

12. PRÄVENTION UND BEHANDLUNG VON REZIDIVEN NACH ALLOGENER STAMMZELLTRANSPLANTATION

Autoren: Prof. Dr. med. Robert Zeiser, Freiburg; Prof. Dr. med. Peter Bader, Frankfurt; Prof. Dr. med. Dietrich Beelen, Essen; Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge, Tübingen; Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser, Dresden; Prof. Dr. med. Andreas Burchert, Marburg; Dr. med. Maximilian Christopeit, Hamburg; Prof. Dr. med. Peter Dreger, Heidelberg; Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Würzburg; Prof. Dr. med. Jürgen Finke, Freiburg; Prof. Dr. med. Guido Kobbe, Düsseldorf; Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger, Hamburg; Prof. Dr. med. Roland Meisel, Düsseldorf; PD Dr. med. Antonia Müller, Zürich; Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker, Dresden; Prof. Dr. med. Martin Sauer, Hannover; Prof. Dr. med. Christoph Schmid, Augsburg; Prof. Dr. med. Matthias Stelljes, Münster; PD Dr. med. Brigitte Strahm, Freiburg; apl. Prof. Dr. med. Lutz P. Müller, Halle für die DAG-KBT.

Version 2, Stand September 2020

12.1 Zusammenfassung

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSZT) ist ein effektives Therapieverfahren bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien. Allerdings kommt es in Abhängigkeit von Art der Grunderkrankung und Stadium zum Transplantationszeitpunkt im weiteren Verlauf bei einem Teil der Patienten zu einem Rezidiv. Prophylaktische oder präemptive Maßnahmen betreffen die Intensität der Konditionierungstherapie, die Modulation der Immunsuppression und entitätsspezifische Erhaltungstherapien. Zur Therapie des Rezidivs stehen Chemotherapie, eine Modulation der Immunsuppression sowie neue zielgerichtete Therapien und immuntherapeutische Maßnahmen (Zytokine, Zelltherapeutika, Antikörper) zur Verfügung. Aufgrund des steten Fortschrittes des medizinischen Wissens und der spezifischen Gegebenheiten des einzelnen Patienten sollte das Vorgehen bei jedem Patienten individuell entschieden werden.

12.2 Grundlagen

Die allo-HSZT ist eine sich stetig weiterentwickelnde Therapie. Die hier dargestellten Strategien sollen einen Überblick aktueller und sich abzeichnender Therapieoptionen bieten. Unbesehen davon bleibt das Vorgehen bei Rezidiv nach allo-HSZT eine Herausforderung, bei der neben dem voranschreitenden Wissensstand patientenindividuelle Faktoren und der Patientenwunsch berücksichtigt werden müssen.

Aufgrund der spezifischen Situation existiert für eine Vielzahl der in dieser Leitlinie aufgeführten Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung keine formelle Zulassung. Vor der jeweiligen Anwendung empfiehlt sich daher die Evaluation des aktuellen Zulassungsstatus und der entsprechenden Realisierbarkeit der Therapie.

12.2.1 Definition

Das Rezidiv einer hämatologischen Neoplasie ist definiert als der erneute Krankheitsnachweis, nachdem zuvor eine komplette Remission erreicht wurde. Bei Erkrankungen mit molekularem Marker der Erkrankung, z. B. bei AML oder CML lässt sich die komplette Remission in hämatologische CR (CHR) und molekulare CR (molCR) einteilen. Residuelle Erkrankung beschreibt den Zustand, dass mittels der entitätsspezifischen Diagnostik noch messbare Erkrankung nachweisbar war. Nimmt das Ausmaß der residuellen Erkrankung nach allo-HSZT zu, so liegt ein Progress vor. Nachweismethoden von Rezidiven, residueller Erkrankung und Progress nach allo-HSZT sind krankheitsspezifisch (z. B. PCR-basiertes molekulares Monitoring, Knochenmarkzytologie, Durchflusszytometrie, Knochenmarkhistologie, bildgebende Verfahren bei Lymphomen, Paraprotein beim Multiplen Myelom), siehe DAG-KBT-Leitlinie „Monitoring, Chimärismusanalysen und Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) bzw. eines molekularen Rezidivs“. Dies schließt in der Regel repetitive zytologische bzw. durchflußzytometrische, histologische und molekularbiologische Untersuchungen zur Sicherung der Rezidivdiagnose ein. Im Falle des Verdachts auf ein Rezidiv sollte der Nachweis so geführt werden, dass Zweit-

neoplasien, EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) oder aber auch von den Spenderzellen ausgehende Neoplasien ausgeschlossen werden. Als Ausdruck einer Evolution der Erkrankung liegen ggf. im Rezidiv genetische Charakteristika vor, die sich von denen bei Erstdiagnose unterscheiden. Daher sollte der Nachweis des Rezidivs alle genetischen und molekularen Untersuchungen umfassen, die eine Abschätzung der Prognose und therapeutischer Optionen erlauben.

Zum Teil sind die therapeutischen Maßnahmen, die im Falle eines Rezidivs nach allo-HSZT ergriffen werden können, dazu geeignet, einen Teil der Patienten kurativ zu behandeln. Die Behandlung nach allo-HSZT kann folgende Ziele haben:

- *prophylaktisch* bei nicht messbarer Erkrankung, aber hohem Rezidivrisiko
- *präemptiv* Intervention bei Vorhandensein von messbarer residueller oder wieder nachweisbarer Erkrankung um ein klinisches Rezidiv zu verhindern oder
- *therapeutisch* bei klinischem oder molekularem Rezidiv

Die für diese Situationen jeweils zur Verfügung stehenden Maßnahmen bergen potentiell lebensbedrohliche Risiken. Viele Studien bei zahlreichen Erkrankungen (CML, MDS, AML, ALL) haben gezeigt, dass früh detektierte, molekulare Rezidive erfolgreicher behandelt werden können als klinisch manifeste Rezidive. Diese Punkte begründen, dass ein großer Aufwand zur frühen Diagnose und definitiven Sicherung des Rezidivs gerechtfertigt ist. Deshalb sollten in der Nachsorge, wenn möglich, mehrere sensitive Verfahren repetitiv eingesetzt werden, um ein Rezidiv früh, idealerweise als molekulares Rezidiv, zu diagnostizieren und um gleichzeitig Fehldiagnosen und damit eine Übertherapie zu vermeiden.

12.2.2 Epidemiologie

Durch die Einführung Dosis-reduzierter Konditionierungen, hochauflösender HLA-Typisierungen und verbesserter supportiver Maßnahmen konnte die therapiebedingte Mortalität (non-relapse mortality, NRM) der allo-HSZT gesenkt werden. Aktuell ist das Rezidiv der häufigste Grund für ein Therapieversagen nach allo-HSZT. Die Häufigkeit von Rezidiven nach allo-HSZT variiert je nach Grunderkrankung und deren spezifischer Charakteristika, Remissionsstatus, Art der Konditionierung und GvHD-Prophylaxe zwischen 10% und 50% (1). Möglicherweise wird sich anhand genetischer Veränderungen in Zukunft das Risiko eines Rezidivs nach allo-HSZT und damit die Indikation für präemptive Ansätze nach allo-HSZT besser abschätzen lassen (2).

12.3 Therapie

12.3.1 Allgemeine Prinzipien der Prävention und Therapie

12.3.1.1 Intensität der Konditionierung und der Immunsuppression

Die Rolle der Intensität der Konditionierung vor allo-HSZT wurde für Patienten mit MDS oder sekundärer AML in einer prospektiven randomisierten Phase-III-Studie der European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) untersucht. Es zeigt sich beim Vergleich von Intensitäts-reduzierter Konditionierung (reduced-intensity conditioning, RIC) mit myeloablativer Konditionierung (myeloablative conditioning regimen, MAC) kein Unterschied bezüglich des 2-Jahres Rezidiv-freien Überlebens und des Gesamtüberlebens (3). Eine zweite prospektive randomisierte Phase-III-Studie zeigte bei Patienten mit Intermediär-Risiko-AML oder Hochrisiko-AML, dass die Rezidivhäufigkeit und das 3-Jahres krankheitsfreie Überleben zwischen RIC und MAC konditionierten Patienten nicht unterschiedlich war (4).

Es gibt jedoch auch Daten, die zeigen, dass die Intensität der Konditionierung vor allo-HSZT einen Einfluss auf die Rezidiv-Rate hat. In einer randomisierten Studie ergab sich bei Durchführung einer dosisreduzierten Konditionierung mit 50% der maximalen Busulfan Dosis bei Patienten <65 Jahre mit AML und MDS ein signifikanter Anstieg der Rezidiv-Rate im Vergleich zur Kontrollgruppe, was mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert war. Subgruppenanalysen zeigen, dass dieser Unterschied vorrangig durch ein schlechteres Überleben der Patienten resultiert, die vor SZT eine mittels Sequenzierung nachgewiesene MRD-Positivität aufwiesen und mit RIC behandelt wurden (5).

Insgesamt tragen nach aktuellem Kenntnisstand sowohl die Intensität der Konditionierung wie auch der Graft-versus-Leukämie (GvL)-Effekt zur anti-leukämischen Wirksamkeit der allo-HSZT bei.

Ebenfalls hat die Intensität der Immunsuppression einen Einfluss auf den GvL-Effekt. So wurde z. B. für Patienten mit AML beschrieben, dass die Höhe und Dauer der Gabe von Ciclosporin A mit dem Rezidivrisiko korreliert (6). Bei Patienten mit ALL konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit positiver MRD oder gemischtem Chimä-

rismus nach allo-HSZT das Risiko eines manifesten Rezidivs durch Reduktion der Immunsuppression reduziert werden kann (7).

Für den Einsatz von Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) konnte in zwei Studien bei unverwandtem und verwandtem Spender kein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko beobachtet werden (8,9). Weitere Methoden zur Immunsuppression insbesondere bei haploidenter allo-HSZT beinhalten die in-vitro-Aufbereitung des Stammzelltransplantates mittels T-Zell-Depletion über Positivanreicherung von CD34-positiven Zellen oder CD3/CD19- bzw. $\alpha\beta$ -TCR-Depletion oder aber den Einsatz von hochdosiertem Cyclophosphamid nach allo-HSZT. Anhand der verfügbaren Daten lässt sich der Einfluss dieser verschiedenen Methoden auf die Rezidiv Inzidenz und damit die Möglichkeiten zu deren Anpassung an das Rezidivrisiko noch nicht abschließend beurteilen.

Für manifeste Rezidive konnte gezeigt werden, dass allein durch die Reduktion der Immunsuppression bei Patienten mit verschiedenen hämatologischen Neoplasien ein Ansprechen erreichbar ist (10-13).

12.3.1.2 Spezifische Erhaltungstherapie

Für bestimmte Entitäten existieren Daten zur prophylaktischen oder präemptiven Intervention. Zielgerichtete Therapieverfahren sind z. B. Tyrosinkinaseinhibitoren. Dieser Ansatz ist insbesondere bei einer nach allo-HSZT geringen residuellen Zahl maligner Zellen vielversprechend. Eine wesentliche Frage ist, inwiefern zielgerichtete Medikamente den GvL-Effekt beeinflussen. Die begrenzten bisherigen Erfahrungen zeigen, dass ein Einsatz zielgerichteter Medikamente das Rezidivrisiko verringern kann, dass jedoch bei bestimmten Substanzen nach allo-HSZT ggf. mit einem erhöhten Risiko von Toxizität zu rechnen ist.

12.3.1.3 Gabe von Donorlymphozyten

Donorlymphozyten-Infusion (DLI) beinhaltet die Transfusion mononukleärer Zellen, die vom allogenen Stammzellspender stammen. Außerhalb von klinischen Studien werden diese Zellen unmanipuliert infundiert, wobei Dosierungen zwischen $0,001 \times 10^8$ bis $8,8 \times 10^8$ CD3+-Zellen/kg Körpergewicht berichtet wurden (14). DLI können entweder als Aliquots des nach G-CSF-Stimulation gewonnenen Stammzellapheresates kryokonserviert oder im Verlauf unabhängig von der Stammzellentnahme durch eine separate Apherese vom Stammzellspender gewonnen werden. Auch wenn umfassende vergleichende Studien fehlen, weisen kleinere Studien darauf hin, dass sowohl aus dem Stammzellprodukt, d. h. nach G-CSF-Stimulation gewonnene DLI, als auch ohne G-CSF-Stimulation gewonnene DLI einen GvL-Effekt vermitteln (15). Die Entscheidung für eine dieser Varianten richtet sich u. a. nach der absehbaren Dringlichkeit der Behandlung, der Zellzahl im Stammzellpräparat, dem jeweiligen Herstellungsverfahren bzw. GMP Labor und Spenderverfügbarkeit. In der Literatur werden neben der klassischen, unmanipulierten DLI auch Varianten, die unterschiedliche T-Zell-Subpopulationen, unterschiedlich in- oder ex-vivo stimulierte Lymphozyten oder auch G-CSF stimulierte PBSC inklusive T-Zellen als DLI bezeichnet. Bei der Bewertung und dem Vergleich der Studien ist darum genau darauf zu achten, um welche Art der Zellpräparation es sich im Einzelfall handelt. Weitere Varianten liegen in der prophylaktischen Immunsuppression, die von einigen Gruppen nach einer DLI gegeben wird, und in einer vorangehenden oder begleitenden medikamentösen antineoplastischen Therapie.

