

Rezidiv: Prävention und Behandlung

Allogene Stammzelltransplantation

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition	4
2.2 Epidemiologie	5
6 Therapie	5
6.1 Allgemeine Prinzipien der Prävention und Therapie	5
6.1.1 Remission der Erkrankung vor allo-HSZT, Intensität der Konditionierung und der Immunsuppression	5
6.1.2 Krankheitsspezifische Erhaltungstherapie	6
6.1.3 Gabe von Donorlymphozyten	6
6.1.4 Zielgerichtete Therapie und Chemotherapie bei Rezidiv	7
6.1.5 Zweite allogene HSZT	7
6.2 Krankheitsspezifisches Vorgehen	7
6.2.1 Akute Myeloische Leukämie (AML) und Myelodysplastische Neoplasien (MDS)	7
6.2.1.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien	8
6.2.1.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen	8
6.2.1.3 Spezifisches Vorgehen bei Kindern und Jugendlichen	9
6.2.2 Akute Lymphatische Leukämie (ALL)	10
6.2.2.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien	10
6.2.2.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen	11
6.2.2.3 Spezifisches Vorgehen bei Kindern und Jugendlichen	12
6.2.3 Chronische Myeloische Leukämie	13
6.2.3.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien	13
6.2.3.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen	14
6.2.4 Myeloproliferative Neoplasien	14
6.2.4.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien	14
6.2.4.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen	15
6.2.5 Chronische Lymphatische Leukämie	15
6.2.5.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien	15
6.2.5.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen	15
6.2.6 Hodgkin-Lymphom	16
6.2.6.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien	16
6.2.6.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen	16
6.2.7 Follikuläres Lymphom	17
6.2.7.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien	17
6.2.7.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen	17

6.2.8 Mantelzell Lymphom	18
6.2.8.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien	18
6.2.8.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen.....	18
6.2.9 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	18
6.2.9.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien	19
6.2.9.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen.....	19
6.2.10 T-Zell-Lymphome	19
6.2.10.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien	20
6.2.10.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen.....	20
6.2.11 Multiples Myelom.....	20
6.2.11.1 Prophylaktische und präemptive Interventionen sowie Erhaltungs- .. therapien	20
6.2.11.2 Spezielle therapeutische Interventionen	21
6.2.12 Benigne Erkrankungen.....	21
9 Literatur	22
15 Anschriften der Experten	29
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	32

Rezidiv: Prävention und Behandlung

Allogene Stammzelltransplantation

Stand: Januar 2024

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)
- [Leitlinien-Report](#)

Autoren: Robert Zeiser, Peter Bader, Wolfgang Bethge, Martin Bornhäuser, Gesine Bug, Andreas Burchert, Maximilian Christopeit, Peter Dreger, Jürgen Finke, Guido Kobbe, Sabrina Kraus, Nicolaus Kröger, Roland Meisel, Antonia Maria Müller, Uwe Platzbecker, Martin Sauer, Christoph Schmid, Matthias Stelljes, Brigitte Strahm, Lutz P. Müller

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT)

Vorherige Autoren: Dietrich Wilhelm Beelen, Hermann Einsele

1 Zusammenfassung

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSZT) stellt bei bestimmten hämatologischen Neoplasien oder benignen Erkrankungen eine potentiell kurative Therapie dar. Allerdings kommt es in Abhängigkeit von Grunderkrankung und Stadium zum Zeitpunkt der Transplantation bei einem Teil der Patientinnen und Patienten (Pat.) zu einem Rezidiv. Prophylaktische oder präemptive Maßnahmen schließen das Erreichen einer möglichst tiefen Remission vor der allo-HSZT, die Intensität der Konditionierungstherapie, die Modulation der Immunsuppression und entitätsspezifische Erhaltungstherapien ein. Zur Therapie des manifesten Rezidivs stehen Chemotherapie, die Modulation der Immunsuppression sowie zielgerichtete und immuntherapeutische Maßnahmen (Zytokine, Zelltherapeutika, Antikörper) zur Verfügung, welche in den Onkopedia-Leitlinien der einzelnen Entitäten dargestellt sind. Schwerpunkt der vorliegenden Leitlinie ist die Darstellung des gesamten Spektrums von Behandlungsmöglichkeiten nach allo-HSZT, insbesondere von Interventionen, die auf die Modulation des Graft-versus-Leukämie (GvL)-Effektes nach allo-HSZT abzielen. Aufgrund des kontinuierlichen Fortschrittes des medizinischen Wissens und der besonderen Gegebenheiten des jeweiligen Falles sollte das therapeutische Vorgehen individuell entschieden werden und, sofern verfügbar, innerhalb von Studien erfolgen.

