup>5,69,109</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurden unizentrisch 160 Patienten mit unterschiedlichen malignen hämatologischen Erkrankungen, die aus verschiedenen Indikationen eine Therapie mit DLI erhalten haben, retrospektiv untersucht. Dabei wurden verschiedene Faktoren analysiert, die im Rahmen einer DLI-Behandlung einen möglichen Einfluss auf das Überleben haben.

Insgesamt zeigte sich ein gutes Überleben der gesamten Kohorte. Am Ende des Beobachtungszeitraumes lebten noch über die Hälfte der Patienten (56,9 %), 42,5 % dabei in CR. Die RR belief sich auf 53,1 %, womit bei über der Hälfte der Patienten ein Behandlungserfolg nach DLI-Therapie nachgewiesen werden konnte. Dies ist ein vergleichsweise gutes Ansprechen.<sup>110,111</sup> In einer Übersichtsarbeit von Lamure et al. wurde eine RR von insgesamt 38,2 % verzeichnet.<sup>101</sup> Hierbei ist die RR ganz entscheidend abhängig von der Erkrankung oder Indikation der DLI-Therapie. So wird bei Schroeder et al. über eine gesamte RR bei rezidivierten AML- und MDS-Patienten von 33 % berichtet<sup>112</sup>, bei einer Studie von Zeidan et al. lag die RR bei präemptiver DLI-Gabe bei 75 %, während bei einer Therapie nach Rezidiv die RR bei 26 % lag.<sup>113</sup>

Betrachtet man die möglichen Einflussfaktoren auf die Prognose nach DLI-Therapie, spielt die Entität eine zentrale Rolle.<sup>92</sup> So konnte die Diagnose auch in dieser Untersuchung als bedeutender Prädiktor für das OS bestätigt werden. In der univariaten ( $p = 0,043$ ) als auch in der multivariaten Analyse ( $p = 0,002$ ) zeigte sich ein signifikant kürzeres OS der akuten Leukämien im Vergleich zu den anderen Erkrankungen, wie MDS, MPN oder Lymphome. So lebten nach einem, drei und fünf Jahren bei der Gruppe der akuten Leukämien noch 76 %, 59 % und 54 % der Patienten, bei den anderen Erkrankungen wiederum 95 %, 77 % und 66 % der Patienten.

Ein unterschiedliches Ansprechen auf eine DLI-Therapie in Abhängigkeit von der Diagnose wurde auch in anderen Arbeiten nachgewiesen.<sup>5,101,102</sup> Der National Cancer Institute's Relapse Workshop hat eine Abschätzung bezüglich der Prognose der Entitäten im Rezidiv abgegeben. Dabei wird einer CML, Myelofibrose und niedrig malignen NHL eine hohe, HL, AML, MDS und MM eine intermediäre und der ALL eine niedrige Sensitivität zugesprochen.<sup>74</sup> Hier bedarf es weiterer entitätenbezogener Einzeluntersuchungen zum zielgenaueren Herausarbeiten einer individuellen Behandlungsstrategie.

Der Unterschied in der Effektivität der DLI-Gaben zwischen den akuten Leukämien und anderen hämatologischen Erkrankungen lässt sich u.a. dadurch erklären, dass akute Leukämien von schnellen Verläufen und rasant wachsender Tumorlast gekennzeichnet sind, die der Effekt einer DLI-Gabe nicht mehr erreichen kann. So schlussfolgern auch Castagna et al., dass DLI eine gute therapeutische Wirkung vorweisen, wenn die Tumorlast gering ist und das Tumorwachstum – wie beispielweise bei Lymphomen der Fall – langsam ist und ein Rezidiv auf molekularem Level detektiert wird.<sup>62</sup> Bei akuten Leukämien zeigte sich in dieser Untersuchung ein schlechteres Überleben, da – wie in anderen Arbeiten bereits herausgearbeitet – eine schwächer ausgeprägte GvL-Reaktion zu vermuten ist.<sup>114</sup> Im Falle von akuten Leukämien ist beispielweise der Nachweis einer MRD oder zytogenetischer Risikoprofile mit einer erhöhten Rezidivrate und schlechteren Prognose vergesellschaftet,<sup>110,115</sup> sodass hier die Anwendung präemptiver oder prophylaktischer DLI-Gaben als sinnvolle Strategie erachtet werden kann, um der schnellen Krankheitsprogression akuter Leukämien entgegenzuwirken. Daher spielt die Indikation eine entscheidende Rolle bei der Behandlung mit DLI.

Es konnte in der vorliegenden Untersuchung die Indikation einer DLI-Gabe als stärkster Prädiktor für das Überleben identifiziert werden und zeigt das große kurative Potenzial einer DLI-Behandlung in bestimmten Konstellationen. So gab es sowohl in der univariaten ( $p < 0,001$ ) als auch in der multivariaten Analyse ( $p < 0,001$ ) ein signifikant besseres OS der Patienten mit prophylaktischer oder präemptiver DLI-Gabe im Vergleich zur Anwendung beim Rezidiv. Die besten Überlebensdaten bot die Gruppe mit einer prophylaktischen DLI-Gabe. So lebten nach einem, drei und fünf Jahren noch 93 %, 78 % und 74 %, bei präemptiver Gabe 84 %, 74 % und 68 % der Patienten, während in der Gruppe mit therapeutischer Gabe noch 69 %, 37 % und 27 % der Patienten zu den oben genannten Zeiten lebten. Auch das EFS bei Patienten mit einer

prophylaktischen oder präemptiven Gabe war signifikant besser – sowohl in der univariaten ( $p < 0,001$ ) als auch in der multivariaten Analyse ( $p < 0,001$ ). Die KI-R war bei Patienten, die DLI als therapeutische Maßnahme erhielten, signifikant höher im Vergleich zu einer prophylaktischen oder präemptiven Gabe ( $p < 0,001$ ) und konnte auch in der multivariaten Untersuchung als unabhängiger Faktor bestätigt werden ( $p < 0,001$ ).

Das insgesamt bessere Überleben bei gleichzeitig nicht signifikant erhöhter KI-NRM ( $p = 0,053$ ) bei verschiedensten hämatologischen Erkrankungen bei nicht-therapeutischen DLI-Gaben ist ein bedeutender Punkt dieser Arbeit. Ähnliche Erkenntnisse konnte in zahlreichen Studien bereits betätigt werden.<sup>4,65,104–106,116</sup> So beispielsweise in einer umfassenden Metaanalyse aus dem Jahr 2020, die Patienten mit einer prophylaktischen Gabe mit Patienten mit nicht-prophylaktischer Gabe verglich und ein signifikant besseres OS sowie geringeres Auftreten von Rezidiven bei gleichzeitig nicht signifikant erhöhtem Auftreten von aGvHD bei prophylaktischer DLI-Gabe belegen konnte.<sup>116</sup> Schmid et al. untersuchten mittels Matched-Pair-Analyse die prophylaktische Gabe von DLI bei akuten Leukämien und konnten ein signifikant besseres OS für Patienten mit Hochrisiko-AML feststellen, wohlgleich sich in der Gesamtkohorte ein identisches Überleben herausstellte.<sup>117</sup> Eine Studie von Jedlickova et al. beschrieb bei Patienten mit Hochrisiko-AML und MDS ein 7-Jahres-Überleben von 67 % bei prophylaktischen DLI-Gaben gegenüber 31 % in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ).<sup>4</sup>

Die Strategie, bei einer geringen Tumorlast das Rezidiv bereits früh zu verhindern, ist eine wichtige Schlussfolgerung zum Einsatz und Potential der DLI. Der Nachweis einer MRD ist mit einem geringeren Überleben und einem höherem Rezidivrisiko bei akuten Leukämien sowie auch bei lymphoiden Malignitäten vergesellschaftet.<sup>34,110,118,119</sup> Auch ein gemischter Chimärismus bedeutet ein erhöhtes Risiko für Rezidive.<sup>120</sup> So wird auch bei Tsigotis et al. beschrieben, dass sowohl eine präemptive DLI-Gabe – basierend auf Diagnostik zu MRD und Chimärismus – als auch eine prophylaktische Gabe in einer Risikokonstellation bei Patienten mit akuten Leukämien effektive Methoden zur Rezidivprävention darstellen.<sup>121</sup>

Jedoch ist das Wiederkehren der malignen Erkrankung nach alloSZT der häufigste Grund für das Versterben von Patienten und daher noch immer eine der größten Herausforderungen für die Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen.<sup>4,103,108</sup> Rezidive sind mit einem schlechten Überleben assoziiert – insbesondere mit kurzem

Abstand zur alloSZT.<sup>102,122</sup> Dabei sind Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs abhängig von der Grunderkrankung, dem genetischem Risikoprofil, der Konditionierung und dem Remissionsstatus vor alloSZT. Die Erfolgsaussichten einer Behandlung und das Überleben nach einem Rezidiv sind u.a. von der Tumorlast und der Konstitution des Patienten abhängig.<sup>3</sup> So variieren die Rezidivraten stark und liegen zwischen 25 % bis über 60 %.<sup>3</sup> Nahezu die Hälfte der Patienten mit einer akuten Leukämie erleiden ein Rezidiv nach alloSZT mit schlechtem Langzeitüberleben von einem 2-Jahres-Überleben von etwa 20 %.<sup>108,110,112,121</sup> Da die therapeutischen Ansätze hier meist limitiert sind und eine intensive Chemotherapie oder zweite alloSZT durch die hohe Toxizität häufig keine Option darstellen,<sup>110</sup> sind DLI eine wichtige Behandlungsstrategie. So betrug das OS in dieser Kohorte bei Patienten, die aufgrund eines Rezidivs mit DLI behandelt wurden, nach einem Jahr 69% und nach drei Jahren 37 % der Patienten. Das ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Arbeiten.<sup>62,101,123</sup> Rezidive waren in dieser Kohorte, wie in vielen anderen Untersuchungen zu dieser Thematik,<sup>62,101,108,124</sup> die Hauptursache für Therapieversagen und Mortalität nach einer alloSZT und DLI-Gabe. Insgesamt erlitten im Rahmen dieser Untersuchung 48,1 % der Patienten ein Rezidiv und 27,5 % verstarben daran. Das zeigt die Bedeutung einer präventiven Strategie und weiterer Anstrengungen einer optimierten Rezidivtherapie.