Die DLI nach allo-HSZT kann prophylaktisch, präemptiv oder therapeutisch erfolgen. Eine Gabe sollte in Abwägung des erwarteten krankheitsspezifischen Ansprechens und des Risikos einer GvHD und nur bei Fehlen von GvHD- und Infektzeichen (Ausnahme: DLI bei rezidivierenden Infektionen; nicht Gegenstand dieser Leitlinie) erfolgen. Zum Zeitpunkt der DLI Gabe sollte die Immunsuppression ausgeschlichen sein.

Als praktikables Vorgehen für eine prophylaktische Gabe hat sich erwiesen, mit einer niedrigen Zell-Dosis ($0,1 - 1 \times 10^6$ CD3+/kg KG) mehrere Wochen nach Beendigung der Immunsuppression zu beginnen und diese mit Gaben alle 4 bis 8 Wochen um ca. eine halbe Logstufe zu steigern, z. B. 1. DLI 1×10^6 CD3+/kg KG, 2. DLI 5×10^6 CD3+/kg KG, 3. DLI 1×10^7 CD3+/kg KG, 4. DLI 5×10^7 CD3+/kg KG usw., solange keine GVHD auftritt. Modifikationen von Zelldosis und Intervall wurden je nach Spender (HLA-identisches Geschwister vs. unverwandter Spender vs. haploidentischer Familienspender) publiziert (16). Im Falle einer präemptiven oder therapeutischen Gabe ist der Beginn mit einer höheren Dosis ($5 - 10 \times 10^6$ CD+/kg KG) bei allerdings höherem GvHD-Risiko möglich. Es existieren zunehmend Erfahrungen zu DLI auch nach haploidenter allo-HSZT. Spezifisch ist hier, dass im Falle eines therapeutischen Einsatzes ein HLA-Verlust der malignen Zellen ausgeschlossen werden sollte (17).

Das Ansprechen auf DLI hängt von Faktoren wie Grunderkrankung, Dauer des krankheitsfreien Intervalls nach allo-HSZT und Art der Transplantation ab. Weiterhin ist, insbesondere bei schnell proliferierenden Erkrankungen und Erkrankungen mit intermediärer oder niedriger Sensitivität für eine DLI (vgl. unten) eine vorherige Kontrolle der Erkrankung durch Chemotherapie oder andere therapeutische Maßnahmen von Bedeutung. Daher werden die Ansätze im Folgenden spezifisch den einzelnen Krankheiten zugeordnet.

Der NCI Relapse Workshop (18) schätzt das Ansprechen auf DLI für verschiedene Krankheiten im Rezidiv nach allo-HSZT wie Tabelle 1 aufgeführt ein.

Tabelle 1: Einstufung der Sensitivität verschiedener Erkrankungen für DLI

Hohe Sensitivität für DLI	CML, Myelofibrose, niedrig maligne NHL
Intermediäre Sensitivität für DLI	Hodgkin Lymphom, AML, MDS, Multiples Myelom
Niedrige Sensitivität für DLI	ALL, DLBCL

12.3.1.4 Zielgerichtete Therapie und Chemotherapie

Mit dem Ziel der erneuten Remissionsinduktion mit nachfolgender zweiter allogener SZT oder aber in palliativer Intention kann die Applikation einer, für die jeweilige Entität etablierten gezielten Therapie z. B. mit Inhibitoren der Signaltransduktion oder aber eine Chemotherapie erfolgen. Nach allo-HSZT besteht jedoch aufgrund der Vortherapie ein höheres Toxizitätsrisiko, so dass ggf. eine Dosisreduktion notwendig ist.

Vor der Gabe von immuntherapeutischen Ansätzen wie z. B. DLI wird bei akuten Leukämien im hämatologischen Rezidiv meist eine Chemotherapie zur Reduktion der Tumormasse eingesetzt. Auch Histon-modifizierende Medikation und TKI wurden erfolgreich einer Immuntherapie vorgeschaltet.

12.3.1.5 Zweite allogene SZT

Für eine zweite allo-HSZT kommen vor allem Patienten mit gutem ECOG Status, ohne Nachweis von GvHD nach erster allo-HSZT, möglichst lange Remissionsdauer nach erster allo-HSZT, und mit vor zweiter allo-HSZT erreichter Remission in Frage. Bezgl. des Spenders für eine zweite allogene HSZT findet sich in der Literatur keine ausreichende Datenbasis für eine Empfehlung. Der Wechsel auf einen anderen Spender scheint keinesfalls von Nachteil zu sein; insbesondere bei rascher Notwendigkeit zur Zweit-Transplantation oder bei Nicht-Verfügbarkeit eines zweiten Spenders kann auch die Zweit-HSZT vom ersten Spender durchgeführt werden. Die bisherige Erfahrung mit einer zweiten allo-HSZT wird, sofern Daten vorliegen, spezifisch für die Entitäten beschrieben.

12.3.2 Krankheitsspezifisches Vorgehen

12.3.2.1 Akute Myeloische Leukämie (AML) und Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der AML finden sich in „Onkopedia – Akute Myeloische Leukämie“ und des MDS in „Onkopedia – Myelodysplastisches Syndrom“. Da zahlreiche Untersuchungen belegen, dass eine molekulare Persistenz der Erkrankung nach allo-HSZT mit einer schlechteren Prognose einhergeht (19) ist generell, aber vor allem bei Vorliegen molekularer Marker, ein engmaschiges Monitoring anzustreben, um ggf. frühzeitig die dargestellten Optionen zu evaluieren.

12.3.2.1.1 DLI

Bei AML/MDS wurde die Wirksamkeit prophylaktischer DLI bei Hochrisikosituation auf der Basis retrospektiver Studien und von Case-Match-Analysen etabliert. Einige Studien sind dazu in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Prophylaktische DLI bei AML und MDS

Erkrankung (Patientenzahl)	Strategie	Fazit	Ref.
AML/MDS (n=46)	Prophylaktische DLI ≥ 120 Tage nach allo-HSZT, wenn die Immunsuppression 30 Tage beendet ist, sowie keine GvHD $> 1^\circ$ und keine Infekte vorlagen	Verbessertes Überleben von Patienten, die DLI bekamen, im Vergleich zu case-matched Kontrollen	(12,20)
AML/ALL (N=89)	Matched-pair Analyse der EBMT ALWP; prophylaktische DLI bei Patienten mit intermediärem und hohem Risiko	Überlebensvorteil für high-risk AML gezeigt, kein sicherer Benefit für intermediäres Risiko	(21)

Die Wirksamkeit von präemptiven DLI für AML/MDS Patienten nach allo-HSZT wurde in mehreren nichtrandomisierten, prospektiven und retrospektiven Studien berichtet (16), von denen einige repräsentativ in Tabelle 3 aufgeführt sind.

Tabelle 3: Präemptive DLI bei AML und MDS

Erkrankung (Patientenzahl)	Strategie	Fazit	Ref.
AML/MDS (N=101)	Präemptive Chemotherapie und DLI nach allo-HSZT, wenn MRD positiv	Krankheitsfreies Überleben nach 3J: 51.7%	(22)
AML, ALL oder MDS (N=814)	Behandlung mit DLI bei MRD Positivität und wenn keine GVHD vorlag (49); wenn kein DLI-Donor dann IL-2 (23)	3-J-OS: DLI: 58%, IL-2: 28%	(24)
AML, pädiatrische Patienten mit gemischtem Chimärismus (n=20)	Stopp Immunsuppression (n=13), präemptive DLI (n=8)	Anhaltende CR mit DLI 50% (4/8) vs. ohne DLI 15,4% (2/12)	(7)

Schließlich konnte in verschiedenen Studien ein Ansprechen von AML/MDS Rezidiven auf therapeutische DLI Gaben beschrieben werden. In einer retrospektiven multizentrischen Studie zeigte sich ein gleiches 5-Jahres Überleben bei therapeutischer DLI (15%) und bei zweiter allogener SZT (19%) (25). Einige retrospektive Studien und eine prospektive Studie zur therapeutischen Anwendung von DLIs bei AML/MDS sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Therapeutische DLI bei AML/MDS

Erkrankung (Patientenzahl)	Strategie	Fazit	Ref.
AML (n=263)	Therapie des AML-Rezidivs nach RIC mit verschiedenen Strategien	DLI oder zweite allo-HSZT nach vorheriger Kontrolle durch Chemotherapie als einzige Strategie mit Langzeitüberleben	(26)
AML/MDS (n=57)	Cytarabin-basierte Chemotherapie gefolgt von G-CSF geprimten DLI	GVHD bei 56% 2 Jahres OS: 19% 1-J-OS von 51% bei Patienten mit erreichter CR	(27)
Pädiatrische Pat. AML (n= 123) ALL (n=157), biphänotypische AL (n=8)	Behandlung mit DLI oder Chemotherapie oder Best supportive care (BSC) bei Rezidiv	DLI oder 2. allo-HSZT sind besser als Chemotherapie allein oder BSC	(28)
AML (N=418)	DLI (N=281) vs. 2. allo-HSZT (N=137)	DLI und zweite allo-HSZT gleichwertig 2-J-OS: 25% vs. 26%, 5-J-OS: 15% vs. 19%	(25)

12.3.2.1.2 Demethylierende Substanzen

12.3.2.1.2.1 Präemptiv

In einer prospektiven Phase II Studie konnte gezeigt werden, dass bei Abfall des CD34-Spenderchrimärismus bzw. bei einem Anstieg der molekularen Erkrankungslast die präemptive Gabe von 5-Azacytidin eine erneute molekulare Remission, bzw. ein Wiederansteigen des CD34-Spenderchrimärismus induzieren kann.

Diese Vorgehensweise eignet sich für Patienten mit gut quantifizierbaren MRD-Parametern (z. B. CD34+-AML/MDS bzw. NPM-1 Mutation) und kann mit DLI kombiniert werden (29).

12.3.2.1.2.2 Therapeutisch

Das Rationale der Kombination therapeutischer DLI mit demethylierenden Substanzen beruht auf der demonstrierten Induktion der Expression von Neoantigenen auf malignen Zellen durch Azacytidin und Decitabine. Die Wirksamkeit der Kombination von Azacytidine und DLI wurde in mehreren unabhängigen Analysen gezeigt u. a. einer Phase I Studie (30) und in mehreren retrospektiven multizentrischen Analysen (31). Durch diese Therapie können langanhaltende Remissionen induziert werden. Die retrospektive Analyse der German Cooperative Transplant Study Group berichtete eine Gesamtansprechrate von 33% dabei 27% CR- und 6% PR-Rate. Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren lag bei 29% (32). Es ist allerdings unklar, bei welchen Patienten im Falle einer Remission zur langfristigen Krankheitskontrolle eine konsolidierende zweite allo-HSZT durchgeführt werden sollte. Patienten mit einem MDS-Rezidiv nach allo-HSZT sprechen in der Regel besser auf eine Therapie mit Azacytidine und DLI an als Patienten mit AML. Gleiches gilt für die Therapie des molekularen Rezidivs im Vergleich zum hämatologischen Rezidiv.

Eine erste retrospektive Studie weist auf eine Wirksamkeit und tolerable Toxizität der Kombination von Azacytidine und Venetoclax bei manifestem Rezidiv hin (33). Eine generelle Therapieempfehlung für Patienten mit Rezidiv nach allo-HSZT ist auf Basis der bisherigen Daten jedoch nicht möglich.

12.3.2.1.3 Lenalidomid und Panobinostat als Immunmodulatoren

Für Lenalidomid wurde in Fallberichten beschrieben, dass es zur immunologischen Elimination von Leukämiezellen nach allo-HSZT führen kann (34). In einer multizentrischen Phase 1 Studie (N=29) wurde für eine sequentielle Applikation von Azacytidin (Tag 1 - 7) und Lenalidomid (Tag 10 – 30) eine gute Verträglichkeit und ein klinisches Ansprechen von 47% berichtet (35).

Als Erhaltungstherapie nach allo-HSZT führte die Gabe von Lenalidomid bei Patienten mit AML und MDS in Remission zu einer hohen Rate an schwerer GvHD (36). Insgesamt stellt der Einsatz von Lenalidomid bei Patienten mit AML und MDS einen bisher experimentellen Ansatz dar.