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 und eine Situation, bei der neben dem voranschreitenden Wissensstand patientenindividuelle Faktoren und Patientenwunsch berücksichtigt werden müssen.

Aufgrund der speziellen Situation nach bereits durchgeführter allo-HSZT 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. Für einzelne Entitäten werden ausgewählte Aspekte zum Vorgehen bei pädiatrischen Pat. dargestellt.

Der Einsatz neuer Therapieformen **vor** allo-HSZT (z. B. bispezifische Antikörper, CAR-T-Zellen) wird möglicherweise auch mit einer Änderung der Strategie zur Prävention und Therapie von Rezidiven **nach** allo-HSZT verbunden sein. Jedoch liegen bisher für diese Konstellationen nur wenige Daten vor.

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, z. B. bei AML, ALL oder CML lässt sich die komplette Remission in hämatologische CR (CHR) und molekulare CR (molCR) einteilen. Minimal residual disease (MRD) beschreibt den Zustand, dass mittels der entitätsspezifischen Diagnostik noch messbare Erkrankung nachweisbar ist. 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 Onkopedia/DAG-HSZT-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 Zweitneoplasien, 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 Erst-diagnose unterscheiden. Daher sollte der Nachweis des Rezidivs alle genetischen und molekularen Untersuchungen umfassen, die eine Abschätzung der Prognose und therapeutischer Optionen erlauben.

Die Behandlung nach allo-HSZT kann in folgenden Situationen erfolgen:

- **Prophylaktisch:**
bei nach allo-HSZT mit für die jeweilige Entität verfügbaren Standardverfahren nicht messbarer MRD, aber hohem Rezidivrisiko.
- **Präemptiv:**
bei nach allo-HSZT vorhandener MRD oder / und inkomplettem Spenderchimärismus jeweils ohne erfüllte Kriterien eines hämatologischen oder klinischen Rezidivs.
- **Therapeutisch:**
bei erfüllten Kriterien eines hämatologischen oder klinischen Rezidivs.

Die für die jeweiligen Situationen zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen werden in der Regel unter kurativer Absicht durchgeführt. Teilweise sind sie mit potentiell lebensbedrohlichen Risiken verbunden.

Viele Studien bei zahlreichen Erkrankungen (CML, MDS, AML, ALL) haben gezeigt, dass frühzeitig detektierte, molekulare Rezidive erfolgreicher behandelt werden können als klinisch manifeste Rezidive. Diese Punkte rechtfertigen einen z.T. erheblichen Aufwand zur frühen Diagnosestellung und definitiven Sicherung des Rezidivs. 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 methodisch bedingte Fehldiagnosen und damit eine Übertherapie zu vermeiden.

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%. Möglicherweise wird sich in Zukunft anhand genauerer Kenntnisse der zugrunde liegenden genetischen Abnormalitäten und der molekularen Pathogenese das Risiko eines Rezidivs nach allo-HSZT und damit die Indikation für prophylaktische Ansätze nach allo-HSZT besser abschätzen lassen.

6 Therapie

6.1 Allgemeine Prinzipien der Prävention und Therapie

6.1.1 Remission der Erkrankung vor allo-HSZT, Intensität der Konditionierung und der Immunsuppression

Nach aktuellem Kenntnisstand tragen der GvL-Effekt aber teilweise auch die **Intensität und Wahl der Konditionierung** zur Wirksamkeit der allo-HSZT bei. Dementsprechend beeinflusst auch der Remissionsstatus vor Start der Konditionierung und die Immunsuppression im Rahmen der Konditionierung und nach allo-HSZT das Rezidivrisiko. Die individuelle Wahl von Konditionierung und Immunsuppression ist jedoch von zahlreichen weiteren Erkrankungs-, Spender- und Patienten-bezogenen Faktoren abhängig. In der vorliegenden Leitlinie wird daher nur in ausgewählten Situationen auf die entitätsspezifische Wahl der Konditionierung und Immunsuppression eingegangen. Bei den restlichen Entitäten wird auf die entsprechenden Onkopedia-Leitlinien verwiesen.