Dabei ist auch das genaue Setting einer DLI-Gabe entscheidend. Neben der differenziellen Indikation sind auch der Zeitpunkt der DLI-Gabe sowie die Dosis, deren Eskalation und die Länge einer DLI-Therapie Gegenstände aktueller Untersuchungen.<sup>118,125</sup> Ein mögliches Therapieschema zu DLI-Anwendungen wurde beispielsweise von Mohammadi et al. entwickelt.<sup>124</sup> Bezüglich der Dosis und des Zeitpunktes der ersten DLI-Gabe geben Falkenburg et al. eine aktuelle Übersicht.<sup>81</sup> In der vorliegenden Patientengruppe ergaben sich bezüglich der Anzahl der DLI-Gaben signifikante Unterschiede in der univariaten ( $p < 0,001$ ) und multivariaten ( $p = 0,001$ ) Untersuchung beim OS. So hatten Patienten, die über zwei Gaben erhielten, ein signifikant längeres OS. Auch die KI-R zeigte in der multivariaten Analyse signifikante Differenzen ( $p = 0,004$ ) mit Vorteil für Patienten mit mehreren DLI-Gaben. Insbesondere zur prophylaktischen Anwendung gibt es zahlreiche Studien, die den bestmöglichen Zeitpunkt und die optimale Dosis zu entwickeln versuchen. In einer prospektiven Studie von Kothari et al. wurden prophylaktische DLI an den Tagen 75–90 und bis zu fünf weitere dosis eskalierte Gaben ( $2 \times 10^5$  Zellen/kg bei RD,  $1 \times 10^5$ /kg bei MUD) alle 4–8

Wochen nach früher Beendigung der Immunsuppression bei Hochrisikopatienten für Rezidive angewendet. Dies zeigte ein gutes Überleben.<sup>126</sup>

Die Wahrscheinlichkeit, an einem Rezidiv zu erkranken, hängt u.a. davon ab, welche Entität und welches Risikoprofil vorliegen, welche Konditionierung angewandt wurde und zu welchem Zeitpunkt.<sup>3</sup> So konnte in einigen Studien eine erhöhte Rezidivrate nach alloSZT bei reduzierter Konditionierung (RIC) im Vergleich zu konventioneller Konditionierung nachgewiesen werden.<sup>24,127</sup> Die Anwendung von RIC-Regimen eröffnet vielen älteren Patienten mit erhöhter Morbidität durch die geringere behandlungsassoziierte Toxizität und Mortalität überhaupt den Zugang zu einer alloSZT.<sup>128</sup> Zum einen kann das Auftreten von GvHD reduziert werden,<sup>129</sup> zum anderen jedoch kann die Tumorlast u. U. weniger kontrolliert werden und dadurch das Überleben beeinflussen.<sup>130</sup> Das OS der MAC-Gruppe dieser Kohorte war über den gesamten Zeitraum im Vergleich zur RIC-Gruppe etwas besser, jedoch nicht signifikant ( $p = 0,179$ ). Die KI-NRM war bei der RIC-Kohorte etwas höher ( $p = 0,239$ ) im Vergleich zur MAC-Gruppe, jedoch ebenfalls unter Signifikanzniveau. Somit galt die Konditionierung als kein signifikanter Einflussfaktor auf die Prognose im Rahmen einer DLI-Therapie. Dies deckt sich mit Ergebnissen aus anderen Studien.<sup>131–133</sup> So zeigten auch Bornhäuser et al. in einer prospektiven, randomisierten Studie, dass zwischen der Anwendung von MAC und RIC bei Patienten mit AML keine signifikanten Unterschiede im Überleben bestehen.<sup>132</sup> Inwieweit die Konditionierung Einfluss auf das Überleben nimmt, kann nicht abschließend geklärt werden. Ein interessantes Vorgehen zeigte eine Studie von Massenkeil et al., bei der Patienten mit akuter Leukämie und RIC einer prophylaktischen DLI-Gabe unterzogen wurden, womit eine CR erzielt werden konnte.<sup>134</sup> Ein frühes Intervenieren mit DLI nach RIC stellt eine Möglichkeit dar, um Rezidive zu reduzieren.<sup>129</sup>

Da wie in dieser Untersuchung das Feld der hämatologischen Erkrankungen durch sehr individuelle Risikoprofile geprägt ist und sich als sehr vielfältig präsentiert, bietet der DRI die Möglichkeit zur Risikostratifizierung innerhalb einer inhomogenen Kohorte. In dieser Untersuchung wurde der DRI modifiziert angewendet und Patienten mit einem geringen und intermediären Risiko sowie Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko jeweils zusammengefasst. Die meisten Patienten mit einem hohen DRI-Score hatten eine akute Leukämie. Daher steht das Ergebnis zum DRI im Einklang zu der Untersuchung zum Einflussfaktor Diagnose. In der univariaten Analyse zeigte sich,

dass Patienten mit einem geringeren DRI signifikant länger leben ( $p = 0,010$ ) und auch das EFS signifikant länger ist ( $p = 0,025$ ) als bei Patienten mit einem höheren DRI. Dies deckt sich mit vielen Arbeiten, die diesen Score angewandt haben.<sup>135,136</sup> Als ein unabhängiger Faktor in der multivariaten Analyse konnte er nicht identifiziert werden.

Neben der DLI-Indikation und der Grunderkrankung ist das Vorkommen einer GvHD einer der entscheidendsten Faktoren für das Überleben in dieser Untersuchung. Bei der univariaten Analyse der aGvHD konnten statistisch signifikante Differenzen bei der KI-R ( $p = 0,003$ ) festgestellt werden. So traten Rezidive in der Gruppe, die eine aGvHD nach DLI-Therapie aufwies, signifikant seltener auf. Dies ist ein bedeutender Faktor in der Behandlung mit DLI, bei der das Auftreten einer GvHD Ausdruck der antileukämischen Wirkung ist. Nicht-Rezidiv-bezogene Todesursachen waren sowohl in der univariaten ( $p < 0,001$ ) als auch in der multivariaten Analyse ( $p < 0,001$ ) und damit als unabhängiger Einflussfaktor signifikant häufiger bei Patienten mit einer aGvHD nach DLI-Therapie. Dies spiegelt die mögliche Toxizität der DLI wider, die dadurch den positiven Behandlungseffekt minimieren oder sogar aufheben kann. Beim OS ( $p = 0,068$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Längere Überlebensdaten boten jedoch die Patienten, die keine aGvHD entwickelten. Dies reflektiert den Umstand, dass die Präsenz einer aGvHD als Korrelat des GvL-Effekts<sup>111</sup> sich positiv durch weniger Rezidive auswirkt, jedoch das Auftreten einer NRM mehr ins Gewicht schlägt. 57,7 % der Patienten mit aGvHD entwickelten auch eine cGvHD. Somit ist die aGvHD der wichtigste Prädiktor für das Auftreten einer cGvHD.

Bezüglich der cGvHD konnten in der univariaten Analyse das OS ( $p = 0,011$ ), EFS ( $p < 0,001$ ) und die KI-R ( $p < 0,001$ ) als signifikant herausgearbeitet werden. So überlebten Patienten mit cGvHD signifikant länger als Patienten ohne cGvHD mit signifikant längerem EFS sowie signifikant geringerer KI-R. Die KI-NRM war dabei im Gegensatz zur aGvHD nicht signifikant erhöht ( $p = 0,184$ ). In der multivariaten Analyse stellte sich die cGvHD beim OS ( $p = 0,040$ ) und bei der KI-R ( $p = 0,001$ ) als unabhängiger Faktor heraus und geht somit mit einem signifikant besseren Überleben einher. Dies ist eine bedeutende Aussage dieser Arbeit, bei der hervorgehoben werden kann, dass die Präsenz einer cGvHD nach DLI-Therapie als ein Überlebensvorteil mit verlängertem OS und weniger Rezidiven gilt. Somit kann das Vorhandensein einer cGvHD neben der DLI-Indikation als wichtigster Einflussfaktor auf das Überleben in dieser Patientenkohorte gewertet werden.

Damit gelten viele in der Literatur veröffentlichte Aussagen diesbezüglich als bestätigt.<sup>92,101,103,137</sup> Bei Yan et al. konnten in einer Kontrollstudie die Abwesenheit einer cGvHD und eine positive MRD mit einer erhöhten Inzidenz der Rezidive mit schlechterem Überleben herausgearbeitet werden.<sup>118</sup> Bei einer prospektiven Studie von Kuzmina et al. ging die Entwicklung einer cGvHD in der multivariaten Analyse mit signifikant weniger Rezidiven einher.<sup>138</sup> Im Kontrast dazu existieren jedoch auch Studien, die keinen Überlebensvorteil bei Ausbildung einer GvHD nachweisen konnten. So zeigte sich bei Schmid et al. durch Auftreten einer cGvHD kein positiv beeinflusstes Überleben bei prophylaktischer DLI-Gabe. Aufgrund der zu geringen Fallzahlen war ein Differenzieren zwischen den verschiedenen Schweregraden in dieser Untersuchung nicht möglich und sollte in größeren Studienpopulationen untersucht werden.