Eine weitere Option könnte in Zukunft die Erhaltungstherapie mit dem Deacetylase-Inhibitor Panobinostat darstellen. In einer Phase I/II Studie wurde hiermit bei Patienten mit Hochrisiko MDS/AML in CR nach allo-HSZT ein 2-Jahres Überleben von 81% und ein Rezidiv-freies Überleben von 75% berichtet (37).

12.3.2.1.4 Zweite allo-HSZT

Eine retrospektive Studie bei 179 Patienten mit AML, die eine zweite allo-HSZT erhalten hatten, zeigte ein 2-Jahres-Gesamtüberleben von etwa 25% (38). Die besten Ergebnisse wurden bei Patienten erzielt, die ein Rezidiv später als 6 Monate nach erster allo-HSZT erlitten und die vor zweiter allo-HSZT eine CR erreicht hatten. Es ist bisher nicht geklärt, ob ein Spenderwechsel zu einem Überlebensvorteil führt; es gibt jedoch keine Hinweise, dass er zu einem Nachteil führt (38). In dieser Analyse wurden Patienten berücksichtigt, die im Zeitraum vor 2010 eine zweite allo-HSZT erhielten. Angesichts der verbesserten Optionen insbesondere zur Remissionsinduktion vor zweiter allo-HSZT und zur Supportiv-Therapie lassen sich aktuelle und zukünftige Therapieentscheidungen hiervon nur bedingt ableiten. Eine intensitäts-reduzierte Konditionierung für die zweite allo-HSZT zeigte eine TRM von 31%, bei einem 3-Jahres OS von 18% (39). Die Entscheidung für oder gegen eine solche Maßnahme ist immer im Einzelfall zu treffen. In Einzelfällen wurden auch bereits Dritt- oder Viert-Transplantationen erfolgreich durchgeführt (23).

12.3.2.1.5 TKI bei FLT3-ITD AML

Für den Einsatz von FLT3-ITD-spezifischen TKI in der Erhaltungstherapie nach allo-HSZT existiert zunehmend gesicherte Evidenz.

Ergebnisse der Placebo-kontrollierten, randomisierten Phase II SORMAIN Studie für den spezifischen Einsatz von Sorafenib als Erhaltungstherapie bei Patienten mit FLT3-ITD positiver AML nach allo-HSZT zeigen einen signifikanten OS und PFS Vorteil für die Sorafenib-Gruppe (40). Eine Rationale für den Einsatz von Sorafenib ergibt sich aus präklinischen Daten, die zeigen, dass Sorafenib in FLT3-ITD mutierten AML Zellen die Produktion von IL-15 verursacht und damit zum GvL-Effekt beiträgt (41).

Midostaurin ist für die Erhaltungstherapie generell zugelassen und aktuelle Arbeiten belegen seine Wirksamkeit auch bei Patienten mit erfolgter allo-HSZT (42).

Patienten, die aufgrund einer refraktären oder rezidierten FLT3-ITD-positiven AML nach allo-HSZT eine Therapie mit Sorafenib erhielten, zeigten im Rahmen retrospektiver Fallserien teilweise ein Ansprechen inklusive dem Erreichen anhaltender kompletter Remissionen (43). Bei einigen Patienten wurden zusätzlich DLI oder Azacytidin verabreicht (44).

12.3.2.1.6 CTLA4 / PD1 / PD-L1 Inhibition

Die Ergebnisse von mehreren kleinen, prospektiven und retrospektiven Studien weisen auf eine Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren bei Rezidiv einer AML nach allo-HSZT hin (45-47). Jedoch scheint deren Einsatz generell mit einem erhöhten GvHD-Risiko verbunden (48).

12.3.2.1.7 Andere zielgerichtete Therapien und konventionelle Chemotherapie

Die vorliegenden Daten zeigen eine Effektivität spezifischer Therapien mit Enasidenib bei IDH2-Mutation (49) bzw. von Ivosidenib bei Vorliegen einer IDH1-Mutation (50) auch bei Rezidiv nach allo-HSZT. Zur Remissionsinduktion stehen die etablierten Chemotherapieprotokolle zur Verfügung (s. „Onkopedia – Akute Myeloische Leukämie“).

12.3.2.1.8 Spezifisches Vorgehen bei Kindern und Jugendlichen

Ausgehend von den aktuellen Indikationskriterien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) werden jährlich in Deutschland an 25 Transplantationszentren knapp 40 an AML erkrankte Kinder und Jugendliche mit einer allo-HSZT behandelt. Davon erleiden ca. 9 Patienten pro Jahr ein Rezidiv. Diese außerordentlich kleine Fallzahl, die biologische Heterogenität der Erkrankung und die Dezentralisierung der Behandlungszentren erschweren den Umgang mit dieser Situation erheblich. Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Analyse von 333 an AML erkrankten Kindern zeigte, dass diese Patienten bisher ohne eine zweite allo-HSZT kaum eine Überlebenschance hatten (4 Jahres OS 3% ohne versus 31% mit zweiter allo-HSZT). Nur etwa 1/3 dieser Kinder wurde jedoch einer zweiten allo-HSZT zugeführt, obwohl der Großteil (90%) dieser Kinder sich zum Zeitpunkt des Rezidivs in einem ausgezeichneten Allgemeinzustand befand. Für die Hälfte der Kinder, die keine zweite allo-HSZT erhielten, war eine unzureichende Leukämiekontrolle der Grund. Für die andere Hälfte gab es keine harten Daten dafür, warum keine weitere allo-HSZT durchgeführt wurde. Die behandlungsassoziierte Mortalität der zweiten allo-HSZT war für Kinder und Jugendliche mit 22% erheblich (51). Die gemeinsame Herausforderung wird bei diesen Kindern in Zukunft darin bestehen, mit wenig Toxizität eine erneute tiefe molekulare Remission zu erreichen, die es dann erlaubt, eine zweite allo-HSZT durchzuführen. Einzelne biologische Subgruppen könnten von gerichteten modernen Therapieansätzen profitieren.

12.3.2.2 Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der ALL finden sich in „Onkopedia – Akute Lymphatische Leukämie“.

Bei Rezidiv einer ALL nach allogener HSZT besteht eine schlechte Prognose mit einem medianen Überleben von knapp 6 Monaten (52,53). Das Risiko eines Rezidivs nach allo-HSZT ist bei MRD-Positivität vor und nach HSZT deutlicher erhöht (54,55). Vorallo-HSZT mögliche, bisherteilweise jedoch noch nicht zugelassene bzw. nur in Studien verfügbare Strategien zur Reduktion des Rezidivrisikos bestehen in der Verbesserung der Remission vor HSZT z.B. durch Einsatz bispezifischer Antikörper (56) oder durch Therapie mit CAR-T-Zellen (57).

12.3.2.2.1 DLI

Für die ALL gilt ein GvL-Effekt als gesichert; dieser ist jedoch weniger effektiv als bei anderen Erkrankungen (18). Eine Reduktion und das Beenden der Immunsuppression kann bei Patienten mit positiver MRD und / oder gemischtem, insbesondere linienspezifischem Chimärismus ein Rezidiv verhindern und langfristige komplette Remissionen erreichen (7,58).

Bei pädiatrischen und adulten Patienten konnte in prospektiven und retrospektiven Registerdaten sowie in Fallserien gezeigt werden, dass sich durch präemptive DLI bei molekularem Rezidiv Remissionen erreichen lassen, siehe Tabelle 5. Daher sind präemptive DLI in Abhängigkeit des MRD-Verlaufes und des Chimärismus eine Standardtherapie gemäß den Empfehlungen der GMALL-Studiengruppe sowie der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft Stammzelltransplantation und Zelltherapie (PASZT).

Der therapeutische Einsatz von DLI in Kombination mit Chemotherapie bei manifestem Rezidiv nach al-

lo-HSZT resultiert in Fallserien nur in einem geringen 2-Jahres-Überleben von 5% bis 13% (59). Vielversprechend scheint der prophylaktische Einsatz, siehe Tabelle 5. Hier liegen erste Fallserien bei Patienten mit erwartet hohem Rezidivrisiko (residuelle Erkrankung oder MRD-Positivität vor HSZT) vor (7,60).

Tabelle 5: Ausgewählte Studien zu präemptiven und prophylaktischen DLI bei ALL

Erkrankung (Patientenzahl)	Strategie	Fazit	Ref.
ALL adult (N= 38)	DLI in eskalierter Dosis, präemptiv: n=2 bei positiver MRD, n=16 bei gemischtem Chimärismus; prophylaktisch: n=13	LFS > 1 Jahr: bei positiver MRD: 100% bei gemischtem Chimärismus: 62,5% prophylaktisch: 61%	(60)
ALL adult (N=85)	DLI präemptiv bei gemischtem Chi- märismus (N=13) oder prophylaktisch (N=13)	OS 70% (vs. 37% bei Pat. ohne DLI) bei DLI-behandelten Pat.: 12% aGvHD III-IV, 50% ex- tensive cGvHD, 11% TRM	(61)

Ein in Fallserien berichteter Ansatz besteht in der Kombination des spezifischen Antikörpers Blinatumomab mit DLI (62).

In einer retrospektiven Serie rezidivierter Patienten (n=108) war das mediane Überleben nach DLI (+/- Chemotherapie) 9.8 Monate, 22% der Patienten waren nach 4 Jahren noch am Leben (63).

2. TKI bei BCR-ABL-positiver ALL

Nach allo-HSZT kann bei Philadelphia-Chromosom-positiver ALL durch fortgesetzte, prophylaktische Gabe von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) das Rezidivrisiko gesenkt werden (64). Eine präemptive Gabe von TKI bei anhaltender oder erneuter MRD-Positivität nach allo-HSZT wird empfohlen (65). Jedoch wird die Datenlage teilweise widersprüchlich eingeschätzt (66) und die Prognose solcher Patienten bleibt gegenüber MRD-negativen Patienten in randomisierten prospektiven Studien und retrospektiven Studien schlechter (64). In einer Konsensus-Veröffentlichung zur Anwendung von TKI bei BCR-ABL-positiver ALL nach allo-HSZT der EBMT (67) werden Empfehlungen zur Wahl des TKIs, zum Zeitpunkt der Gabe und zur Dosierungen gegeben, siehe auch „Onkopedia – Akute Lymphatische Leukämie“.

12.3.2.2.2 Zweite allogene SZT

In Fallserien wird für ausgesuchte Patienten mit nach erster allo-HSZT rezidivierter ALL ein 2-Jahres-Überleben von 20 bis 40% nach zweiter allo-HSZT berichtet. Insbesondere Patienten mit einem erkrankungsfreien Intervall von > 1 Jahr nach erster allo-HSZT scheinen von einer zweiten allo-HSZT zu profitieren (68,69). Möglicherweise kann der Einsatz neuer Substanzen zum Erreichen einer Remission vor zweiter allo-HSZT deren Ergebnisse verbessern (69).

12.3.2.2.3 Spezifische Antikörper

In einer multizentrischen randomisierten Phase III-Studie zum Einsatz des bispezifischen Anti-CD3/CD19-Antikörpers Blinatumomab wurden auch Patienten mit Rezidiv nach allo-HSZT eingeschlossen. Die Remissionsrate (CR/CRi) lag bei 44% in der mit Blinatumomab behandelten Gruppe versus 25% bei mit konventioneller Chemotherapie behandelten Patienten. Es wurde kein erhöhtes GvHD-Risiko beobachtet, jedoch sollte berücksichtigt werden, dass der Einsatz in einer definierten Patientengruppe erfolgte, u. a. Rezidiv > 3 Monate nach allo-HSZT, keine GvHD, kein ZNS-Befall (70).

In einer randomisierten Studie zum Einsatz des Anti-CD22-Chemoimmunkonjugates Inotuzumab ozogamicin lag der Anteil von Patienten mit Rezidiv nach allo-HSZT im Prüfarm bei 16%. Bei Behandlung mit Inotuzumab war die Remissionsrate signifikant höher (77%) im Vergleich zur konventionellen Therapie (27%) (71).

Mit vorliegender Zulassung stellen diese beiden Antikörper eine Standardtherapie bei Patienten mit ALL-Rezidiv nach allo-HSZT dar. Ein Vergleich beider Antikörper ist in Hinblick auf die konkrete Therapieauswahl

kaum möglich. Maßgeblich sollten hier klinische Faktoren wie Komorbiditäten (z.B. neurologische Erkrankungen, Lebererkrankungen) VOD-Risiko oder ALL-Manifestation (hohe „Leukämiebelastung“, ZNS-Manifestation) sein. Blinatumomab ist auch für Patienten mit MRD-Persistenz oder Rezidiv auf MRD-Niveau zugelassen (72). Auch wenn Studiendaten hierzu noch fehlen, ist anzunehmen, dass das im Zulassungstext genannte MRD-Niveau von mindestens 0,1% insbesondere nach allogener SZT zu hoch ist und ein früherer Einsatz sinnvoll erscheint.