Für MDS und AML zeigt sich in prospektiven randomisierten Phase-III-Studien bei **Vergleich von Intensitäts-reduzierter Konditionierung** (reduced-intensity conditioning, RIC) mit myeloablativer Konditionierung (myeloablative conditioning regimen, MAC) kein Unterschied bezüglich des Überlebens und der Rezidivhäufigkeit [1, 2]. Es gibt jedoch auch Daten, die dem widersprechen. So wurde in einer randomisierten Studie bei Pat. mit MDS und AML nach RIC ein signifikanter Anstieg der Rezidiv-Rate und schlechteres Überleben im Vergleich zur MAC-Kontrollgruppe beobachtet. Dieser Unterschied war vorrangig durch ein schlechteres Überleben der Pat. bedingt, die vor allo-HSZT nicht in einer MRD-negativen CR waren [3].

Ebenfalls hat die **Intensität der Immunsuppression** einen Einfluss auf den GvL-Effekt und damit das Rezidivrisiko. So korrelierte bei Pat. mit AML die Dosis und Dauer der Gabe von Ciclosporin A mit dem Rezidivrisiko [4] und bei Patienten mit ALL konnte bei positiver MRD nach allo-HSZT das Rezidivrisiko durch Reduktion der Immunsuppression reduziert werden [5]. Es existieren teilweise uneinheitliche Daten zum Einfluss von Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) auf das Rezidivrisiko [6-8]. Anhand der verfügbaren Daten lässt sich der Einfluss der verschiedenen Methoden der GvHD-Prophylaxe auf die Rezidivinzidenz nach allo-HSZT 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 [9-12].

6.1.2 Krankheitsspezifische Erhaltungstherapie

Für bestimmte Entitäten existieren Daten zur prophylaktischen Intervention nach allo-HSZT. 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. In der vorliegenden Leitlinie werden die etablierten Interventionen entitätsbezogen dargestellt.

6.1.3 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 Dosis und Anzahl der DLI von Grunderkrankung, Remissionsstatus, Spender, Transplantationsregime und Abstand zu Transplantation abhängen. DLI können entweder als Aliquots des nach G-CSF-Stimulation gewonnenen Stammzellapheresates kryokonserviert oder im Verlauf durch eine separate unstimulierte Apherese vom Stammzellspender gewonnen werden. Umfassende vergleichende Studien fehlen, jedoch scheinen sowohl nach G-CSF-Stimulation gewonnene DLI, als auch ohne G-CSF-Stimulation gewonnene DLI einen GvL-Effekt zu vermitteln [13]. 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 den verfügbaren Studien wurden teilweise neben unmanipulierten DLI auch DLI mit angereicherten T-Zell-Subpopulationen, in- oder ex-vivo stimulierte Lymphozyten als DLI bezeichnet oder aber die DLI mit einer prophylaktischen Immunsuppression oder einer vorangehenden oder begleitenden medikamentösen antineoplastischen Therapie kombiniert. Bei der Bewertung der Studien ist daher auf diese Details zu achten.

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 insbesondere bei vorangegangener GvHD und nur bei aktuellem Fehlen von GvHD- und Infektzeichen (Ausnahme: DLI bei rezidivierenden Infektionen; nicht Gegenstand dieser Leitlinie) erfolgen. Zum Zeitpunkt der DLI Gabe sollte die medikamentöse Immunsuppression bereits beendet worden 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. Ab einer Dosis von 1×10^7 CD3⁺/kg KG ist mit einem deutlich erhöhten GvHD-Risiko zu rechnen. Modifikationen von Zelldosis und Intervall wurden je nach Spender (HLA-identisches Geschwister vs. unverwandter Spender vs. haploidentischer Familienspender) publiziert [14]. Im Falle einer präemptiven oder therapeutischen Gabe ist der Beginn mit einer höheren Dosis ($5 - 10 \times 10^6$ CD3⁺/kg KG) bei allerdings höherem GvHD-Risiko möglich. Es existieren zunehmend Erfahrungen zu DLI auch nach haploidenter allo-HSZT. Im Falle eines therapeutischen Einsatzes von DLI nach haploidenter HSZT sollte ein HLA-Verlust der malignen Zellen ausgeschlossen werden. Ebenfalls sollte mit geringeren Dosen von ca. 1×10^6 CD3⁺/kg KG bei therapeutischer sowie ca. 1×10^5 CD3⁺/kg KG bei präemptiver und prophylaktischer Gabe gestartet werden [15].