Insgesamt trat in dieser Kohorte nach DLI-Gabe eine aGvHD bei 35,6 % der Patienten auf und eine cGvHD bei 32,5 % der Patienten. Schaut man sich das Auftreten einer GvHD in den jeweiligen Untergruppen bezüglich der DLI-Indikationen an, fällt insbesondere bei der prophylaktischen Gabe von DLI ein vermehrtes Auftreten einer aGvHD (46,4 %) im Vergleich zur therapeutischen Gabe bei Rezidiv (37,0 %) oder bei der präemptiven Gabe (31,4 %) auf. Ähnliches wird von Castagna et al. berichtet: Hier belief sich die Prävalenz einer aGvHD bei therapeutischen DLI auf 31 %, bei prophylaktischer Gabe auf 42 %, eine cGvHD trat bei 40 % der Patienten auf.<sup>62</sup> Auch das Auftreten einer cGvHD ist am häufigsten bei der prophylaktischen Gabe (64,3 %), gefolgt von der präemptiven Gabe (29,1 %) und der DLI-Gabe bei Rezidiven (19,6 %). In dieser Untersuchung starben 13 Patienten (8,1 %) an den Folgen der GvHD. Ergebnisse aus anderen Studien zeigen ähnliche Prävalenzzahlen. Angaben zum Auftreten einer aGvHD schwanken zwischen 6–55 %, einer cGvHD zwischen 8–79 %.<sup>62,93,105,108,117,139</sup> Chang et al. trugen Todeszahlen aufgrund einer GvHD nach einer DLI-Behandlung wegen eines Rezidivs zwischen 6–11 % zusammen. Das Auftreten einer aGvHD lag hier bei 40–60 %, einer cGvHD bei 33–61 %.<sup>111</sup> Auch eine Studie von Scarisbrick et al. mit 68 Patienten zeigte, dass die GvHD nach DLI-Behandlung häufig verantwortlich für die Morbidität ist (32 % aGvHD, 44 % cGvHD), selten jedoch für die Mortalität (6 %).<sup>105</sup>

Bei einem gleichzeitig längerem OS deutet dies auf den Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer GvHD und einem besseren Überleben – begründet in einer potenten GvL-Reaktion – hin. In Anbetracht dessen, dass innerhalb der Gruppen der DLI-Indikation keine signifikanten Unterschiede in der KI-NRM nachgewiesen werden

konnten, spricht für eine Überlegenheit - insbesondere der prophylaktischen DLI-Gabe sowie der präemptiven Anwendung. Dies ist eine interessante Stellschraube in der Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen, die es noch zu justieren gilt, da eine GvHD eine von der Diagnose unabhängige Nebenwirkung ist,<sup>124</sup> jedoch der Zeitpunkt der Therapie entscheidenden Einfluss nehmen kann. Hier sind jedoch differenzierte Untersuchungen und Studien zum Untermauern dieser Aussage notwendig. Es bedarf weiterer Anstrengungen, nicht nur die GvHD als Behandlungsfolge mit Steroiden und Immunsuppression zu behandeln, sondern neue Methoden zu entwickeln, die den GvL-Effekt von der GvHD selektiert. Denn die Behandlung der GvHD hemmt auch den GvL-Effekt und schwächt zudem das Immunsystem, steigert das Infektionsrisiko und damit die Morbidität und Mortalität.<sup>68</sup> Ergänzend muss die erhöhte Einschränkung der Lebensqualität beim Ausbilden einer GvHD beachtet werden.<sup>140</sup> Es sollte daher bei einer Therapie mit DLI die Balance zwischen Behandlungserfolg im Sinne eines GvL-Effekts und Nebenwirkungen gewahrt werden, damit positive Aspekte der GvL-Reaktion von Morbidität und Mortalität nicht überlagert werden.

### **Methodenkritik und Limitationen**

Als eine retrospektive Analyse ist die vorliegende Arbeit in ihren Aussagen limitiert. Die Selektion der Gruppen kann Einfluss auf das Ergebnis haben und das Fehlen einer Kontrollgruppe beschränkt die Aussagekraft. Weiter kann nicht ausgeschlossen werden, dass neben den betrachteten Faktoren noch andere Einflussgrößen (*Confounder*) bestehen, die das Ergebnis beeinflussen.

Es gilt außerdem zu bedenken, dass in dieser Untersuchung versucht wurde, verschiedenste hämatologische Entitäten gemeinsam zu betrachten und aus dieser Variabilität auch Einschränkungen für den Aussagewert erwachsen. Durch die Vielzahl der malignen Erkrankungen mit ihren unterschiedlichen Risikoprofilen kann ein sehr divergentes Ansprechen resultieren und die Interpretation limitieren. Hier gilt es, für eine genaue Justierung des therapeutischen Vorgehens für eine DLI-Gabe, entitätsbezogene Studien mit größeren Fallzahlen zu untersuchen. Die Größe der Studienpopulation ist mit 160 Patienten eine vergleichsweise große Kohorte für eine unizentrische Untersuchung, jedoch sind die gebildeten Untergruppen bei einigen

Analysen zu klein und limitieren die Aussagekraft. Hier bedarf es randomisierter kontrollierter Studien.

### **Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

Hämatologische Neoplasien können mit einer alloSZT erfolgreich therapiert werden. Jedoch ist diese Behandlung mit vielen Risiken, wie der Entwicklung von Rezidiven, verbunden. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, welcher bedeutenden Stellenwert der Einsatz von Spenderlymphozyten zum Installieren eines GvL-Effekts nach alloSZT hat – insbesondere als prophylaktische oder präemptive Gabe. Es konnte gezeigt werden, dass neben dem Auftreten einer GvHD insbesondere die Indikation der DLI-Gaben Einfluss auf das Überleben hat. Im Vergleich zur Anwendung bei Rezidiven zeigten sich hier signifikante Unterschiede, sodass rückschließend die Prävention eines Rezidivs als erfolgsversprechende therapeutische Strategie gesehen werden kann, ohne signifikante Einbußen durch eine erhöhte Mortalität. So sollte, wenn möglich, die Indikation zur DLI-Gabe frühzeitig gestellt werden und Hochrisikopatienten für Rezidive identifiziert werden, um eine prophylaktische DLI-Therapie planen zu können. Aufgrund der Tatsache, dass die meisten Rezidive in den ersten drei Monaten nach alloSZT auftreten<sup>4,108</sup> und es insbesondere bei akuten Leukämien schnell zu einer wachsenden Tumorlast kommt,<sup>141</sup> erscheint eine frühe Applikation sinnvoll. Es gilt hier den richtigen Zeitpunkt für eine DLI-Anwendung nach alloSZT zu finden, um eine hohe antileukämische Wirkung bei noch ausreichend geringer Tumorlast hervorzurufen, die eine GvHD weitgehend vermeiden kann.<sup>94</sup> Ein genauer Konsens über das klinische Setting mit dem optimalen Zeitplan und der bestmöglichen Dosis der DLI-Gaben oder auch die Kombination mit anderen Substanzen zur Entwicklung tumorspezifischer DLI ist Gegenstand aktueller Studien.<sup>108,111,124,142</sup> Neue Datenerhebungen des EBMT bezüglich zellulärer Therapien können dabei helfen, klinische Standards zur Anwendung von DLI festzulegen.

Das mit einer DLI-Therapie einhergehende erhöhte Risiko für eine GvHD und damit erhöhter Morbidität zeigt sich in dieser Arbeit als vertretbar. Das Auftreten einer cGvHD ist mit einem besseren Überleben assoziiert, was auf einen potenten GvL-Effekt hindeutet. Die Wirkung des GvL-Effekts zu erhöhen und gleichzeitig die Nebenwirkungen niedrig zu halten und den GvL-Effekt von der GvHD zu entkoppeln, bleibt Ziel aktueller Untersuchungen. Hierbei kann ein besseres Verständnis der

genauen Funktionsweise von DLI und das Extrahieren und die Depletion der Subtypen von T-Zellen bedeutend sein.<sup>143,144</sup> Auch der Erfolg chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen), wobei T-Zellen ex vivo mit chimären Antigenrezeptoren ausgestattet werden, um gezielt Tumorzellen zu erkennen, zeigt den Fortschritt tumor- und patientenspezifischer Immuntherapie als eine bedeutende zukünftige Behandlungsstrategie.<sup>80,145,146</sup> Auch Kombinationen mit anderen Substanzen, wie Azacitidin, haben erste gute Ergebnisse vorweisen können, mit guter Verträglichkeit der Therapie und Reduktion des Risikos für ein Rezidiv.<sup>112,147</sup> Die Strategie, DLI mit einer Chemotherapie in einer Rezidivsituation zu kombinieren, wird evaluiert.<sup>111,148</sup> Solche kombinierten Anwendungen könnten durch ihren synergistischen Effekt in zukünftige Behandlungsregime Einzug halten. Hier gilt es jedoch, weitere Studien abzuwarten.<sup>80</sup> Den zukünftigen Behandlungserfolg mit DLI nach alloSZT noch zu steigern erscheint vielversprechend. Er ist an verschiedene Einflussfaktoren geknüpft und bedarf einer individuellen Handhabung. Einzelne Faktoren, die eine DLI-Therapie beeinflussen können, gilt es in Zukunft noch genauer zu untersuchen, um das volle Wirkungspotential und damit den maximalen Therapieerfolg von DLI auszuschöpfen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Hemmati, P., Vogelsänger, C., Terwey, T., Jehn, C., Vuong, L. G., Blau, I. W., Penack, O., Dörken, B. & Arnold, R. Efficacy of Adoptive Immunotherapy By Donor Lymphocyte Infusions after Allogeneic Stem Cell Transplantation from Related and Unrelated Donors: A Single Center Retrospective Analysis. *Blood* **128**, 4556–4556 (2016).
2. Mortimer, J., Blinder, M. A., Schulman, S., Appelbaum, F. R., Buckner, C. D., Clift, R. A., Sanders, J. E., Storb, R. & Thomas, E. D. Relapse of acute leukemia after marrow transplantation: natural history and results of subsequent therapy. *J Clin Oncol* **7**, 50–7 (1989).
3. Pavletic, S. Z., Kumar, S., Mohty, M., de Lima, M., Foran, J. M., Pasquini, M., Zhang, M. J., Giralt, S., Bishop, M. R. & Weisdorf, D. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: report from the Committee on the Epidemiology and Natural History of Relapse following Allogeneic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl.* **16**, 871–90 (2010).
4. Jedlickova, Z., Schmid, C., Koenecke, C., Hertenstein, B., Baurmann, H., Schwerdtfeger, R., Tischer, J., Kolb, H.-J. & Schleuning, M. Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **51**, 663–667 (2016).
5. Deol, A. & Lum, L. G. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. *Cancer Treat Rev* **36**, 528–38 (2010).
6. Collins, R. H., Shpilberg, O., Drobyski, W. R., Porter, D. L., Giralt, S., Champlin, R., Goodman, S. A., Wolff, S. N., Hu, W., Verfaillie, C., List, A., Dalton, W., Ognoskie, N., Chetrit, A., Antin, J. H. & Nemunaitis, J. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* **15**, 433–44 (1997).
7. Kolb, H. J., Schattenberg, A., Goldman, J. M., Hertenstein, B., Jacobsen, N., Arcese, W., Ljungman, P., Ferrant, A., Verdonck, L., Niederwieser, D., van Rhee, F., Mittermueller, J., de Witte, T., Holler, E., Ansari, H., European Group for, B. & Marrow Transplantation Working Party Chronic, L. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* **86**, 2041–50 (1995).
8. Passweg, J. R., Baldomero, H., Chabannon, C., Basak, G. W., de la Cámara, R., Corbacioglu, S., Dolstra, H., Duarte, R., Glass, B., Greco, R., Lankester, A. C., Mohty, M., Peffault de Latour, R., Snowden, J. A., Yakoub-Agha, I., Kröger, N., & European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant.* (2021). doi:10.1038/s41409-021-01227-8
9. Kolb, H. J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes.