12.3.2.2.4 CAR-T Zellen

Durch den Einsatz von T-Zellen mit Anti-CD19-chimärem-Antigenrezeptor (CAR-T-Zellen) kann bei Patienten mit ALL-Rezidiv auch nach allo-HSZT eine Remission inklusive MRD-Negativität erzielt werden (73). Tisagenlecleucel ist für die Therapie von Patienten bis zum Alter von 25 Jahren mit rezidivierender ALL und damit auch bei Rezidiv nach allo-HSZT zugelassen. Außerhalb dieser Zulassung ist eine CAR-T-Zelltherapie nur im Rahmen von Studien verfügbar. Das Risiko einer GvHD bei CAR-T-Zelltherapie nach allo-HSZT ist als gering einzuschätzen. Jedoch sollten die EBMT-Empfehlungen zum Zeitpunkt des Einsatzes von CAR-T-Zellen beachtet werden; insbesondere sollte keine aktive GvHD bestehen und die systemische Immunsuppression beendet sein (74). Ebenfalls sollten vorab mögliche Therapiesequenzen evaluiert werden, denn aktuelle Daten deuten u. a. auf eine geringere Wirksamkeit von CAR-T-Zellen nach vorherigem Einsatz von Blinatumomab hin (75).

12.3.2.2.5 Spezifisches Vorgehen bei Kindern und Jugendlichen

Kinder- und Jugendliche mit ALL, die nach allo-HSZT ein Rezidiv erleiden, haben nach aktuellen Daten aus Registeranalysen und Fallserien mit einer Ereignis-freien Überlebensrate von 10 – 25% eine schlechte Prognose. Daher ist vordringlich, durch eine Optimierung der Leukämiekontrolle vor allo-HSZT sowie eine möglichst frühzeitige Erkennung und Behandlung drohender Rezidive nach allo-HSZT ein manifestes Rezidiv zu verhindern. Wie an anderer Stelle dieser Leitlinie dargestellt (s. 3.1 bis 3.3 und 4.2.1; (76)) sollte ein engmaschiges Monitoring von Chimärismus und MRD erfolgen. Bei gemischtem Chimärismus oder positiver MRD kann durch eine Reduktion der Immunsuppression und ggf. DLI bei einem Teil der Patienten eine langfristige molekulare Remission induziert werden (77). Bei manifestem Rezidiv besteht bei einer Zeitdauer von > 6 – 12 Monaten zwischen allo-HSZT und Rezidiv eine bessere Prognose (78). Es wurde weiterhin gezeigt, dass Kinder und Jugendliche mit ALL-Rezidiv nach allo-HSZT nur dann eine realistische Aussicht auf ein langfristiges Überleben haben, wenn eine erneute Remission induziert werden kann und eine konsolidierende zweite allo-HSZT angeschlossen wird. Für so behandelbare Patienten lässt sich ein Ereignis-freies Überleben von 40 bis 60 % erreichen (78,79).

Basierend auf der aktuellen Datenlage ergeben sich folgende Empfehlungen: Bei Rezidiv > 6 Monate nach erster allo-HSZT und ausreichendem klinischen Zustand ist eine Remissionsinduktion anzustreben. Die Auswahl des Induktionsregimes sollte unter Berücksichtigung der bisherigen Therapien inkl. vorbestehender Toxizitäten erfolgen und kann z. B. Regime wie Dauno-FIA, Clofarabin / Etoposid / Cyclophosphamid, Nelarabin bei T-ALL, Etoposid / Amsacrine oder eine Bortezomib-basierte Chemotherapie umfassen. Alternativ können Immun- und Zelltherapien wie z. B. Blinatumomab (80), Inotuzumab (81) oder CAR-T-Zellen (82) und Immun-Checkpoint-Inhibitoren zur Anwendung kommen, insbesondere dann, wenn Kontraindikationen für eine Chemotherapie oder eine bekannte Refraktärität vorliegen.

Auch bei Patienten mit frühem Rezidiv <6 Monate nach erster allo-HSZT kann ggf. in gemeinsamer Evaluation durch Familie und Behandlungsteam eine kurativ intendierte Therapie als sinnvoll eingeschätzt werden. In dieser Situation sind die o. g. immunologischen bzw. zelltherapeutischen Therapieverfahren vielversprechender.

Bei Erreichen einer Remission sollte in jedem Fall eine zweite allo-HSZT durchgeführt werden, sofern Patienten nicht mit persistierenden CAR-T-Zelltherapeutika behandelt wurden. Aufgrund der unzureichenden Datenlage bleibt offen, ob für eine zweite allo-HSZT ein Spenderwechsel und ein erneut myeloablatives Konditionierungsregime mit zur ersten allo-HSZT alternativer Substanzwahl oder aber eine RIC ergänzt durch eine nachfolgende Immuntherapie optimal ist. Bezüglich des letztgenannten Ansatzes sind vielversprechende Daten mit haploidentischen HSZT nach RIC publiziert worden (78).

Mittlerweile ist das CAR-T-Zelltherapeutikum Tisagenlecleucel zur Behandlung von Patienten unter 25 Jahren mit CD19 positiver B-Vorläufer ALL zugelassen. Diese Therapie kann eine zweite allo-HSZT bei einigen Patienten ersetzen. Der langfristige Nutzen dieser Therapie im Vergleich zu einer zweiten allo-HSZT kann noch nicht abschließend beantwortet werden.

Bei Kontraindikationen bzw. fehlender Verfügbarkeit dieser Optionen wurden mit der Kombination aus niedrig-dosierter metronomischer konventioneller Chemotherapie und DLI längerfristige Remissionen berichtet (78).

Jüngst publizierte Daten zeigen, dass bei der Mehrzahl der Kinder mit ALL-Rezidiv nach allo-HSZT via whole exome sequencing genetische Veränderungen identifizierbar sind, die prinzipiell einer gezielten Therapie zugänglich sind. Da diese gegenüber anderen Optionen häufig nicht überlappende Toxizitätsprofile aufweisen, sollte deren Einsatz im individuellen Fall geprüft werden (83).

Wenn möglich, sollte die Behandlung stets innerhalb klinischer Studien erfolgen. Bei fehlender Realisierbarkeit einer Studienbehandlung sollte in individueller Nutzen-Risiko-Abwägung ggf. über einen „off-label use“ der o. g. Verfahren entschieden werden.

12.3.2.3 Chronische Myeloische Leukämie

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der Chronischen Myeloischen Leukämie finden sich in „Onkopedia – Chronische Myeloische Leukämie“.

Die chronische myeloische Leukämie war die erste Erkrankung, für die der kurative Effekt einer DLI überhaupt gezeigt werden konnte (84). In der Behandlung des CML Rezidivs nach allo-HSZT spielen vor allem TKIs und hiernach DLI eine Rolle.

12.3.2.3.1 TKI bei BCR-ABL-positiver CML

Im Rezidiv nach allo-HSZT sind Imatinib oder andere TKIs wie Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib entsprechend ihres jeweiligen Zulassungsstatus auch im Rezidiv nach allo-HSZT in Abhängigkeit vom Mutationspektrum und Resistenzstatus vor Transplantation einzusetzen. Einige Studien weisen auch auf die Wirksamkeit von TKI Erhaltungstherapie nach allo-HSZT hin (85).

12.3.2.3.2 DLI

Die Gabe von DLI ist bei Persistenz von BCR-ABL MRD unter TKI Therapie nach allo-HSZT indiziert und kann parallel zur TKI Therapie durchgeführt werden. Für eine Kombination von allo-HSZT und präemptiven DLI wurde ein 5-Jahres Leukämie-freies Überleben und Gesamtüberleben von 78.9% und 84.2%, respektive berichtet (86).

In einer frühen retrospektiven Analyse zur Behandlung des CML-Rezidivs nach allo-HSZT zeigte sich, dass 73% der Patienten eine CR nach DLI erreichten (84). Patienten, die eine GVHD entwickelten, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit anzusprechen. Tabelle 6 zeigt ausgewählte Erfahrungen der Behandlung des CML-Rezidivs mit DLI und TKI. Bei gutem Ansprechen des Rezidivs auf TKI allein scheint eine zusätzliche Gabe von DLI keinen weiteren Vorteil zu bringen (87).

Tabelle 6: Therapeutische DLI oder TKI bei BCR-ABL-positiver CML

Erkrankung (Patientenzahl)	Strategie	Fazit	Ref.
CML (n = 500)	DLI bei CML Rezidiv: 16% molekular 30% zytogenetisch, 54% hämatologisch	Rezidiv- und GVHD-freies Überleben 5 und 10 Jahre nach DLI 29% und 27%	(88)
CML (n = 384)	DLI bei CML Rezidiv	Stammzellquelle (KM oder PBSZ) ohne Einfluss auf Ansprechen auf DLI	(89)
CML (N=215)	TKI allein (N=128) oder TKI plus DLI (N=48) oder DLI ohne TKI (N=39)	DLI allein mit schlechterem OS als TKI plus DLI; keine Verbesserung OS durch DLI gegenüber TKI allein	(87)

12.3.2.3.3 Interferon-α

IFN-α hatte in der Vor-TKI-Ära auch im Rezidiv nach allo-HSZT einen hohen Stellenwert (90). Im Einzelfall

kann daher IFN- α unter Berücksichtigung des erhöhten GVHD Risikos in einer Dosierung von 1 bis 3 Millionen Einheiten/m² pro Tag weiterhin zur Rezidivtherapie nach allo-HSZT eingesetzt werden.

12.3.2.4 Myeloproliferative Neoplasien

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der Myeloproliferativen Neoplasien finden sich in „Onkopedia – Myeloproliferative Neoplasien“.

In der größten Studie zur allo-HSZT bei fortgeschrittenen MPN (sekundäre Myelofibrose / AML), einer retrospektiven Analyse von 250 Patienten der EBMT, wurde ein Rezidivrisiko nach allo-HSZT von 35% berichtet (91).

Für Patienten mit MPN-Rezidiv nach allo-HSZT wurden erfolgreich DLI verabreicht. In einer retrospektiven Analyse von 30 Patienten, die DLI aufgrund eines Rezidivs erhielten, zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten ein 2-Jahres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben von 70% und 67%, respektive (92).

12.3.2.5 Chronische Lymphatische Leukämie

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der Chronischen Lymphatischen Leukämie finden sich in „Onkopedia – Chronische Lymphatische Leukämie“.

Wie bei anderen reifzelligen B-Zell-Neoplasien besteht auch bei der CLL das zentrale therapeutische Prinzip der allo-HSZT im GVL-Effekt. Dieser setzt in der Regel erst mit Reduktion der systemischen Immunsuppression einige Monate nach der Transplantation ein. Daher bedarf die unmittelbar nach allo-HSZT persistierende minimale oder auch klinische manifeste Resterkrankung keiner spezifischen Intervention, solange keine eindeutige Progression besteht. Mit einer vollständigen MRD-Clearance im Rahmen des Ausschleichens der systemischen Immunsuppression ist bei etwa 30-40% der Patienten zu rechnen. Diese Patienten haben auch auf lange Sicht (>10 Jahre) ein sehr geringes Rezidivrisiko von < 15% (93).

Bereits in der Prä-Ibrutinib-Ära war die Prognose von Patienten mit klinischem CLL-Rezidiv nach allo-HSZT mit einem medianen Überleben von mehr als 2 Jahren relativ günstig und nicht schlechter als das von nicht-transplantierten Patienten mit Hochrisiko-CLL. Dagegen ist das Überleben bei Rezidiv mit Richter-Transformation nach allo-HSZT deutlich schlechter (94).

12.3.2.5.1 DLI

Nach Absetzen der Immunsuppression persistierende oder ansteigende MRD-Werte sprechen nur selten auf präemptive DLI an und sind beim überwiegenden Anteil der Patienten von einem klinischen Rezidiv gefolgt. Bei klinischem Rezidiv zeigen DLI eine Wirksamkeit vor allem bei Patienten mit Alemtuzumab-basierter T-Zelldepletion im Rahmen der Konditionierung der allo-HSZT(95); im Einzelfall können sie aber auch, ggf. in Kombination mit Rituximab nach Nicht-T-Zell-depletierender Konditionierung wirksam sein (96).