Tabelle 1: Einstufung der Sensitivität verschiedener Erkrankungen für DLI [16]

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

Das Ansprechen auf DLI hängt von Faktoren wie Grunderkrankung, Dauer des krankheitsfreien Intervalls nach allo-HSZT und Art der Transplantation ab. Anhand der verfügbaren Daten lässt sich das krankheitsspezifische Ansprechen auf DLI wie in [Tabelle 1](#) aufgeführt klassifizieren. Daher ist, insbesondere in der therapeutischen Situation bei schnell proliferierenden Erkrankungen und Erkrankungen mit niedriger DLI-Sensitivität eine vorherige Kontrolle der Erkrankung durch Chemotherapie oder andere therapeutische Maßnahmen von Bedeutung. In der vorliegenden Leitlinie werden DLI-basierte Ansätze im Folgenden spezifisch den einzelnen Krankheiten zugeordnet. Weitere Details finden sich in aktuellen Übersichten [17].

6.1.4 Zielgerichtete Therapie und Chemotherapie bei Rezidiv

Bei vorliegendem klinischen oder hämatologischem Rezidiv kann mit dem Ziel der erneuten Remissionsinduktion mit nachfolgender zweiter allo-HSZT oder aber in palliativer Intention die Applikation einer, für die jeweilige Entität etablierten Therapie z. B. mit Inhibitoren der Signaltransduktion oder eine Chemotherapie erfolgen. Nach allo-HSZT besteht jedoch aufgrund der Vortherapie ein höheres Toxizitätsrisiko, so dass ggf. eine Dosisreduktion notwendig ist. Ebenso ist bei einigen Substanzen (Lenalidomid, Checkpoint-Inhibitoren) das potentielle Risiko der Induktion einer GvHD zu berücksichtigen. Diese Verfahren werden in der vorliegenden Leitlinie nur dann separat dargestellt sofern Daten zum zu deren spezifischem Einsatz nach allo-HSZT vorliegen. Ansonsten wird auf die entitätsspezifischen Onkopedia-Leitlinien verwiesen.

6.1.5 Zweite allogene HSZT

Für eine zweite allo-HSZT kommen vor allem Patienten mit gutem ECOG Status, ohne Nachweis von GvHD nach erster allo-HSZT, langer Remissionsdauer nach erster allo-HSZT (möglichst >6 Monate) und mit vor zweiter allo-HSZT erreichter Remission in Frage. Bezgl. des Spenders für eine zweite allo-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 zweite allo-HSZT vom ersten Spender durchgeführt werden. Die bisherige Erfahrung mit einer zweiten allo-HSZT wird, sofern Daten vorliegen, spezifisch für die Entitäten beschrieben.

6.2 Krankheitsspezifisches Vorgehen

6.2.1 Akute Myeloische Leukämie (AML) und Myelodysplastische Neoplasien (MDS)

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der AML finden sich in den [Onkopedia Leitlinien Akute Myeloische Leukämie](#) und [Myelodysplastische Neoplasien](#). Da zahlreiche Untersuchungen belegen, dass eine molekulare Persistenz der Erkrankung nach allo-HSZT mit einer schlechteren Prognose einhergeht [18] ist generell, aber vor allem bei Vorliegen molekularer Marker, ein engmaschiges Monitoring anzustreben, um ggf. frühzeitig die dargestellten Optionen zu evaluieren.

6.2.1.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien

Bei AML/MDS wurde die Wirksamkeit prophylaktischer DLI nach allo-HSCT bei Hochrisikosituation auf der Basis retrospektiver Studien und von Case-Match-Analysen etabliert. Insbesondere scheinen dabei Patienten mit zytogenetisch definierter Hochrisiko-AML zu profitieren.

Ebenfalls existiert eine gute Datenbasis für eine TKI-Erhaltungstherapie bei Pat. mit FLT3-ITD/TKD AML. Dabei zeigt sich eine Verbesserung von OS und PFS in der gesamten Patientengruppe für die Behandlung mit Sorafenib und in Subgruppen für Gilteritinib und Quizartinib (siehe [Tabelle 2](#) und [3](#)). Für eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin konnte kein Vorteil belegt werden, weshalb diese nicht empfohlen wird. Für Sorafenib und Gilteritinib konnte der IL-15 vermittelte Effekt auf die GvL-Induktion charakterisiert werden [19, 20]. Wesentliche Toxizität aller Substanzen ist eine Zytopenie. Für eine Erhaltungstherapie mit Panobinostat besteht keine Empfehlung.