*Blood* **112**, 4371–83 (2008).

10. Virchow, R. Weißes Blut. Neue Notizen aus dem Gebiete der Natur- und Heilkunde. 151–156 (1845).
11. Appelbaum, F. R. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med* **357**, 1472–5 (2007).
12. Ärzteblatt, D. Ä. G., Redaktion Deutsches. Langzeitnachsorge nach allogener Stammzelltransplantation. *Dtsch. Ärztebl.* (2015). at <https://www.aerzteblatt.de/archiv/167373/Langzeitnachsorge-nach-allogener-Stammzelltransplantation>
13. Cornelissen, J. J., Gratwohl, A., Schlenk, R. F., Sierra, J., Bornhauser, M., Juliusson, G., Racil, Z., Rowe, J. M., Russell, N., Mohty, M., Lowenberg, B., Socie, G., Niederwieser, D. & Ossenkoppele, G. J. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* **9**, 579–90 (2012).
14. W. Beelen, D. & Mytilineos, oannis. Jahresbericht 2019 der DRST - Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. (2019).
15. Hasegawa, W., Lipton, J. H., Messner, H. A., Jamal, H., Yi, Q.-L., Daly, A. S., Kotchetkova, N. & Kiss, T. L. Influence of one human leukocyte antigen mismatch on outcome of allogeneic bone marrow transplantation from related donors. *Hematol. Amst. Neth.* **8**, 27–33 (2003).
16. Aversa, F., Terenzi, A., Tabilio, A., Falzetti, F., Carotti, A., Ballanti, S., Felicini, R., Falcinelli, F., Velardi, A., Ruggeri, L., Aloisi, T., Saab, J. P., Santucci, A., Perruccio, K., Martelli, M. P., Mecucci, C., Reisner, Y. & Martelli, M. F. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol* **23**, 3447–54 (2005).
17. Saber, W., Opie, S., Rizzo, J. D., Zhang, M. J., Horowitz, M. M. & Schriber, J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood* **119**, 3908–16 (2012).
18. Petersdorf, E. W. Mismatched unrelated donor transplantation. *Semin. Hematol.* **53**, 230–236 (2016).
19. Gratwohl, A. [New developments in hematopoietic stem cell transplantation]. *Ther Umsch* **59**, 571–6 (2002).
20. Anderlini, P. & Körbling, M. The use of mobilized peripheral blood stem cells from normal donors for allografting. *Stem Cells Dayt. Ohio* **15**, 9–17 (1997).
21. Vriesendorp, H. M. Aims of conditioning. *Exp Hematol* **31**, 844–54 (2003).

22. Gyurkocza, B. & Sandmaier, B. M. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood* **124**, 344–353 (2014).
23. Scott, B. L., Pasquini, M. C., Logan, B. R., Wu, J., Devine, S. M., Porter, D. L., Maziarz, R. T., Warlick, E. D., Fernandez, H. F., Alyea, E. P., Hamadani, M., Bashey, A., Giralt, S., Geller, N. L., Leifer, E., Le-Rademacher, J., Mendizabal, A. M., Horowitz, M. M., Deeg, H. J. & Horwitz, M. E. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **35**, 1154–1161 (2017).
24. Solomon, S. R., St Martin, A., Shah, N. N., Fatobene, G., Al Malki, M. M., Ballen, K. K., Bashey, A., Bejanyan, N., Bolaños Meade, J., Brunstein, C. G., DeFilipp, Z., Champlin, R. E., Fuchs, E. J., Hamadani, M., Hematti, P., Kanakry, C. G., McGuirk, J. P., McNiece, I. K., Ciurea, S. O., Pasquini, M. C., Rocha, V., Romee, R., Patel, S. S., Vasu, S., Waller, E. K., Wingard, J. R., Zhang, M.-J. & Eapen, M. Myeloablative vs reduced intensity T-cell-replete haploidentical transplantation for hematologic malignancy. *Blood Adv.* **3**, 2836–2844 (2019).
25. Giralt, S., Logan, B., Rizzo, D., Zhang, M. J., Ballen, K., Emmanouilides, C., Nath, R., Parker, P., Porter, D., Sandmaier, B., Waller, E. K., Barker, J., Pavletic, S. & Weisdorf, D. Reduced-intensity conditioning for unrelated donor progenitor cell transplantation: long-term follow-up of the first 285 reported to the national marrow donor program. *Biol Blood Marrow Transpl.* **13**, 844–52 (2007).
26. Giralt, S., Ballen, K., Rizzo, D., Bacigalupo, A., Horowitz, M., Pasquini, M. & Sandmaier, B. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transpl.* **15**, 367–9 (2009).
27. Devillier, R., Fürst, S., El-Cheikh, J., Castagna, L., Harbi, S., Granata, A., Crocchiolo, R., Oudin, C., Mohty, B., Bouabdallah, R., Chabannon, C., Stoppa, A.-M., Charbonnier, A., Broussais-Guillaumot, F., Calmels, B., Lemarie, C., Rey, J., Vey, N. & Blaise, D. Antithymocyte globulin in reduced-intensity conditioning regimen allows a high disease-free survival exempt of long-term chronic graft-versus-host disease. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **20**, 370–374 (2014).
28. Ogonek, J., Kralj Juric, M., Ghimire, S., Varanasi, P. R., Holler, E., Greinix, H. & Weissinger, E. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* **7**, 507 (2016).
29. Bader, P., Kreyenberg, H., von Stackelberg, A., Eckert, C., Salzmann-Manrique, E., Meisel, R., Poetschger, U., Stachel, D., Schrappe, M., Alten, J., Schrauder, A., Schulz, A., Lang, P., Muller, I., Albert, M. H., Willasch, A. M., Klingebiel, T. E. & Peters, C. Monitoring of minimal residual disease after allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia allows for the identification of impending relapse: results of the ALL-BFM-SCT 2003 trial. *J Clin Oncol* **33**, 1275–84 (2015).

30. Bornhauser, M., Oelschlaegel, U., Platzbecker, U., Bug, G., Lutterbeck, K., Kiehl, M. G., Schetelig, J., Kiani, A., Illmer, T., Schaich, M., Theuser, C., Mohr, B., Brendel, C., Fauser, A. A., Klein, S., Martin, H., Ehninger, G. & Thiede, C. Monitoring of donor chimerism in sorted CD34+ peripheral blood cells allows the sensitive detection of imminent relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* **94**, 1613–7 (2009).
31. Santos, G. W., Sensenbrenner, L. L., Burke, P. J., Mullins, G. M., Blas, W. B., Tutschka, P. J. & Slavin, R. E. The use of cyclophosphamide for clinical marrow transplantation. *Transplant. Proc.* **4**, 559–564 (1972).
32. Gleissner, B., Blau, I. W., Sindram, A., Reinhardt, R., Knauf, W. & Thiel, E. Analysis of chimerism during the early period after allogeneic peripheral stem cell transplantation. *Clin Lab Haematol* **23**, 401–6 (2001).
33. Bader, P., Niethammer, D., Willasch, A., Kreyenberg, H. & Klingebiel, T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* **35**, 107–119 (2005).
34. Berry, D. A., Zhou, S., Higley, H., Mukundan, L., Fu, S., Reaman, G. H., Wood, B. L., Kelloff, G. J., Jessup, J. M. & Radich, J. P. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* **3**, e170580 (2017).
35. Brüggemann, M., Schrauder, A., Raff, T., Pfeifer, H., Dworzak, M., Ottmann, O. G., Asnafi, V., Baruchel, A., Bassan, R., Benoit, Y., Biondi, A., Cavé, H., Dombret, H., Fielding, A. K., Foà, R., Gökbuget, N., Goldstone, A. H., Goulden, N., Henze, G., Hoelzer, D., Janka-Schaub, G. E., Macintyre, E. A., Pieters, R., Rambaldi, A., Ribera, J.-M., Schmiegelow, K., Spinelli, O., Stary, J., von Stackelberg, A., Kneba, M., Schrappe, M., van Dongen, J. J. M., European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL), & International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group (I-BFM-SG). Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* **24**, 521–535 (2010).
36. Gokbuget, N., Hoelzer, D., Arnold, R., Böhme, A., Bartram, C. R., Freund, M., Ganser, A., Kneba, M., Langer, W., Lipp, T., Ludwig, W.-D., Maschmeyer, G., Rieder, H., Thiel, E., Weiss, A. & Messerer, D. TREATMENT OF ADULT ALL ACCORDING TO PROTOCOLS OF THE GERMAN MULTICENTER STUDY GROUP FOR ADULT ALL (GMALL). *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **14**, 1307–1325 (2000).
37. Cheson, B. D., Bennett, J. M., Kantarjian, H., Schiffer, C. A., Nimer, S. D., Löwenberg, B., Stone, R. M., Mittelman, M., Sanz, G. F., Wijermans, P. W. & Greenberg, P. L. Myelodysplastic syndromes standardized response criteria: further definition. *Blood* **98**, 1985 (2001).
38. Gratwohl, A., Brand, R., Frassoni, F., Rocha, V., Niederwieser, D., Reusser, P., Einsele, H., Cordonnier, C., Acute and Chronic Leukemia Working Parties, & Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Cause of

death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant.* **36**, 757–769 (2005).