12.3.2.5.2 Chemotherapie und zielgerichtete Therapien

Mit der Einführung von Kinase- (Idelalisib, Ibrutinib) und bcl-2-Inhibitoren (Venetoclax) haben sich die Behandlungsmöglichkeiten auch bei Patienten mit Rezidiv nach allo-HSZT deutlich verbessert. Die publizierten Erfahrungen beschränken sich bislang im Wesentlichen auf Ibrutinib, durch dessen Einsatz in dieser Situation ein Gesamtansprechen von ca. 85% und ein 2-Jahresüberleben von >70% erreicht wird (97,98). Dabei ist eine MRD-Clearance mit oder ohne DLI möglich, gelingt allerdings nur bei einem kleineren Teil der Patienten. Obwohl nur wenige publizierte Daten vorliegen, scheint die Kombination von Venetoclax mit einem CD20-Antikörper wegen der guten Verträglichkeit und Wirksamkeit mit gegenüber Ibrutinib wesentlich besserer MRD-Tiefe auch nach allo-HSZT eine sehr vielversprechende Option (99).

12.3.2.6 Hodgkin-Lymphom

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Hodgkin-Lymphoms finden sich in „Onkopedia – Hodgkin Lymphom“.

Wie für andere Lymphome auch, weisen die Ergebnisse bei T-Zell-Depletion darauf hin, dass auch das Hodgkin-Lymphom (HL) zu den GvL-sensitiven Neoplasien zählt (100). Allerdings besteht insbesondere nach RIC ein relativ hohes Rezidivrisiko nach allo-HSZT, welches auch Spätrezidive einschließt (101).

Fallserien deuten darauf hin, dass sowohl immunmodulatorische Interventionen (Reduktion der Immunsuppression, DLI) auch nach allo-HSZT ohne T-Zell-Depletion als auch Rezidivchemotherapien wirksam sind. Daher konnten bereits vor der Ära zielgerichteter Substanzen für ausgewählte Patienten mit HL-Rezidiv nach allo-HSZT vergleichsweise gute mediane Überlebenszeiten von über 2 Jahren erzielt werden (102). In jüngerer Zeit wurden bei HL-Rezidiv nach allo-HSZT erfolgreich der anti-CD30 Antikörper Brentuximab vedotin (BV) (103) und anti-PD1-Antikörper (104) angewendet. Während BV hinsichtlich einer möglichen GVHD-Induktion unbedenklich zu sein scheint, ist bei Gabe von anti-PD1-Antikörpern nach allo-HSZT das erhöhte Risiko für eine GvHD zu beachten (48). Aufgrund dieses spezifischen Risikos ist BV in der post-allo-HSZT-Situation dem Einsatz von Anti-PD1-Antikörpern vorzuziehen, wobei die jeweilige Wirksamkeit vor der Transplantation bei der Auswahl berücksichtigt werden sollte. Die erfolgreiche Kombination von BV mit DLI wurde berichtet (103,105).

12.3.2.7 Non-Hodgkin Lymphome

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der Non-Hodgkin Lymphome finden sich in den entitätsbezogenen „Onkopedia Leitlinien“.

12.3.2.7.1 Zweite allo-HSZT bei NHL

Zum Effekt einer zweiten allo-HSZT bei Rezidiv eines NHL nach erster allo-HSZT liegt bisher lediglich eine Registerstudie vor. Bei etwa einem Fünftel der untersuchten Patienten ließ sich durch eine erneute allo-HSZT eine langfristige Krankheitsfreiheit erreichen. Als prognostisch günstig erwies sich dabei ein längeres Intervall zwischen erster und zweiter allo-HSZT sowie eine chemosensitive Erkrankung. Langzeitremissionen wurden im Wesentlichen bei Patienten mit FL und PTCL erreicht, während Patienten mit MCL und DLBCL ein schlechteres Ergebnis hatten (106).

12.3.2.7.2 CAR-T-Zellen bei NHL

Die Erfahrungen mit der Anwendung von CAR-T-Zellen zur Behandlung von Lymphomrezidiven nach alloHSZT sind noch sehr begrenzt. Präliminäre Daten deuten aber darauf hin, dass CD19-gerichtete CAR-T-Zelltherapien beim NHL auch nach vorausgegangener alloHSZT wirksam sein können und nicht mit einem substanziellen GVHD-Risiko verbunden zu sein scheinen (107,108).

Die Prognose von Rezidiven oder persistierender Erkrankung nach allo-HSZT hängt stark von der zugrundeliegenden Entität ab.

12.3.2.7.3 Follikuläres Lymphom

Das Follikuläre Lymphom (FL) weist eine hohe Sensitivität für einen GvL-Effekt auf. Dementsprechend ist die Rezidivinzidenz mit < 20% innerhalb von 5 Jahren nach allo-HSZT vergleichsweise niedrig; spätere Rezidive sind extrem selten (106). Vor diesem Hintergrund sind strukturierte Daten zum Management des Rezidivs nach allo-HSZT nur schwer zu erheben. Immunmodulatorische Interventionen (Reduktion der Immunsuppression, DLI) und FL-typische Standardtherapien (CD20-Antikörper, Chemoimmuntherapien) scheinen allerdings häufig wirksam zu sein, so dass die mediane Überlebensdauer für Rezidive nach allo-HSZT mit länger als 2 Jahre eingeschätzt werden kann (109). In einer bisher nur als Abstract publizierten Registeranalyse konnte bei 20 von 26 Patienten (77%) mit nach alloHSZT rezidiviertem FL allein mit DLI eine CR induziert werden, die in 65% der Fälle anhaltend war (110).

12.3.2.7.4 Mantelzell-Lymphom

Auch beim Mantelzell-Lymphom (MCL) ist der GvL-Effekt durch die beobachteten gegensätzlichen Effekte von T-Zell-Depletion im Rahmen der Konditionierung und chronischer GVHD sowie das weitgehende Fehlen von Spätrezidiven gut belegt(101,111). Jedoch sind Rezidive bei Patienten mit MCL nach allo-HSZT häufiger als beim FL(101) und die Prognose des MCL-Rezidivs nach allo-HSZT schien in der Prä-Ibrutinib-Ära deutlich ungünstiger mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr, wobei die Datenlage äußerst begrenzt ist. Erste Daten lassen vermuten, dass sich mit der Verfügbarkeit von Signalweginhibitoren, speziell Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKi), die Behandlungsmöglichkeiten auch für MCL-Rezidive nach allo-HSZT zumindest bei BTKi-sensitiven oder –naiven Patienten substanziell verbessern (110). Eine weitere, zugelassene Option ist Lenalidomid, wobei das GVHD-Risiko zu beachten ist (s. 6.2.1.3), Die Datenlage zu

DLI ist begrenzt, eine kleine Fallserie deutet aber auf die Wirksamkeit auch beim MCL hin (110).

Mit der Zulassung des CD19-gerichteten CAR-T-Zellkonstrukts Brexucabtagene autoleucel (KTE-X19) zur Therapie des rezidierten MCL ist in Kürze zu rechnen, so dass eine wesentliche Erweiterung des Therapiearsenals für MCL-Rezidive nach alloHSZT resultieren könnte (112).

12.3.2.7.5 Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom

Das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) weist mit 1-Jahres-Rezidivinzidenzen von ca. 30% unter den NHL das höchste Rezidivrisiko nach allo-HSZT auf. Die Rezidivkinetik mit mehr als 90% der Rezidive im ersten Jahr nach allo-HSZT, die geringere Rezidivrate bei Patienten mit ausgeprägter GvHD sowie Langzeitremissionen nach allo-HSZT trotz vorausgegangenem Rezidiv nach autologer HSZT lassen aber darauf schließen, dass auch bei dieser Entität GvL-Effekte wirksam sind (101,113). Bei manifestem DLBCL-Rezidiv nach allo-HSZT sind therapeutische Effekte immunmodulatorischer Interventionen (Reduktion der Immunsuppression, DLI) anekdotisch beschrieben, aber das Überleben ist bei der Mehrzahl der Patienten kurz.

Mit Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel stehen zwei zugelassene CAR-T-Zelltherapien für das refraktäre bzw. mehrfach rezidierte DLBCL zur Verfügung, die auch nach alloHSZT mit kurativer Perspektive eingesetzt werden können (108,114).

12.3.2.7.6 Periphere T-Zell-Lymphome

Rezidivrisiko und -kinetik peripherer T-Zell-Lymphome (PTCL) nach allo-HSZT ähneln dem für DLBCL beschriebenen Muster, so dass auch hier von einem wirksamen GvL-Effekt auszugehen ist (101,115). Dies wird auch durch Berichte erfolgreicher DLI-Anwendung bei PTCL-Rezidiven gestützt (110,115). Dennoch ist die Prognose von PTCL-Rezidiven nach allo-HSZT bisher insgesamt ungünstig. Für CD30-positive PTCL besteht die Möglichkeit der zielgerichteten Therapie mit Brentuximab Vedotin, wobei der Einfluss einer Brentuximab-Exposition vor alloHSZT unklar ist (116).

12.3.2.8 Multiples Myelom

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms finden sich in „Onkopedia – Multiples Myelom“.

12.3.2.8.1 DLI

Ein Graft-versus-Myelom-Effekt gilt als gesichert (117). Der Einsatz präemptiver und therapeutischer DLI ist durch prospektive und retrospektive Studien sowie Fallserien gesichert. Die nach DLI-Gabe - teilweise in Kombination mit zielgerichteter Therapie - beobachtete Verbesserung des Remissionsstatus mit Erreichen molekularer Remissionen deutet daraufhin, dass möglicherweise auch die geplant prophylaktische DLI-Gabe bei ausgewählten Patienten einen Stellenwert hat (118).

Tabelle 7: Ausgewählte Studien zu DLI bei Multiplem Myelom

Erkrankung (Patientenzahl)	Strategie	Fazit	Ref.
MM mit Rezidiv nach allo-HSZT (n=54)	DLI in eskalierten Dosen tlw. nach CTx	52% Remissionen (CR / PR); PFS (median) 19 Monate; aGvHD III-IV 20%, extensive cGvHD 30%; GvHD mit Ansprechen assoziiert	(119)
MM mit residueller Erkrankung/Progress nach allo-HSZT (n=18) inkl. Pat. (n=12) nach vorheriger DLI	DLI in eskalierten Dosen in Kombination mit Thalidomid	50% Remissionen (CR / PR), 2-Jahres PFS 84%, aGvHD II-IV / extensive cGvHD 0%	(120)

MM in kompletter Remission oder residueller Erkrankung ohne Progress oder Rezidiv nach allo-HSZT (n=61)	DLI in eskalierten Dosen tlw. in Kombination mit Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib	77% Ansprechen, 26% molekulare Remission, 8-Jahres PFS 43% und OS 67%; aGVHD II-IV 33%	(118)
---	--	--	-------

Insgesamt ist das Ansprechen auf DLI jedoch limitiert. Ein weiterer Ansatz ist daher die Kombination neuer Substanzen mit DLI, so z. B. Bortezomib oder Thalidomid / Lenalidomid (118). Allerdings muss bei Lenalidomid anhand der Erfahrungen aus der Erhaltungstherapie (s. u.) mit einer erhöhten GvHD-Rate gerechnet werden.

12.3.2.8.2 Zielgerichtete Therapie bei Myelom

In prospektiven und retrospektiven Studien wurde die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (121-123) oder Bortezomib (124) untersucht. Für Lenalidomid wurde eine erhöhte Rate an aGVHD berichtet (121). Ein späterer Beginn (>60 Tage nach allo-HSZT) und eine niedrigere Lenalidomid-Dosis (5 – 15mg) scheint in einer verbesserten Verträglichkeit mit einer geringeren aGVHD-Rate zu resultieren (121). Bei manifestem Rezidiv nach allo-HSZT kann durch eine Therapie mit Lenalidomid oder Bortezomib ein Ansprechen und eine längerfristige Erkrankungskontrolle bei einem Teil der Patienten erzielt werden. Die Antikörper Elotuzumab und vor allem Daratumumab werden zunehmend und mit guter Wirksamkeit nach allo-HSZT eingesetzt. Prinzipiell können Patienten im Rezidiv nach dosisreduzierter Konditionierung auch mit beim Multiplen Myelom mit verfügbaren Zweit- und Drittlinienregimen inkl. neuer Proteasom-inhibitoren z. B. Carfilzomib und Ixazomib, Histon-Deacetylase-Inhibitoren z. B. Panobinostat und unter Einbeziehung von Immuntherapeutika z. B. Daratumumab, behandelt werden.

Literatur

- Pasquini MC, Zhu, X.** Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation. 2015 CIBMTR Summary Slides 2014:<http://www.cibmtr.org>.
- Della Porta MG, Galli, A., Bacigalupo, A., et al.** Clinical Effects of Driver Somatic Mutations on the Outcomes of Patients With Myelodysplastic Syndromes Treated With Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2016.
- Kröger N, Iacobelli, S., Franke, G.N., Platzbecker, U., Uddin, R., Hübel, K., et al.** 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;35:2157-64.
- Bornhäuser M, Kienast, J., Trensche, R., Burchert, A., Hegenbart, U., Stadler, M., et al.** 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* 2012;13:1035-44.
- Hourigan CS, Dillon LW, Gui G, Logan BR, Fei M, Ghannam J, Li Y, Licon A, Alyea EP, Bashey A, Deeg HJ, Devine SM, Fernandez HF, Giralt S, Hamadani M, Howard A, Maziarz RT, Porter DL, Scott BL, Warlick ED, Pasquini MC, Horwitz ME.** Impact of Conditioning Intensity of Allogeneic Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With Genomic Evidence of Residual Disease. *J Clin Oncol* 2020;38:1273-83.
- Craddock C, Nagra, S., Peniket A, Brookes C, Buckley L, Nikolousis E, Duncan N, Tauro S, Yin J, Liakopoulou E, Kottaridis P, Snowden J, Milligan D, Cook G, Tholouli E, Littlewood T, Peggs K, Vyas P, Clark F, Cook M, Mackinnon S, Russell N.** Factors predicting long-term survival after T-cell depleted reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2010;95:989-95.
- Rettinger E, Willasch, A.M., Kreyenberg H, Borkhardt A, Holter W, Kremens B, Strahm B, Woessmann W, Mauz-Koerholz C, Gruhn B, Burdach S, Albert MH, Schlegel PG, Klingebiel T, Bader P.** Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:5681-8.
- Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, Volin L, Ruutu T, Heim DA, Schwerdtfeger R, Kolbe K, Mayer J, Maertens JA, Linkesch W, Holler E, Koza V, Bornhäuser M, Einsele H, Kolb HJ, Bertz H, Egger M, Grishina O, Socié G.** 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* 2009;10(9):855-64.
- Kröger N, Solano, C., Wolschke, C., Bandini, G., Patriarca, F., Pini, M., et al.** Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2016;374:43-53.
- Oran B, Giralt, S., Couriel, D., Hosing, C., Shpall, E.J., de Meis, E., Khouri IF, Qazilbash M, Anderlini P, Kebriaei P, Popat U, Carrasco-Yalan A, Champlin RE, de Lima, M.** Treatment of AML and MDS relapsing after reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2007;21:2540-4.
- Porter DL, Alyea, E.P., Antin, J.H., DeLima, M., Estey E, Falkenburg JH, Hardy N, Kroeger N, Leis J, Levine J, Maloney DG,**

Peggs K, Rowe JM, Wayne AS, Giral S, Bishop MR, van Besien K. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1467-503.

12. Frassoni F, Barrett, A.J., Granena, A., Ernst, P., Garthon, G., Kolb, H.J., et al. Relapse after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukaemia: a survey by the E.B.M.T. of 117 cases. *Br J Haematol* 1988;70:317-20.

13. Arellano ML, Langston, A., Winton, E., Flowers, C.R., Waller, E.K. Treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:116-23.

14. Deol A, Lum, L.G. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. *Cancer Treat Rev* 2010;36:528.

15. Abbi KK, Zhu, J., Ehmann WC, Epner E, Carraher M, Mierski J, Talamo G, Lucas K, Rybka W, Claxton D. G-CSF mobilized vs conventional donor lymphocytes for therapy of relapse or incomplete engraftment after allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:357-62.

16. Tsigiriotis P, Byrne, M., Schmid, C., et al. 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* 2016;51:1431-38.

17. Dholaria B, Savani BN, Labopin M, Luznik L, Ruggeri A, Mielke S, Al Malki MM, Kongtim P, Fuchs E, Huang XJ, Locatelli F, Aversa F, Castagna L, Bacigalupo A, Martelli M, Blaise D, Ben Soussan P, Arnault Y, Handgretinger R, Roy DC, O'Donnell P, Bashey A, Solomon S, Romee R, Lewalle P, Gayoso J, Maschan M, Lazarus HM, Ballen K, Giebel S, Baron F, Ciceri F, Esteve J, Gorin NC, Spyridonidis A, Schmid C, Ciurea SO, 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* 2020;105:47-58.

18. Alyea EP, et al. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1037-69.

19. Duncavage E, Jacoby MA, Chang GS, Miller CA, Edwin N, Shao J, Elliott K, Robinson J, Abel H, Fulton RS, Fronick CC, O'Laughlin M, Heath SE, Brendel K, Saba R, Wartman LD, Christopher MJ, Pusic I, Welch JS, Uy GL, Link DC, DiPersio JF, Westervelt P, Ley TJ, Trinkaus K, Graubert TA, Walter MJ. Mutation Clearance after Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. *N Eng J Med* 2018;379:1028-41.

20. Jedlickova Z, Schmid, C., Koenecke, C., Hertenstein B, Baumann H, Schwerdtfeger R, Tischer J, Kolb HJ, Schleuning M. Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:663-7.

21. 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 NC, 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* 2019;184:782-87.

22. Mo XD, Zhang, X.H., Xu, L.P., Wang Y, Yan CH, Chen H, Chen YH, Han W, Wang FR, Wang JZ, Liu KY, Huang XJ. Salvage chemotherapy followed by granulocyte colony-stimulating factor-primed donor leukocyte infusion with graft-vs.-host disease control for minimal residual disease in acute leukemia/myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prognostic factors and clinical outcomes. *Eur J Haematol* 2016;96:297-308.

23. Takasaki H, Ishii, Y., Yamamoto, W., Tsuchihashi, H., Motomura S, Tomita N, Ishigatsubo Y, Sakai R. Successful treatment with third stem cell transplant from an allogeneic donor for a patient with relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Exp Clin Transplant* 2013;11:199-202.

24. Yan CH, Liu, D.H., Liu, K.Y., et al. Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2012;119:3256.

25. Kharfan-Dabaja MA, Labopin, M., Polge, E., et al. Association of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant vs Donor Lymphocyte Infusion With Overall Survival in Patients With Acute Myeloid Leukemia Relapse. *JAMA Oncol* 2018;doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2091. [Epub ahead of print].

26. Schmid C, Labopin, M., Nagler, A., Niederwieser, D., Castagna L, Tabrizi R, Stadler M, Kuball J, Cornelissen J, Vorlicek J, Socié G, Falda M, Vindeløv L, Ljungman P, Jackson G, Kröger N, Rank A, Polge E, Rocha V, Mohty M; Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012;119:1599-606.

27. Levine JE, Braun, T., Penza, S.L., et al. Prospective trial of chemotherapy and donor leukocyte infusions for relapse of advanced myeloid malignancies after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2002;20:405.

28. Roux C, Tifratene, K., Socié, G., Galambrun C, Bertrand Y, Riolland F, Jubert C, Pochon C, Paillard C, Sirvent A, Nelken B, Vannier JP, Freycon C, Beguin Y, Raus N, Yakoub-Agha I, Mohty M, Dalle JH, Michel G, Pradier C, Peffault de Latour R, Rohrlsch PS. Outcome after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia: a study by the société Francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant* 2017;52:678-82.

29. Platzbecker U, Wermke, M., Radke, J., Oelschlaegel, U., Seltsmann F, Kiani A, Klut IM, Knoth H, Röllig C, Schetelig J, Mohr B, Graehlert X, Ehninger G, Bornhäuser M, Thiede C. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia* 2012;26:381-9.

30. Ghobadi A, Choi, J., Fiala MA, Fletcher T, Liu J, Eissenberg LG, Abboud C, Cashen A, Vij R, Schroeder MA, Pusic I, Stocckerl-Goldstein K, Jacoby M, Uy G, DiPersio J, Westervelt P. Phase I study of azacitidine following donor lymphocyte infusion for relapsed acute myeloid leukemia post allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Res* 2016;49:1-6.

31. Schroeder T, Czibere, A., Platzbecker U, Bug G, Uharek L, Luft T, Giagounidis A, Zohren F, Bruns I, Wolschke C, Rieger K, Fenk R, Germing U, Haas R, Kröger N, Kobbe G. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2013;27:1229-35.
32. Schroeder T, Rachlis, E., Bug, G., Stelljes, M., Klein S, Steckel NK, 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 DW, 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* 2015;21:653-60.
33. Schuler E, Wagner-Drouet, E.M, Ajib, S., et al. Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Venetoclax, Hypomethylating Agents and DLI - a Retrospective Multi Center Study. *Blood* 2019;134:4563 (Abstract).
34. Ford CD, Asch, J., Konopa, K., Petersen, F.B. CR with lenalidomide in del(5)(q13q33) AML relapsing after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:403-4.
35. Craddock C, Slade D, De Santo C, Wheat R, Ferguson P, Hodgkinson A, Brock K, Cavenagh J, Ingram W, Dennis M, Malladi R, Siddique S, Mussai F, Yap C. Combination Lenalidomide and Azacitidine: A Novel Salvage Therapy in Patients Who Relapse After Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia *J Clin Oncol* 2019;37:580-88.
36. Sockel K, Bornhaeuser, M., Mischak-Weissing, E., Trensche, R., Wermke, M., Unzicker, C., Kobbe, G., Finke, J., Germing, U., Mohr, B., Greiner, J., Beelen, D., Thiede, C., Ehninger, G., Platzbecker, U. German MDS and Cooperative Transplant Study Group (GCTSG). Lenalidomide maintenance after allogeneic HSCT seems to trigger acute graft-versus-host disease in patients with high-risk myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia and del(5q): results of the LENAMAINT trial. *Haematologica* 2012;97:e34-5.
37. Bug G, Burchert, A., Wagner, E.M., Kröger, N., Berg, T., Güller, S., et al. Phase I/II study of the deacetylase inhibitor panobinostat after allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk MDS or AML (PANOBEST trial). *Leukemia* 2017;31:2523-25.
38. Christopheit M, Kuss, O., Finke J, Bacher U, Beelen DW, Bornhäuser M, Schwerdtfeger R, Bethge WA, Basara N, Gramatzki M, Tischer J, Kolb HJ, Uharek L, Meyer RG, Bunjes D, Scheid C, Martin H, Niederwieser D, Kröger N, Bertz H, Schrezenmeier H, Schmid C. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. *J Clin Oncol* 2013;31:3259-71.
39. Christopoulos P, Schmoor, C., Waterhouse, M., Marks, R., Wäsch, R., Bertz, H., Finke, J. Reduced-intensity conditioning with fludarabine and thiotepa for second allogeneic transplantation of relapsed patients with AML. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:901-7.
40. Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C, Wollmer E, Wäsch R, Bornhäuser M, Berg T, Lang F, Ehninger G, Serve H, Zeiser R, Wagner EM, Kröger N, Wolschke C, Schleuning M, Götze KS, Schmid C, Crysand M, Ebeling E, Wolf D, Wang Y, Böhm A, Thiede C, Haferlach T, Michel C, Bethge W, Wündisch T, Brandts C, Harnisch S, Wittenberg M, Hoeffkes HG, Rospleszcz S, Burchardt A, Neubauer A, Brugger M, Strauch K, Schade-Brittinger C, Metzelder SK. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol* 2020;10.
41. Mathew NR, Baumgartner, F., Braun, L., David O'Sullivan, Thomas S, Waterhouse M, Müller TA, Hanke K, Taromi S, Apostolova P, Illert AL, Melchinger W, Duquesne S, Schmitt-Graeff A, Osswald L, Yan K-L., Weber A, Tugues S, Spath S, Pfeifer D, Follo M, Claus R, Lübbert M, Rummelt C, Bertz H, Wäsch R, Haag J, Schmidts A, Schultheiss M, Bettinger M, Thimme R, Ullrich E, Tanriver Y, Vuong GL, Arnold R, Hemmati P, Wolf D, Ditschkowski M, Jilg C, Wilhelm K, Leiber C, Gerull S, Halter J, Lengerke C, Pabst T, Schroeder T, Kobbe G, Rösler W, Doostkam S, Meckel S, Stabla K, Metzelder SK, Halbach S, Brummer T, Hu Z, Dengjel J, Hackanson B, Schmid C, Holtick U, Scheid C, Spyridonidis A, Stölzel F, Ordemann F, Müller LP, Sicre-de-Fontbrune F, Ihorst G, Kuball J, Ehler J, Feger D, Wagner EV, Cahn JY, Schnell J, Kuchenbauer F, Bunjes D, Chakraverty R, Richardson S, Gill S, Kröger N, Ayuk F, Vago L, Ciceri F, Müller AM, Kondo T, Teshima T, Klaeger S, Kuster B, Kim D, Weisdorf D, van der Velden W, Dörfel D, Bethge W, Hilgendorf I, Hochhaus A, Andrieux G, Bötties M, Busch H, Magenau J, Reddy P, Labopin M, H. Antin J, Henden AS, Hill GR, Kennedy GA, Bar M, Sarma A, McLornan D, Mufti G, Oran B, Rezvani K, Sha O, Negrin RS, Nagler A, Prinz M, Burchert A, Neubauer A, Beelen D, Mackensen A, von Bubnoff N, Herr W, Becher B, Socié G, Caligiuri MA, Ruggiero E, Bonini C, Häcker G, Duyster J, Finke J, Pearce E, Blazar BR, Zeiser R. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD mutant leukemia cells. *Nature medicine* 2018;24:282-91.
42. Schlenk R, Weber D, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Salwender H, Schroeder T, Kindler T, Lübbert M, Wolf D, Westermann J, Kraemer D, Götze KS, Horst HA, Krauter J, Girschikofsky M, Ringhoffer M, Südhoff T, Held G, Derigs HG, Schroers R, Greil R, Griebhammer M, Lange E, Burchardt A, Martens U, Hertenstein B, Marretta L, Heuser M, Thol F, Gaidzik VI, Herr W, Krzykalla J, Benner A, Döhner K, Ganser A, Paschka P, Döhner H; German-Austrian AML Study Group. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood* 2019;133:840-51.
43. Metzelder SK, Schroeder, T., Finck, A., Scholl, S., Fey, M., Götze, K., et al. High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia* 2012;26:2353-59.
44. Rautenberg C, Nachtkamp, K., Dienst, A., Schmidt PV, Heyn C, Kondakci M, Germing U, Haas R, Kobbe G, Schroeder T. Sorafenib and Azacitidine as salvage therapy for relapse of FLT3-ITD mutated AML after allo-SCT. *Eur J Haematol* 2017;98:348-54.
45. Davids MS, Kim, H.T., Bachireddy P, Costello C, Liguori R, Savell A, Lukez AP, Avigan D, Chen YB, McSweeney P, LeBoeuf NR, Rooney MS, Bowden M, Zhou CW, Granter SR, Hornick JL, Rodig SJ, Hirakawa M, Severgnini M, Hodi FS, Wu CJ, Ho VT, Cutler C, Koreth J, Alyea EP, Antin JH, Armand P, Streicher H, Ball ED, Ritz J, Bashey A, Soiffer RJ. Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med* 2016;375:143-53.
46. Bashey A, Medina, B., Corringham, S., Pasek, M., Carrier, E., Vrooman, L., et al. CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2008;113:1581-88.