39. Copelan, E. A. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* **354**, 1813–26 (2006).
40. Ehrhardt, M. J., Brazauskas, R., He, W., Rizzo, J. D. & Shaw, B. E. Survival of patients who develop solid tumors following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* **51**, 83–8 (2016).
41. Proença, S. de F. F. S., Machado, C. M., Coelho, R. de C. F. P., Sarquis, L. M. M., Guimarães, P. R. B. & Kalinke, L. P. Quality of life of patients with graft-versus-host disease (GvHD) post-hematopoietic stem cell transplantation. *Rev. Esc. Enferm. U P* **50**, 953–960 (2016).
42. Ferrara, J. L., Levine, J. E., Reddy, P. & Holler, E. Graft-versus-host disease. *Lancet* **373**, 1550–61 (2009).
43. Lee, S. J., Vogelsang, G. & Flowers, M. E. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl.* **9**, 215–33 (2003).
44. Akpek, G., Zahurak, M. L., Piantadosi, S., Margolis, J., Doherty, J., Davidson, R. & Vogelsang, G. B. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood* **97**, 1219–26 (2001).
45. Billingham, R. E. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* **62**, 21–78 (1966).
46. Filipovich, A. H., Weisdorf, D., Pavletic, S., Socie, G., Wingard, J. R., Lee, S. J., Martin, P., Chien, J., Przepiorka, D., Couriel, D., Cowen, E. W., Dinndorf, P., Farrell, A., Hartzman, R., Henslee-Downey, J., Jacobsohn, D., McDonald, G., Mittleman, B., Rizzo, J. D., Robinson, M., Schubert, M., Schultz, K., Shulman, H., Turner, M., Vogelsang, G. & Flowers, M. E. 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 Transpl.* **11**, 945–56 (2005).
47. Ferrara, J. L. & Deeg, H. J. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* **324**, 667–74 (1991).
48. Reddy, P., Maeda, Y., Liu, C., Krijanovski, O. I., Korngold, R. & Ferrara, J. L. A crucial role for antigen-presenting cells and alloantigen expression in graft-versus-leukemia responses. *Nat Med* **11**, 1244–9 (2005).
49. Przepiorka, D., Smith, T. L., Folloder, J., Khouri, I., Ueno, N. T., Mehra, R., Korbling, M., Huh, Y. O., Giralt, S., Gajewski, J., Donato, M., Cleary, K., Claxton, D., Braunschweig, I., van Besien, K., Andersson, B. S., Anderlini, P. & Champlin, R. Risk factors for acute graft-versus-

- host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood* **94**, 1465–70 (1999).
50. Pasquini, M. C. Impact of graft-versus-host disease on survival. *Best Pr. Res Clin Haematol* **21**, 193–204 (2008).
51. Pidala, J., Kurland, B., Chai, X., Majhail, N., Weisdorf, D. J., Pavletic, S., Cutler, C., Jacobsohn, D., Palmer, J., Arai, S., Jagasia, M. & Lee, S. J. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* **117**, 4651–4657 (2011).
52. Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C. D., Neiman, P. E., Clift, R. A., Lerner, K. G. & Thomas, E. D. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* **18**, 295–304 (1974).
53. Przepiorka, D., Weisdorf, D., Martin, P., Klingemann, H. G., Beatty, P., Hows, J. & Thomas, E. D. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transpl.* **15**, 825–8 (1995).
54. Jagasia, M. H., Greinix, H. T., Arora, M., Williams, K. M., Wolff, D., Cowen, E. W., Palmer, J., Weisdorf, D., Treister, N. S., Cheng, G. S., Kerr, H., Stratton, P., Duarte, R. F., McDonald, G. B., Inamoto, Y., Vigorito, A., Arai, S., Datile, M. B., Jacobsohn, D., Heller, T., Kitko, C. L., Mitchell, S. A., Martin, P. J., Shulman, H., Wu, R. S., Cutler, C. S., Vogelsang, G. B., Lee, S. J., Pavletic, S. Z. & Flowers, M. E. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transpl.* **21**, 389-401 e1 (2015).
55. Shulman, H. M., Sullivan, K. M., Weiden, P. L., McDonald, G. B., Striker, G. E., Sale, G. E., Hackman, R., Tsoi, M. S., Storb, R. & Thomas, E. D. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* **69**, 204–17 (1980).
56. Cho, B. S., Min, C. K., Eom, K. S., Kim, Y. J., Kim, H. J., Lee, S., Cho, S. G., Kim, D. W., Lee, J. W., Min, W. S. & Kim, C. C. Feasibility of NIH consensus criteria for chronic graft-versus-host disease. *Leukemia* **23**, 78–84 (2009).
57. Neumann, F., Graef, T., Tapprich, C., Vaupel, M., Steidl, U., Germing, U., Fenk, R., Hinke, A., Haas, R. & Kobbe, G. Cyclosporine A and Mycophenolate Mofetil vs Cyclosporine A and Methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis after stem cell transplantation from HLA-identical siblings. *Bone Marrow Transplant.* **35**, 1089–1093 (2005).
58. Finke, J., Bethge, W. A., Schmoor, C., Ottinger, H. D., Stelljes, M., Zander, A. R., Volin, L., Ruutu, T., Heim, D. A., Schwerdtfeger, R., Kolbe, K., Mayer, J., Maertens, J. A., Linkesch, W., Holler, E., Koza, V., Bornhauser, M., Einsele, H., Kolb, H. J., Bertz, H., Egger, M., Grishina, O., Socie, G. & A. TG-Fresenius Trial Group. Standard graft-versus-host disease prophylaxis

- with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol* **10**, 855–64 (2009).
59. Pidala, J., Tomblyn, M., Nishihori, T., Ayala, E., Field, T., Fernandez, H., Perez, L., Locke, F., Alsina, M., Ochoa, J. L., Perkins, J., Tate, C., Shapiro, J., Conwell, M., Bookout, R. & Anasetti, C. ATG prevents severe acute graft-versus-host disease in mismatched unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl.* **17**, 1237–44 (2011).
60. Wolff, D., Ayuk, F., Elmaagacli, A., Bertz, H., Lawitschka, A., Schleuning, M., Meyer, R.-G., Gerbitz, A., Hilgendorf, I., Hildebrandt, G. C., Edinger, M., Klein, S., Halter, J., Mousset, S., Holler, E. & Greinix, H. T. Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: results from a survey among German-Austrian-Swiss hematopoietic stem cell transplant centers. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **19**, 767–776 (2013).
61. Wolff, D., Gerbitz, A., Ayuk, F., Kiani, A., Hildebrandt, G. C., Vogelsang, G. B., Elad, S., Lawitschka, A., Socie, G., Pavletic, S. Z., Holler, E. & Greinix, H. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **16**, 1611–1628 (2010).
62. Castagna, L., Sarina, B., Bramanti, S., Perseghin, P., Mariotti, J. & Morabito, L. Donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* **54**, 345–55 (2016).
63. Mohty, M., Labopin, M., Volin, L., Gratwohl, A., Socie, G., Esteve, J., Tabrizi, R., Nagler, A., Rocha, V. & Acute Leukemia Working Party of, E. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* **116**, 4439–43 (2010).
64. Barrett, A. J. & Battiwalla, M. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol* **3**, 429–41 (2010).
65. Wang, Y., Liu, D. H., Fan, Z. P., Sun, J., Wu, X. J., Ma, X., Xu, L. P., Liu, K. Y., Liu, Q. F., Wu, D. P. & Huang, X. J. Prevention of relapse using DLI can increase survival following HLA-identical transplantation in patients with advanced-stage acute leukemia: a multi-center study. *Clin Transpl.* **26**, 635–43 (2012).
66. Ortí, G., Sanz, J., García-Cadenas, I., Sánchez-Ortega, I., Alonso, L., Jiménez, M. J., Sisinni, L., Azqueta, C., Salamero, O., Badell, I., Ferrá, C., de Heredia, C. D., Parody, R., Sanz, M. A., Sierra, J., Piñana, J. L., Querol, S. & Valcárcel, D. Analysis of relapse after transplantation in acute leukemia: A comparative on second allogeneic hematopoietic cell transplantation and donor lymphocyte infusions. *Exp. Hematol.* **62**, 24–32 (2018).