47. Albring JC, Inselmann, S., Sauer, T., Schliemann, C., Altvater, B., Kailayangiri, S., Rössig, C., Hartmann, W., Knorrenschild, J.R., Sohlbach, K., Groth, C., Lohoff, M., Neubauer, A., Berdel, W.E., Burchert, A., Stelljes, M. PD-1 checkpoint blockade in patients with relapsed AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;52:317-20.
48. Holderried T, Fraccaroli A, Schumacher M, Heine A, Brossart P, Stelljes M, Klobuch S, Kröger N, Apostolova P, Finke J, Zeiser R, Heinicke T, Bornhäuser M, von Bergwelt-Baildon M, Tischer J, Wolf D. The role of checkpoint blockade after allogeneic stem cell transplantation in diseases other than Hodgkin's Lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:1662-67.
49. Stein E, DiNardo CD, Fathi AT, Pollyea DA, Stone RM, Altman JK, Roboz GJ, Patel MR, Collins R, Flinn IW, Sekeres MA, Stein AS, Kantarjian HM, Levine RL, Vyas P, MacBeth KJ, Tosolini A, VanOostendorp J, Xu Q, Gupta I, Lila T, Risueno A, Yen KE, Wu B, Attar EC, Tallman MS, de Botton S. Molecular remission and response patterns in patients with mutant- IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood* 2019;133:676-87.
50. DiNardo C, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, Swords R, Collins RH, Mannis GN, Pollyea DA, Donnellan W, Fathi AT, Pigneux A, Erba HP, Prince GT, Stein AS, Uy GL, Foran JM, Traer E, Stuart RK, Arellano ML, Slack JL, Sekeres MA, Willekens C, Choe S, Wang H, Zhang V, Yen KE, Kapsalis SM, Yang H, Dai D, Fan B, Goldwasser M, Liu H, Agresta S, Wu B, Attar EC, Tallman MS, Stone RM, Kantarjian HM. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Eng J Med* 2018;378:2386-98.
51. Uden T, Bertaina, A., Abrahamsson J, Ansari M, Balduzzi A, Bourquin JP, Gerhardt C, Bierings M, Hasle H, Lankester A, Mischke K, Moore AS, Nivison-Smith I, Pieczonka A, Peters C, Sedlacek P, Reinhardt D, Stein J, Versluys B, Wachowiak J, Willems L, Zimmermann M, Locatelli F, Sauer MG. . Outcome of children relapsing after first allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective I-BFM analysis of 333 children. *Br J Haematol* 2020;189:745-50.
52. Göckbuget N, Stanze, D., Beck, J., Diedrich, H., Horst, H.A., Hüttmann, A., Kobbe, G., Kreuzer KA, Leimer L, Reichle A, Schaich M, Schwartz S, Serve H, Starck M, Stelljes M, Stuhlmann R, Viardot A, Wendelin K, Freund M, Hoelzer D; German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012;120:2032-41.
53. Spyridonidis A, Labopin, M., Schmid, C., Volin, L., Yakoub-Agha, I., Stadler, M., Milpied, N., Socie G, Browne P, Lenhoff S, Sanz MA, 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* 2012;26:1211-7.
54. Göckbuget N, Kneba, M., Raff, T., Trautmann, H., Bartram CR, Arnold R, Fietkau R, Freund M, Ganser A, Ludwig WD, Maschmeyer G, Rieder H, Schwartz S, Serve H, Thiel E, Brüggemann M, Hoelzer D; German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120:1868-76.
55. Bader P KH, von Stackelberg A, Eckert C, Salzmänn-Manique E, Meisel R, Poetschger U, Stachel D, Schrappe M, Alten J, Schrauder A, Schulz A, Lang P, Müller I, Albert MH, Willasch AM, Klingebiel TE, 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* 2015;33:1275-84.
56. Topp MS, Göckbuget, N., Stein, A.S. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multi-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:158.
57. Maude SL, Frey, N., Shaw, P.A., Aplenc, R., Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Rheingold SR, Shen A, Teachey DT, Levine BL, June CH, Porter DL, Grupp SA. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Eng J Med* 2014;371:1507-17.
58. Wethmar K, Matern S, Ebeling E, Angenendt L, Pfeifer H, Brüggemann M, Stelmach P, Call S, Albring JC, Mikesch JH, Reicherts C, Groth C, Schliemann C, Berdel WE, Lenz G, Stelljes M. Monitoring minimal residual/relapsing disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:1410-20.
59. Castagna L, Sarina, B., Bramanti, S., Perseghin, P., Mariotti, J., Morabito, L. Donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2016;54:345-55.
60. Terwey TH, Hemmati, P.G., Nagy, M., Pfeifer H, Göckbuget N, Brüggemann M, Le Duc TM, le Coutre P, Dörken B, Arnold R. Comparison of chimerism and minimal residual disease monitoring for relapse prediction after allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1522-9.
61. Lutz C, Massenkeil, G., Nagy M, Neuburger S, Tamm I, Rosen O, Dörken 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 Transplant* 2008;41:805-12.
62. Ueda M, de Lima, M., Caimi, P., Tomlinson, B., Little, J., Creger, R., Lazarus, H., Cooper, B. Concurrent blinatumomab and donor lymphocyte infusions for treatment of relapsed pre-B-cell ALL after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1253-5.
63. Spyridonidis A, Labopin M, Schmid C, Volin L, Yakoub-Agha I, Stadler M, Milpied N, Socie G, Browne P, Lenhoff S, Sanz MA, 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* 2012;26:1211-17.
64. Pfeifer H, Wassmann, B., Bethge, W., Dengler J, Bornhäuser M, Stadler M, Beelen D, Vucinic V, Burmeister T, Stelljes M, Faul C, Dreger P, Kiani A, Schäfer-Eckart K, Schwerdtfeger R, Lange E, Kubuschok B, Horst HA, Gramatzki M, Brück P, Serve H, Hoelzer D, Göckbuget N, Ottmann OG; GMALL Study Group. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013;27:1254-62.

65. **Couban S, Savoie L, Mourad YA, et al.** Evidence-based guidelines for the use of tyrosine kinase inhibitors in adults with Philadelphia chromosome-positive or BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a Canadian consensus. *Curr Oncol* 2014;21:265-309.
66. **Nishiwaki S, Imai K, Mizuta S, Kanamori H, Ohashi K, Fukuda T, et al.** Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: a study from the adult ALL WG of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:43-50.
67. **Giebel S, Czyz A, Ottmann O, Baron F, Brissot E, Ciceri F, Cornelissen JJ, Esteve J, Gorin NC, Savani B, Schmid C, Mohty M, Nagler A.** Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 2016;122:2941-51.
68. **Al Malki MM, Aldoss I, Stiller T, Nakamura R, Snyder DS, Forman SJ, Pullarkat V.** Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:519-22.
69. **Menon NN, Jenkins LM, Cui H, Jenkins C, Anwer F, Yeager AM, Katsanis E.** Factors associated with improved outcomes after second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed pediatric leukemia. *Ann Hematol* 2016;95:637-44.
70. **Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, Rambaldi A, Thomas X, Horst HA, Brüggemann M, Klapper W, Wood BL, Fleishman A, Nagorsen D, Holland C, Zimmerman Z, Topp MS.** Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Eng J Med* 2017;376:836-47.
71. **Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al.** Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Eng J Med* 2016;375:740-53.
72. **Gökbüget N, Dombret H, Giebel S, Brüggemann M, Doubek M, Foa R, Hoelzer D, Kim C, Martinelli G, Parovichnikova E, Maria Ribera J, Schoonen M, Tuglus C, Zugmaier G, Bassan R.** Blinatumomab vs historic standard-of-care treatment for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Haematol* 2020;104:299-309.
73. **Maude S, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, Bader P, Verneris MR, Stefanski HE, Myers GD, Qayed M, De Moerloose B, Hiramatsu H, Schlis K, Davis KL, Martin PL, Nemecek ER, Yanik GA, Peters C, Baruchel A, Boissel N, Mechi-naud F, Balduzzi A, Krueger J, June CH, Levine BL, Wood P, Taran T, Leung M, Mueller KT, Zhang Y, Sen K, Lebwohl D, Pulsipher MA, Grupp SA.** Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Eng J Med* 2018;378:439-48.
74. **Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, Corbacioglu S, Duarte RF, Einsele H, Hudecek M, Kersten MJ, Köhl U, Kuball J, Mielke S, Mohty M, Murray J, Nagler A, Robinson S, Saccardi R, Sanchez-Guijo F, Snowden JA, Srour M, Styczynski J, Urbano-Ispizua A, Hayden PJ, Kröger N.** Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) *Haematologica* 2020;105:297-316.
75. **Pillai V, Muralidharan K, Meng W, Bagashev A, Oldridge DA, Rosenthal J, Van Arnem J, Melenhorst JJ, Mohan D, DiNofia AM, Luo M, Cherian S, Fromm JR, Wertheim G, Thomas-Tikhonenko A, Paessler M, June CH, Luning Prak ET, Bhoj VG, Grupp SA, Maude SL, Rheingold SR.** CAR T-cell therapy is effective for CD19-dim B-lymphoblastic leukemia but is impacted by prior blinatumomab therapy. *Blood Adv* 2019;3:3539-49.
76. **Bader P, Bornhäuser M, Grigoleit G, Kröger N.** Monitoring, Chimärismusanalysen und Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD). *Onkopedia Leitlinie* 2016; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>.
77. **Rettinger E, Merker M, Salzmänn-Mannrique E, et al.** Pre-Emptive Immunotherapy for Clearance of Molecular Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia after Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:87-95.
78. **Willasch AM, Salzmänn-Mannrique E, Krenn T, et al.** Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:201-8.
79. **Bierings M.** Therapy of pediatric ALL relapsing after allogeneic transplant: how to make progress with limited patient numbers? *Bone Marrow Transplant* 2017;52:197-98.
80. **von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al.** Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34:4381-89.
81. **Rytting M, Triche L, Thomas D, O'Brien S, Kantarjian H.** Initial experience with CMC-544 (inotuzumab ozogamicin) in pediatric patients with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:369-72.
82. **Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al.** T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015;385:517-28.
83. **Hoell J, Ginzel S, Kühlen M, Kloetgen A, Gombert M, Fischer U, Hein D, Demir S, Stanulla M, Schrappe M, Zur Stadt U, Bader P, Babor F, Schuster F, Strahm B, Alten J, Moericke A, Escherich G, von Stackelberg A, Thiele R, McHardy AC, Peters C, Bornhäuser B, Bourquin JP, Krause S, Enczmann J, Meyer LH, Eckert C, Borkhardt A, Meisel R.** Pediatric ALL relapses after allo-SCT show high individuality, clonal dynamics, selective pressure, and druggable targets. *Blood Adv* 2019;3:3143-56.
84. **Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, et al.** Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995;86:2041.
85. **Bar M, Radich J.** Maintenance therapy with tyrosine kinase inhibitors after transplant in patients with chronic myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:308-15.
86. **Zuckerman T, Katz T, Haddad N, Fineman R, Dann EJ, Avivi I, Ofran Y, Gavish I, Faibish T, Sahar D, Hertz E, Sabo E, Reisner Y, Rowe JM.** Allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia: risk stratified approach with a long-term follow-up. *Am J Hematol* 2012;87:875-9.
87. **Schmidt S, Liu Y, Hu ZH, Williams KM, Lazarus HM, Vij R, Khafan-Dabaj MA, Ortí G, Wiernik PH, Weisdorf D, Kamble**

RT, Herzig R, Wirk B, Cerny J, Bacher U, Chaudhri NA, Nathan S, Farhadfar N, Aljurf M, Gergis U, Szer J, Seo S, Hsu JW, Olsson RF, Maharaj D, George B, Hildebrandt GC, Agrawal V, Nishihori T, Abdel-Azim H, Alyea E, Popat U, Sobceks R, Scott BL, Holter Chakrabarty J, Saber W. The Role of Donor Lymphocyte Infusion (DLI) in Post-Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Relapse for Chronic Myeloid Leukemia (CML) in the Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Era *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:1137-43.

88. Radujkovic A, Guglielmi, C., Bergantini, S., Iacobelli S, van Biezen A, Milojkovic D, Gratwohl A, Schattenberg AV, Verdonck LF, Niederwieser DW, de Witte T, Kröger N, Olavarria E. Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Donor Lymphocyte Infusions for Chronic Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Stem Cell Transplantation: May We Predict Graft-versus-Leukemia Without Graft-versus-Host Disease? *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;21:1230-6.

89. Basak GW, de Wreede, L.C., van Biezen, A., Wiktor-Jedrzejczak, W., Halaburda, K., Schmid, C., Schaap N, Dazzi F, von dem Borne PA, Petersen E, Beelen D, Abayomi A, Volin L, Buzyn A, Gurman G, Bunjes D, Guglielmi C, Olavarria E, de Witte T. Donor lymphocyte infusions for the treatment of chronic myeloid leukemia relapse following peripheral blood or bone marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:837-42.

90. Higano CS, Chielens, D., Raskind, W., et al. Use of alpha-2a-interferon to treat cytogenetic relapse of chronic myeloid leukemia after marrow transplantation. *Blood* 1997;90:2549.

91. Kröger N, Holler, E., Kobbe, G., Bornhäuser, M., Schwerdtfeger, R., Baumann, H., et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009;114:5264-70.

92. Klyuchnikov E, Holler, E., Bornhäuser, M., Kobbe, G., Nagler, A., Shimoni, A., Könecke, C., Wolschke, C., Bacher, U., Zander, A.R., Kröger, N. Donor lymphocyte infusions and second transplantation as salvage treatment for relapsed myelofibrosis after reduced-intensity allografting. *Br J Haematol* 2012;159:172-81.

93. Krämer I, Stilgenbauer, S., Dietrich S., et al. Long-Term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): 10-Year Follow-up of the Gclsg CLL3X Trial. *Blood* 2016;ASH Abstract 682.

94. Rozovski U, Benjamini, O., Jain, P., Thompson, P.A., Wierda, W.G., O'Brien, S., et al. Outcomes of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Transformation After Transplantation Failure. *J Clin Oncol* 2015;33:1557-63.

95. Richardson SE, Khan, I., Rawstron, A., Sudak, J., Edwards, N., Verfurth S, Fielding AK, Goldstone A, Kottaridis P, Morris E, Benjamin R, Peggs KS, Thomson KJ, Vandenberghe E, Mackinnon S, Chakraverty R. Risk-stratified adoptive cellular therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2013;160:640-8.

96. Hahn M, Böttcher, S., Dietrich, S., Hegenbart, U., Rieger, M., Stadtherr, P., Bondong, A., Schulz, R., Ritgen, M., Schmitt, T., Tran, T.H., Görner, M., Herth, I., Luft, T., Schönland, S., Witzens-Harig, M., Zenz, T., Kneba, M., Ho, A.D., Dreger, P. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for poor-risk CLL: dissecting immune-modulating strategies for disease eradication and treatment of relapse. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1279-85.

97. Ryan C, Sahaf B, Logan AC, O'Brien S, Byrd JC, Hillmen P, Brown JR, Dyer MJ, Mato AR, Keating MJ, Jaglowski S, Clow F, Rezvani AR, Styles L, Coutre SE, Miklos DB. Ibrutinib efficacy and tolerability in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia following allogeneic HCT. *Blood* 2016;128:2899-908.

98. Michallet M, Dreger P, Sobh M, Koster L, Hoek J, Boumendil A, Scheid C, Fox CP, Wulf G, Krüger W, van Gelder M, Corradini P, Russo D, Passweg J, Schoemans H, Bethge W, Schaap N, Cornelissen J, Browne P, Durakovic N, Muller L, Montoto S, Kroger N, Schetelig J; French Cooperative Group for CLL, SFGM-TC, and the EBMT Chronic Malignancy and Lymphoma Working Parties. Ibrutinib as a salvage therapy after allogeneic HCT for chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:884-90.

99. Al-Sawaf O, Herling CD, Holtick U, Scheid C, Cramer P, Sasse S, von Tresckow B, Tuchscherer A, Fischer K, Eichhorst B, Hallek M, Frenzel LP. Venetoclax plus rituximab or obinutuzumab after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2019;104:e224-e26.

100. Peggs KS, Kayani, I., Edwards N, Kottaridis P, Goldstone AH, Linch DC, Hough R, Morris EC, Fielding A, Chakraverty R, Thomson KJ, 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* 2011;29:971-8.

101. Urbano-Ispizua A, Pavletic, S.Z., Flowers, M.E., et al. The Impact of Graft-versus-Host Disease on the Relapse Rate in Patients with Lymphoma Depends on the Histological Subtype and the Intensity of the Conditioning Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1746-53.

102. Wudhikarn K, Brunstein, C.G., Bachanova, V., Burns LJ, Cao Q, Weisdorf DJ. Relapse of lymphoma after allogeneic hematopoietic cell transplantation: management strategies and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1497-504.

103. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, Mohty M, Castagna L, Blaise D, Peggs KS, Afanasyev B, Diez-Martin JL, Corradini P, Michonneau D, Robinson S, Gutiérrez García G, Bonifazi F, Yakoub-Agha I, Gülbas Z, Bloor A, Delage J, Esquirol A, Malladi R, Scheid C, El-Cheikh J, Ghesquières H, Montoto S, Dreger P, Sureda A. Brentuximab vedotin for recurrent Hodgkin lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Cancer* 2019;125:90-98.

104. Herbaux C, Gauthier, J., Brice, P., Drumez, E., Ysebaert L, Doyen H, Fornecker L, Bouabdallah K, Manson G, Ghesquières H, Tabrizi R, Hermet E, Lazarovici J, Thiebaut-Bertrand A, Chauchet A, Demarquette H, Boyle E, Houot R, Yakoub-Agha I, Morschhauser F. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;129:2471-78.

105. Tsigotitis P, Danylesko, I., Gkirkas, K., Shem-Tov, N., Yerushalmi R, Stamouli M, Avigdor A, Spyridonidis A, Gauthier J, Goldstein G, Apostolidis J, Mohty M, Shimoni A, Nagler A. Brentuximab vedotin in combination with or without donor lymphocyte infusion for patients with Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1313-17.

106. Robinson SP, Boumendil, A., Finel, H., et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party Of the EBMT. *Ann Oncol* 2016;Mar 8. pii: mdw124. [Epub ahead of print].

107. Jain T, Bar M, Kansagra AJ, Chong EA, Hashmi SK, Neelapu SS, Byrne M, Jacoby E, Lazaryan A, Jacobson CA, Ansell SM, Awan FT, Burns L, Bachanova V, Bollard CM, Carpenter PA, DiPersio JF, Hamadani M, Heslop HE, Hill JA, Komanduri KV, Kovitz CA, Lazarus HM, Serrette JM, Mohty M, Miklos D, Nagler A, Pavletic SZ, Savani BN, Schuster SJ, Kharfan-Dabaja MA, Perales MA, Lin Y. Use of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Clinical Practice for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:2305-21.
108. Schubert M, Dietrich S, Stilgenbauer S, Schmitt A, Pavel P, Kunz A, Bondong A, Wegner M, Stadtherr P, Jung S, Ho AD, Müller-Tidow C, Schmitt M, Dreger P. Feasibility and Safety of CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Treatment for B Cell Lymphoma Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;15:1083-8791.
109. Heinzelmann F, Bethge W, Beelen D, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:654-62.
110. Robinson S, Boumendil A, Finel H, Khvedelidze I, Kanfer E, Peggs K et al. Donor lymphocyte infusions induce durable responses in patients with follicular, mantle and T cell lymphomas relapsing after an alloSCT. An EBMT-LWP study. *Hematological Oncology* 2020;37:316-17.
111. Fenske TS, Zhang M, Carreras J, et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol* 2014;32:273-81.
112. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, McSweeney PA, Miklos DB, Pagel JM, Kersten MJ, Milpied N, Fung H, Topp MS, Houot R, Beitinjaneh A, Peng W, Zheng L, Rossi JM, Jain RK, Rao AV, Reagan PM. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Eng J Med* 2020;382:1331-42.
113. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, Dreger P, et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:757-66.
114. Jain T, Sauter CS, Shah GL, Maloy MA, Chan J, Scordo M, Vecilla ST, Batlevi Y, Dahi PB, Batlevi CW, Lia Palomba M, Giralt SA, Perales MA. Safety and feasibility of chimeric antigen receptor T cell therapy after allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed/ refractory B cell non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2019;33:2540-44.
115. Doderio A, Spina F, Narni F, Patriarca F, Cavattoni I, Benedetti F, Ciceri F, Baronciani D, Scimè R, Pogliani E, Rambaldi A, Bonifazi F, Dalto S, Bruno B, Corradini P. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/ refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia* 2012;26:520-6.
116. Domingo-Domènech E, Boumendil A, Climent F, Socié G, Kroschinsky F, Finel H, Vandenbergue E, Nemet D, Stelljes M, Bittenbring JT, Robinson S, Montoto S, Sureda A, Dreger P. Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. A retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the *European Society for Blood and Marrow Transplantation Bone Marrow Transplant* 2020;55:633-40.
117. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen J, van Oers MH, Fibbe W, Russell I, Donk NW, Verdonck LF. Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2000;18:3031-7.
118. Gröger M, Gagelmann N, Wolschke C, von Pein UM, Klyuchnikov E, Christopeit M, Zander A, Ayuk F, Kröger N. Long-Term Results of Prophylactic Donor Lymphocyte Infusions for Patients with Multiple Myeloma after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1399-405.
119. Lokhorst HM, Wu K, Verdonck L, Laterveer L, van de Donk N, van Oers MH, Cornelissen JJ, Schattenberg AV. The occurrence of graft-versus-host disease is the major predictive factor for response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma. *Blood* 2004;103:4362-4.
120. Kröger N, Shimoni A, Zagrivnaja M, Ayuk F, Lioznov M, Schieder H, Renges H, Fehse B, Zabelina T, Nagler A, Zander AR. Low-dose thalidomide and donor lymphocyte infusion as adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2004;104:3361-3.
121. Kneppers E, van der Holt B, Kersten M, Zweegman S, Meijer E, Huls G, Cornelissen JJ, Janssen JJ, Huisman C, Cornelisse PB, Bruijn CP, Emmelot M, Sonneveld P, Lokhorst HM, Mutis T, Minnema MC. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood* 2011;118:2413-9.
122. Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Atanackovic D, Schieder H, Renges H, Zander A. Bortezomib after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma to enhance or maintain remission status. *Exp Hematol* 2006;34:770-5.
123. Kröger N, Zabelina T, Klyuchnikov E, Kropff M, Pflüger K, Burchert A, Stübiger T, Wolschke C, Ayuk F, Hildebrandt Y, Bacher U, Badbaran A, Schilling G, Hansen T, Atanackovic D, Zander AR. Toxicity-reduced, myeloablative allograft followed by lenalidomide maintenance as salvage therapy for refractory/relapsed myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:403-7.
124. Bensinger WI, Green D, Burwick N, Becker P. A prospective study of lenalidomide monotherapy for relapse after SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:492-5.