67. Kharfan-Dabaja, M. A., Moukalled, N., Reljic, T., El-Asmar, J. & Kumar, A. Reduced intensity is preferred over myeloablative conditioning allogeneic HCT in chronic lymphocytic leukemia whenever indicated: A systematic review/meta-analysis. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* **11**, 53–64 (2018).
68. Yan, C. H., Liu, D. H., Liu, K. Y., Xu, L. P., Liu, Y. R., Chen, H., Han, W., Wang, Y., Qin, Y. Z. & Huang, X. J. Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **119**, 3256–62 (2012).
69. Kolb, H. J., Mittermuller, J., Clemm, C., Holler, E., Ledderose, G., Brehm, G., Heim, M. & Wilmanns, W. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* **76**, 2462–5 (1990).
70. Weisser, M., Tischer, J., Schnittger, S., Schoch, C., Ledderose, G. & Kolb, H. J. A comparison of donor lymphocyte infusions or imatinib mesylate for patients with chronic myelogenous leukemia who have relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* **91**, 663–6 (2006).
71. Bar, B. M., Schattenberg, A., Mensink, E. J., Geurts Van Kessel, A., Smetsers, T. F., Knops, G. H., Linders, E. H. & De Witte, T. Donor leukocyte infusions for chronic myeloid leukemia relapsed after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* **11**, 513–9 (1993).
72. Cullis, J. O., Jiang, Y. Z., Schwarzer, A. P., Hughes, T. P., Barrett, A. J. & Goldman, J. M. Donor leukocyte infusions for chronic myeloid leukemia in relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* **79**, 1379–81 (1992).
73. Nikiforow, S. & Alyea, E. P. Maximizing GVL in allogeneic transplantation: role of donor lymphocyte infusions. *Hematology* **2014**, 570–575 (2014).
74. Alyea, E. P., DeAngelo, D. J., Moldrem, J., Pagel, J. M., Przepiorka, D., Sadelin, M., Young, J. W., Giral, S., Bishop, M. & Riddell, S. NCI First International Workshop on The Biology, Prevention and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: report from the committee on prevention of relapse following allogeneic cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **16**, 1037–1069 (2010).
75. Bloor, A. J. C., Thomson, K., Chowdhry, N., Verfuert, S., Ings, S. J., Chakraverty, R., Linch, D. C., Goldstone, A. H., Peggs, K. S. & Mackinnon, S. High response rate to donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for indolent non-Hodgkin lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **14**, 50–58 (2008).
76. Lokhorst, H. M., Wu, K., Verdonck, L. F., Laterveer, L. L., van de Donk, N. W. C. J., van Oers, M. H. J., Cornelissen, J. J. & Schattenberg, A. V. The occurrence of graft-versus-host

disease is the major predictive factor for response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma. *Blood* **103**, 4362–4364 (2004).

77. Peggs, K. S., Thomson, K., Hart, D. P., Geary, J., Morris, E. C., Yong, K., Goldstone, A. H., Linch, D. C. & Mackinnon, S. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. *Blood* **103**, 1548–1556 (2004).

78. Bader, P., Kreyenberg, H., Hoelle, W., Dueckers, G., Kremens, B., Dilloo, D., Sykora, K. W., Niemeyer, C., Reinhardt, D., Vormoor, J., Gruhn, B., Lang, P., Greil, J., Handgretinger, R., Niethammer, D., Klingebiel, T. & Beck, J. F. Increasing mixed chimerism defines a high-risk group of childhood acute myelogenous leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation where pre-emptive immunotherapy may be effective. *Bone Marrow Transpl.* **33**, 815–21 (2004).

79. Tan, Y., Du, K., Luo, Y., Shi, J., Cao, L., Zheng, Y., Zheng, G., Zhao, Y., Ye, X., Cai, Z. & Huang, H. Superiority of preemptive donor lymphocyte infusion based on minimal residual disease in acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion (Paris)* **54**, 1493–1500 (2014).

80. Schmid, C., Kuball, J. & Bug, G. Defining the Role of Donor Lymphocyte Infusion in High-Risk Hematologic Malignancies. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **39**, 397–418 (2021).

81. Frederik Falkenburg, J. H., Schmid, C., Kolb, H. J., Locatelli, F. & Kuball, J. in *EBMT Handb. Hematop. Stem Cell Transplant. Cell. Ther.* (eds. Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M. & Kröger, N.) (Springer, 2019). at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554008/>>

82. Reinherz, E. L., Geha, R., Rapoport, J. M., Wilson, M., Penta, A. C., Hussey, R. E., Fitzgerald, K. A., Daley, J. F., Levine, H., Rosen, F. S. & Schlossman, S. F. Reconstitution after transplantation with T-lymphocyte-depleted HLA haplotype-mismatched bone marrow for severe combined immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* **79**, 6047–51 (1982).

83. Lowenberg, B., Wagemaker, G., van Bekkum, D. W., Sizoo, W., Sintnicolaas, K., Hendriks, W. D. & Hagenbeek, A. Graft-versus-host disease following transplantation of 'one log' versus 'two log' T-lymphocyte-depleted bone marrow from HLA-identical donors. *Bone Marrow Transpl.* **1**, 133–40 (1986).

84. Apperley, J. F., Jones, L., Hale, G., Waldmann, H., Hows, J., Rombos, Y., Tsatalas, C., Marcus, R. E., Goolden, A. W., Gordon-Smith, E. C. & et al. Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukaemia: T-cell depletion with Campath-1 reduces the incidence of graft-versus-host disease but may increase the risk of leukaemic relapse. *Bone Marrow Transpl.* **1**, 53–66 (1986).

85. Goldman, J. M., Gale, R. P., Horowitz, M. M., Biggs, J. C., Champlin, R. E., Gluckman, E., Hoffmann, R. G., Jacobsen, S. J., Marmont, A. M., McGlave, P. B. & et al. Bone marrow

- transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. *Ann Intern Med* **108**, 806–14 (1988).
86. Horowitz, M. M., Gale, R. P., Sondel, P. M., Goldman, J. M., Kersey, J., Kolb, H. J., Rimm, A. A., Ringden, O., Rozman, C., Speck, B. & et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* **75**, 555–62 (1990).
87. Weiden, P. L., Flournoy, N., Sanders, J. E., Sullivan, K. M. & Thomas, E. D. Antileukemic effect of graft-versus-host disease contributes to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *Transpl. Proc* **13**, 248–51 (1981).
88. Weiden, P. L., Flournoy, N., Thomas, E. D., Prentice, R., Fefer, A., Buckner, C. D. & Storb, R. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med* **300**, 1068–73 (1979).
89. Negrin, R. S. Graft-versus-host disease versus graft-versus-leukemia. *Hematology* **2015**, 225–230 (2015).
90. Rezvani, A. R. & Storb, R. F. Separation of graft-vs.-tumor effects from graft-vs.-host disease in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J. Autoimmun.* **30**, 172–179 (2008).
91. Bachireddy, P. & Wu, C. J. Understanding anti-leukemia responses to donor lymphocyte infusion. *Oncoimmunology* **3**, e28187 (2014).
92. Wang, Y., Xu, L., Yan, C. & Huang, X. Modification of donor lymphocyte infusion: how to improve the outcome? *Sci. China Life Sci.* **62**, 1253–1256 (2019).
93. Lutz, C., Massenkeil, G., Nagy, M., Neuburger, S., Tamm, I., Rosen, O., Dorken, B. & Arnold, R. A pilot study of prophylactic donor lymphocyte infusions to prevent relapse in adult acute lymphoblastic leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* **41**, 805–12 (2008).
94. Liga, M., Triantafyllou, E., Tiniakou, M., Lambropoulou, P., Karakantza, M., Zoumbos, N. C. & Spyridonidis, A. High alloreactivity of low-dose prophylactic donor lymphocyte infusion in patients with acute leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with an alemtuzumab-containing conditioning regimen. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **19**, 75–81 (2013).
95. Terwey, T. H., Le Duc, T. M., Hemmati, P. G., le Coutre, P., Nagy, M., Martus, P., Dorken, B. & Arnold, R. NIH-defined graft-versus-host disease and evidence for a potent graft-versus-leukemia effect in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol* **24**, 1363–70 (2013).
96. Armand, P., Gibson, C. J., Cutler, C., Ho, V. T., Koreth, J., Alyea, E. P., Ritz, J., Sorrow, M. L., Lee, S. J., Deeg, H. J., Storer, B. E., Appelbaum, F. R., Antin, J. H., Soiffer, R. J. & Kim, H. T. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **120**,

905–13 (2012).

97. Mor, V., Laliberte, L., Morris, J. N. & Wiemann, M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* **53**, 2002–2007 (1984).
98. Sorrow, M. L., Maris, M. B., Storb, R., Baron, F., Sandmaier, B. M., Maloney, D. G. & Storer, B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* **106**, 2912–2919 (2005).
99. Ärzteblatt, D. Ä. G., Redaktion Deutsches. Überlebenszeitanalyse. *Dtsch. Ärztebl.* (2011). at <<https://www.aerzteblatt.de/archiv/81171/Ueberlebenszeitanalyse>>
100. Dignam, J. J. & Kocherginsky, M. N. Choice and Interpretation of Statistical Tests Used When Competing Risks Are Present. *J. Clin. Oncol.* **26**, 4027–4034 (2008).
101. Lamure, S., Paul, F., Gagez, A.-L., Delage, J., Vincent, L., Fegueux, N., Sirvent, A., Gehlkopf, E., Veyrune, J. L., Yang, L. Z., Kanouni, T., Cacheux, V., Moreaux, J., Bonafoux, B., Cartron, G., De Vos, J. & Ceballos, P. A Retrospective Comparison of DLI and gDLI for Post-Transplant Treatment. *J. Clin. Med.* **9**, 2204 (2020).
102. El-Jurdi, N., Reljic, T., Kumar, A., Pidala, J., Bazarbachi, A., Djulbegovic, B. & Kharfan-Dabaja, M. A. Efficacy of adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusion in relapsed lymphoid malignancies. *Immunotherapy* **5**, 457–466 (2013).
103. Eefting, M., de Wreede, L. C., Halkes, C. J. M., von dem Borne, P. A., Kersting, S., Marijt, E. W. A., Veelken, H., Putter, H., Schetelig, J. & Falkenburg, J. H. F. Multi-state analysis illustrates treatment success after stem cell transplantation for acute myeloid leukemia followed by donor lymphocyte infusion. *Haematologica* **101**, 506–514 (2016).
104. Cauchois, R., Castagna, L., Harbi, S., Calmels, B., Bramanti, S., Granata, A., Lemarie, C., Maisano, V., Legrand, F., Furst, S., Weiller, P. J., Chabannon, C., Blaise, D. & Devillier, R. Prophylactic Donor Lymphocyte Infusions after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for High Risk Hematological Malignancies: A Retrospective Bicentric Analysis of Serial Infusions of Increasing Doses of CD3+ Cells. *Blood* **130**, 3276–3276 (2017).
105. Scarisbrick, J. J., Dignan, F. L., Tulpule, S., Gupta, E. D., Kolade, S., Shaw, B., Evison, F., Shah, G., Tholouli, E., Mufti, G., Pagliuca, A., Malladi, R. & Raj, K. A multicentre UK study of GVHD following DLI: Rates of GVHD are high but mortality from GVHD is infrequent. *Bone Marrow Transplant.* **50**, 62–67 (2015).
106. Peggs, K. S., Kayani, I., Edwards, N., Kottaridis, P., Goldstone, A. H., Linch, D. C., Hough, R., Morris, E. C., Fielding, A., Chakraverty, R., Thomson, K. J. & Mackinnon, S. Donor lymphocyte infusions modulate relapse risk in mixed chimeras and induce durable salvage in relapsed patients after T-cell-depleted allogeneic transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **29**, 971–978 (2011).

107. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. (Springer, 2019). at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553942/>>
108. Dholaria, B., Savani, B. N., Labopin, M., Luznik, L., Ruggeri, A., Mielke, S., Malki, M. M. A., Kongtim, P., Fuchs, E., Huang, X.-J., Locatelli, F., Aversa, F., Castagna, L., Bacigalupo, A., Martelli, M., Blaise, D., Soussan, P. B., Arnault, Y., Handgretinger, R., Roy, D.-C., O'Donnell, P., Bashey, A., Solomon, S., Romee, R., Lewalle, P., Gayoso, J., Maschan, M., Lazarus, H. M., Ballen, K., Giebel, S., Baron, F., Ciceri, F., Esteve, J., Gorin, N.-C., Spyridonidis, A., Schmid, C., Ciurea, S. O., Nagler, A. & Mohty, M. Clinical applications of donor lymphocyte infusion from an HLA-haploidentical donor: consensus recommendations from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica* **105**, 47–58 (2020).
109. Pati, A. R., Godder, K., Lamb, L., Gee, A. & Henslee-Downey, P. J. Immunotherapy with donor leukocyte infusions for patients with relapsed acute myeloid leukemia following partially mismatched related donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **15**, 979–981 (1995).
110. de Lima, M., Porter, D. L., Battiwalla, M., Bishop, M. R., Giral, S. A., Hardy, N. M., Kröger, N., Wayne, A. S. & Schmid, C. Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: part III. Prevention and treatment of relapse after allogeneic transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **20**, 4–13 (2014).
111. Chang, X., Zang, X. & Xia, C.-Q. New strategies of DLI in the management of relapse of hematological malignancies after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* **51**, 324–332 (2016).
112. Schroeder, T., Rachlis, E., Bug, G., Stelljes, M., Klein, S., Steckel, N. K., Wolf, D., Ringhoffer, M., Czibere, A., Nachtkamp, K., Dienst, A., Kondakci, M., Stadler, M., Platzbecker, U., Uharek, L., Luft, T., Fenk, R., Germing, U., Bornhäuser, M., Kröger, N., Beelen, D. W., Haas, R. & Kobbe, G. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions—a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **21**, 653–660 (2015).
113. Zeidan, A. M., Forde, P. M., Symons, H., Chen, A., Smith, B. D., Pratz, K., Carraway, H., Gladstone, D. E., Fuchs, E. J., Luznik, L., Jones, R. J. & Bolaños-Meade, J. HLA-haploidentical donor lymphocyte infusions for patients with relapsed hematologic malignancies after related HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **20**, 314–318 (2014).
114. Porter, D. L., Collins, R. H., Hardy, C., Kernan, N. A., Drobyski, W. R., Giral, S., Flowers, M. E., Casper, J., Leahey, A., Parker, P., Mick, R., Bate-Boyle, B., King, R. & Antin, J. H. Treatment of relapsed leukemia after unrelated donor marrow transplantation with

- unrelated donor leukocyte infusions. *Blood* **95**, 1214–1221 (2000).
115. Kröger, N., Miyamura, K. & Bishop, M. R. Minimal residual disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **17**, S94-100 (2011).
116. Poonsombudlert, K., Kewcharoen, J., Prueksapraopong, C. & Limpruttidham, N. Prophylactic donor lymphocyte infusion for relapse prevention: a meta-analysis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **50**, 661–670 (2020).
117. Schmid, C., Labopin, M., Schaap, N., Veelken, H., Schleuning, M., Stadler, M., Finke, J., Hurst, E., Baron, F., Ringden, O., Bug, G., Blaise, D., Tischer, J., Bloor, A., Esteve, J., Giebel, S., Savani, B., Gorin, N.-C., Ciceri, F., Mohty, M., Nagler, A., & EBMT Acute Leukaemia Working Party. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia - a matched pair analysis by the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br. J. Haematol.* **184**, 782–787 (2019).
118. Yan, C.-H., Wang, Y., Wang, J.-Z., Chen, Y.-H., Chen, Y., Wang, F., Sun, Y.-Q., Mo, X.-D., Han, W., Chen, H., Zhang, X., Xu, L.-P., Liu, K.-Y. & Huang, X.-J. Minimal residual disease- and graft-vs.-host disease-guided multiple consolidation chemotherapy and donor lymphocyte infusion prevent second acute leukemia relapse after allotransplant. *J. Hematol. Oncol./ Hematol Oncol* **9**, 87 (2016).
119. Buckley, S. A., Wood, B. L., Othus, M., Hourigan, C. S., Ustun, C., Linden, M. A., DeFor, T. E., Malagola, M., Anthias, C., Valkova, V., Kanakry, C. G., Gruhn, B., Buccisano, F., Devine, B. & Walter, R. B. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Haematologica* **102**, 865–873 (2017).
120. Lee, S. J., Wolff, D., Kitko, C., Koreth, J., Inamoto, Y., Jagasia, M., Pidala, J., Olivieri, A., Martin, P. J., Przepiorka, D., Pusic, I., Dignan, F., Mitchell, S. A., Lawitschka, A., Jacobsohn, D., Hall, A. M., Flowers, M. E., Schultz, K. R., Vogelsang, G. & Pavletic, S. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transpl.* **21**, 984–99 (2015).
121. Tsirigotis, P., Byrne, M., Schmid, C., Baron, F., Ciceri, F., Esteve, J., Gorin, N. C., Giebel, S., Mohty, M., Savani, B. N. & Nagler, A. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* **51**, 1431–1438 (2016).
122. Ortí, G., Sanz, J., García-Cadenas, I., Sánchez-Ortega, I., Alonso, L., Jiménez, M. J., Sisinni, L., Azqueta, C., Salamero, O., Badell, I., Ferrá, C., de Heredia, C. D., Parody, R., Sanz, M. A., Sierra, J., Piñana, J. L., Querol, S. & Valcárcel, D. Analysis of relapse after transplantation in acute leukemia: A comparative on second allogeneic hematopoietic cell transplantation

and donor lymphocyte infusions. *Exp. Hematol.* **62**, 24–32 (2018).

123. Spyridonidis, A., Labopin, M., Schmid, C., Volin, L., Yakoub-Agha, I., Stadler, M., Milpied, N., Socie, G., Browne, P., Lenhoff, S., Sanz, M. A., Aljurf, M., Mohty, M., Rocha, V., & Immunotherapy Subcommittee of Acute Leukemia Working Party. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia* **26**, 1211–1217 (2012).

124. Mohammadi, S., Norooznejhad, A. H., Mohammadi, A. M., Nasiri, H., Nikbakht, M., Saki, N., Vaezi, M., Alimoghaddam, K. & Ghavamzadeh, A. Optimizing peripheral blood stem cells transplantation outcome through amend relapse and graft failure: a review of current literature. *Exp. Hematol. Oncol.* **6**, 24 (2017).

125. Gao, X.-N., Lin, J., Wang, S.-H., Huang, W.-R., Li, F., Li, H.-H., Chen, J., Wang, L.-J., Gao, C.-J., Yu, L. & Liu, D.-H. Donor lymphocyte infusion for prevention of relapse after unmanipulated haploidentical PBSCT for very high-risk hematologic malignancies. *Ann. Hematol.* **98**, 185–193 (2019).

126. Kothari, S., Artz, A. S., Lee, S. M., Fulton, N., Park, J.-H., Stock, W., Larson, R. A., Odenike, O., Kline, J., LaBelle, J., Kosuri, S., Riedell, P., Nakamura, Y., Bishop, M. R. & Liu, H. Dose escalation prophylactic donor lymphocyte infusion after T-cell depleted matched related donor allogeneic hematopoietic cell transplantation is feasible and results in higher donor chimerism, faster immune re-constitution, and prolonged progression-free survival. *Bone Marrow Transplant.* **55**, 1161–1168 (2020).

127. Hourigan, C. S., Dillon, L. W., Gui, G., Logan, B. R., Fei, M., Ghannam, J., Li, Y., Licon, A., Alyea, E. P., Bashey, A., Deeg, H. J., Devine, S. M., Fernandez, H. F., Giral, S., Hamadani, M., Howard, A., Maziarz, R. T., Porter, D. L., Scott, B. L., Warlick, E. D., Pasquini, M. C. & Horwitz, M. E. Impact of Conditioning Intensity of Allogeneic Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With Genomic Evidence of Residual Disease. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **38**, 1273–1283 (2020).

128. Valcárcel, D., Martino, R., Sureda, A., Canals, C., Altés, A., Briones, J., Sanz, M. A., Parody, R., Constans, M., Vilella, S. L., Brunet, S. & Sierra, J. Conventional versus reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *Eur. J. Haematol.* **74**, 144–151 (2005).

129. Peggs, K. S., Sureda, A., Qian, W., Caballero, D., Hunter, A., Urbano-Ispizua, A., Cavet, J., Ribera, J. M., Parker, A., Canales, M., Mahendra, P., Garcia-Conde, J., Milligan, D., Sanz, G., Thomson, K., Arranz, R., Goldstone, A. H., Alvarez, I., Linch, D. C., Sierra, J., Mackinnon, S., & UK and Spanish Collaborative Groups. Reduced-intensity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: impact of alemtuzumab and donor lymphocyte infusions on long-term outcomes. *Br. J. Haematol.* **139**, 70–80 (2007).

130. Schmid, C., Schleuning, M., Ledderose, G., Tischer, J. & Kolb, H.-J. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 5675–5687 (2005).
131. Hemmati, P. G., Terwey, T. H., Massenkeil, G., le Coutre, P., Vuong, L. G., Neuburger, S., Dörken, B. & Arnold, R. Reduced intensity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation in first complete remission is effective in patients with acute myeloid leukemia and an intermediate-risk karyotype. *Int. J. Hematol.* **91**, 436–445 (2010).
132. Bornhäuser, M., Kienast, J., Trenschele, R., Burchert, A., Hegenbart, U., Stadler, M., Baurmann, H., Schäfer-Eckart, K., Holler, E., Kröger, N., Schmid, C., Einsele, H., Kiehl, M. G., Hiddemann, W., Schwerdtfeger, R., Buchholz, S., Dreger, P., Neubauer, A., Berdel, W. E., Ehninger, G., Beelen, D. W., Schetelig, J. & Stelljes, M. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **13**, 1035–1044 (2012).
133. Kröger, N., Iacobelli, S., Franke, G.-N., Platzbecker, U., Uddin, R., Hübel, K., Scheid, C., Weber, T., Robin, M., Stelljes, M., Afanasyev, B., Heim, D., Deliliers, G. L., Onida, F., Dreger, P., Pini, M., Guidi, S., Volin, L., Günther, A., Bethge, W., Poiré, X., Kobbe, G., Os, M. van, Brand, R. & Witte, T. de. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J. Clin. Oncol.* (2017). doi:10.1200/JCO.2016.70.7349
134. Massenkeil, G., Nagy, M., Lawang, M., Rosen, O., Genvresse, I., Geserick, G., Dörken, B. & Arnold, R. Reduced intensity conditioning and prophylactic DLI can cure patients with high-risk acute leukaemias if complete donor chimerism can be achieved. *Bone Marrow Transplant.* **31**, 339–345 (2003).
135. Beauverd, Y., Roosnek, E., Tirefort, Y., Nagy-Hulliger, M., Bernimoulin, M., Tsopra, O., Ansari, M., Dantin, C., Casini, A., Grandjean, A.-P., Chigrinova, E., Masouridi-Levrat, S. & Chalandon, Y. Validation of the disease risk index for outcome of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after T cell depletion. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **20**, 1322–1328 (2014).
136. Armand, P., Kim, H. T., Logan, B. R., Wang, Z., Alyea, E. P., Kalaycio, M. E., Maziarz, R. T., Antin, J. H., Soiffer, R. J., Weisdorf, D. J., Rizzo, J. D., Horowitz, M. M. & Saber, W. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **123**, 3664–3671 (2014).
137. Yeshurun, M., Weisdorf, D., Rowe, J. M., Tallman, M. S., Zhang, M.-J., Wang, H.-L., Saber, W., de Lima, M., Sandmaier, B. M., Uy, G., Kamble, R. T., Cairo, M. S., Cooper, B. W., Cahn, J.-Y., Ganguly, S., Camitta, B., Verdonck, L. F., Dandoy, C., Diaz, M. A., Savani, B. N., George, B., Liesveld, J., McGuirk, J., Byrne, M., Grunwald, M. R., Drobyski, W. R., Pulsipher, M.

- A., Abdel-Azim, H., Prestidge, T., Wieduwilt, M. J., Martino, R., Norkin, M., Beitinjaneh, A., Seo, S., Nishihori, T., Wirk, B., Frangoul, H., Bashey, A., Mori, S., Marks, D. I. & Bachanova, V. The impact of the graft-versus-leukemia effect on survival in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* **3**, 670–680 (2019).
138. Kuzmina, Z., Eder, S., Böhm, A., Pernicka, E., Vormittag, L., Kalhs, P., Petkov, V., Stary, G., Nepp, J., Knobler, R., Just, U., Krenn, K., Worel, N. & Greinix, H. T. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. *Leukemia* **26**, 746–756 (2012).
139. Chang, Y.-J. & Huang, X.-J. Donor lymphocyte infusions for relapse after allogeneic transplantation: when, if and for whom? *Blood Rev.* **27**, 55–62 (2013).
140. Duell, T., van Lint, M. T., Ljungman, P., Tichelli, A., Socié, G., Apperley, J. F., Weiss, M., Cohen, A., Nekolla, E. & Kolb, H. J. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann. Intern. Med.* **126**, 184–192 (1997).
141. Collins, R. H., Goldstein, S., Giral, S., Levine, J., Porter, D., Drobyski, W., Barrett, J., Johnson, M., Kirk, A., Horowitz, M. & Parker, P. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* **26**, 511–516 (2000).
142. Shi, J., Cao, L., Luo, Y., Zhao, Y., Tan, Y., Yu, J., Lai, X., Zhu, Y., Hu, Y., He, J., Sun, J., Zheng, W., Wei, G. & Huang, H. Maintenance sorafenib is superior to prophylactic donor lymphocyte infusion at improving the prognosis of acute myeloid leukemia with FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **56**, 293–296 (2021).
143. Meyer, R. G., Wagner, E. M., Konur, A., Bender, K., Schmitt, T., Hemmerling, J., Wehler, D., Hartwig, U. F., Roosnek, E., Huber, C., Kolbe, K. & Herr, W. Donor CD4 T cells convert mixed to full donor T-cell chimerism and replenish the CD52-positive T-cell pool after alemtuzumab-based T-cell-depleted allo-transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **45**, 668–674 (2010).
144. Maung, K. K., Chen, B. J., Barak, I., Li, Z., Rizzieri, D. A., Gasparetto, C., Sullivan, K. M., Long, G. D., Engemann, A. M., Waters-Pick, B., Nichols, K. R., Lopez, R., Kang, Y., Sarantopoulos, S., Sung, A. D., Chao, N. J. & Horwitz, M. E. Phase I dose escalation study of naive T-cell depleted donor lymphocyte infusion following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **56**, 137–143 (2021).
145. Jiang, H., Li, C., Yin, P., Guo, T., Liu, L., Xia, L., Wu, Y., Zhou, F., Ai, L., Shi, W., Lu, X., Wang, H., Tang, L., Wei, Q., Deng, J., Jin, R., Xiong, W., Dong, J., Mei, H. & Hu, Y. Anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: An

open-label pragmatic clinical trial. *Am. J. Hematol.* **94**, 1113–1122 (2019).

146. Singh, A. K. & McGuirk, J. P. CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy. *Lancet Oncol.* **21**, e168–e178 (2020).

147. Guillaume, T., Malard, F., Magro, L., Labopin, M., Tabrizi, R., Borel, C., Chevallier, P., Vigouroux, S., Peterlin, P., Garnier, A., Rubio, M.-T., Huynh, A., Milpied, N., Moreau, P., Gaugler, B., Yakoub-Agha, I. & Mohty, M. Prospective phase II study of prophylactic low-dose azacitidine and donor lymphocyte infusions following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* **54**, 1815–1826 (2019).

148. Aladag, E., Goker, H., Buyukasik, Y. & Demiroglu, H. Effect of Salvage Chemotherapy Before Donor Lymphocyte Infusion in Patients With Relapse After Allogeneic Hematologic Stem Cell Transplantation. *Transplant. Proc.* **53**, 391–395 (2021).

## **Eidesstaatliche Erklärung**

„Ich, Christin Vogelsänger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Therapeutischer Stellenwert der Gabe von kryokonservierten Spenderlymphozyten bei Patienten mit ausgewählten hämatologischen Erkrankungen nach allogener Stammzelltransplantation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Christin Vogelsänger hatte folgenden Anteil an folgendem Kongressbeitrag (Poster):

Philipp Hemmati, MD, **Christin Vogelsänger**, Theis Terwey, MD, Christian Jehn, MD, Lam G. Vuong, MD PhD, Igor Wolfgang Blau, MD, Olaf Penack, MD, Bernd Dörken, Renate Arnold, MD PhD: *Efficacy of Adoptive Immunotherapy By Donor Lymphocyte Infusions after Allogeneic Stem Cell Transplantation from Related an Unrelated Donors: A Single Center Retrospective Analysis.* Blood. 2016 Dez 2. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.4556.4556>

Aufgabenbereich: Akquirierung der Daten aus Datenbanken und Arztbriefen, statistische Analyse der Daten.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

Philipp Hemmati, MD, **Christin Vogelsänger**, Theis Terwey, MD, Christian Jehn, MD, Lam G. Vuong, MD PhD, Igor Wolfgang Blau, MD, Olaf Penack, MD, Bernd Dörken, Renate Arnold, MD PhD: *Efficacy of Adoptive Immunotherapy By Donor Lymphocyte Infusions after Allogeneic Stem Cell Transplantation from Related an Unrelated Donors: A Single Center Retrospective Analysis.* Blood. 2016 Dez 2. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.4556.4556>

## **Danksagung**

Allen voran gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater PD Dr. med. Philipp Hemmati für die ausgesprochen exzellente und konstruktive Betreuung. Er stand mir in allen Fragen fachlich und auch persönlich als Lektor und Motivator im gesamten Entstehungsprozess dieser Arbeit uneingeschränkt zur Seite.

Ein weiterer Dank geht an das gesamte Team der Transplantationsabteilung des Virchow-Klinikums, den Schwestern der Ambulanz und der Angestellten im Archiv, die mich bei der Datenakquirieren unterstützt haben.

Darüber hinaus danke ich insbesondere Chris für seine schier endlose Ermutigung, meiner Tochter Merle für ihre Geduld sowie meinen Eltern, Großeltern, meiner Schwester und meinen Freunden, die mir immer mit großer Unterstützung zur Seite gestanden haben.