Tabelle 2: Erhaltungstherapie und prophylaktische Interventionen bei AML und MDS nach allo-HSCT

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	prophylaktische DLI ab ≥ 120 Tage nach allo-HSCT, bei beendeter Immunsuppression 30 Tage und fehlender GvHD $> 1^\circ$ und Infektion	Überlebensvorteil v. a. für high-risk AML (matched-pair Analysen)	[21]
Sorafenib*	Erhaltungstherapie bei FLT3-ITD/TKD, 2x 200-400mg/d ab Tag +60 bis +120, Dauer 24 Monate	signifikanter OS und PFS Vorteil ohne relevante Zunahme GvHD (Placebo-kontrolliert, randomisiert, Phase 2/3 Studien)	[22, 23]
Gilteritinib*	Erhaltungstherapie bei FLT3-ITD, 120mg/Tag über 2 Jahre	keine Verbesserung von OS und PFS in Gesamtkohorte aber besseres 2-J-PFS bei Patienten mit positiver MRD vor (prophylaktisch) oder nach allo-HSCT (präemptiv) (Phase 3, randomisiert, Placebo-kontrolliert)	[24]
Quizartinib*	als Erhaltungstherapie in 1. CR bei FLT3-ITD nach Induktion und Konsolidierung inkl. allo-HSCT; 40mg/d, für 3 Jahre	im Gesamtkonzept Verdopplung des medianen OS auf 32 Monate durch Hinzunahme von Quizartinib (Phase 3, randomisiert, Placebo-kontrolliert)	[25]
HMA* (Azacitidin, Decitabin)	Azacitidin: diverse Protokolle, zumeist dosisreduziert (z. B. 5 Tage, 32mg/m ²); Decitabin 5mg/m ² (kombiniert mit G-CSF) Tag 1-5 in einer Woche, über 6-8 Wochen	Azacitidin: kein Vorteil bei OS und PFS (offene Phase III-Studie); Decitabin: Vorteil in 2-J-OS (86% vs. 70%) (offene Phase 2 Studie) Metanalyse: moderate Verbesserung OS und PFS	[26- 28]

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

6.2.1.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen

In verschiedenen Studien ist ein Ansprechen auf präemptive und therapeutische DLI beschrieben (siehe [Tabelle 3](#)). Das Rationale der Kombination therapeutischer DLI mit hypomethylierenden Substanzen (HMA) beruht auf der demonstrierten Induktion der Expression von Neoantigenen auf malignen Zellen durch Azacitidin und Decitabin. Es ist unklar, bei welchen Pat. im Falle des Erreichens einer CR zur langfristigen Krankheitskontrolle eine konsolidierende zweite allo-HSCT durchgeführt werden sollte. Pat. mit einem MDS-Rezidiv nach allo-HSCT sprechen in der Regel besser auf eine Therapie mit Azacitidin und DLI an als Patienten mit AML-Rezidiv. Gleiches gilt für die Therapie des molekularen Rezidivs im Vergleich zum hämatologischen Rezidiv. Die Entscheidung für oder gegen eine zweite allo-HSCT ist immer im Einzelfall zu treffen. Auch nach erster haploidenter allo-HSCT ist eine zweite allo-HSCT im Einzelfall sinnvoll. In Einzelfällen wurden auch Dritt- oder Viert-Transplantationen erfolgreich durchgeführt.

Tabelle 3: Ausgewählte spezifische präemptive und therapeutische Interventionen bei AML und MDS

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	präemptiv bei MRD-Positivität, ggf. in Kombination mit HMA	3-Jahres PFS 52-58%, GvHD-Risiko 20-50% (retrospektive Analysen, keine vergleichenden Studien)	[29] [30]
	therapeutisch in Kombination mit Chemotherapie oder HMA	DLI oder zweite allo-HSZT (5-J-OS: 15% vs. 19%) ähnlich wirksam jedoch mit klarem Vorteil gegenüber alleiniger Chemotherapie, GvHD-Risiko 20-50% (retrospektive Registeranalysen)	[31]
HMA (Azacitidin, Decitabin)	präemptiv oder therapeutisch, ggf. in Kombination mit DLI	Gesamtansprechrates ca. 50-70%, 2-Jahres-OS ca. 30% (Phase 1/2I Studien, retrospektiv multizentrische Analysen)	[32, 33]
Sorafenib*	therapeutisch bei FLT3-ITD/TKD, ggf. in Kombination mit DLI	bei einigen Patienten erreichte CR (retrospektive Fallserien)	[34]
Gilteritinib*	bei FLT3-ITD mit positiver MRD nach allo-HSZT, 120mg/Tag über 2 Jahre	Verbesserung von OS und PFS bei Patienten mit positiver MRD nach allo-HSZT (Phase 3, randomisiert, Placebo-kontrolliert)	[24]
Lenalidomid plus Azacitidin	therapeutisch (Lenalidomid 2,5mg oder 5mg/Tag), Kombination mit DLI	Gesamtansprechrates 56%, 1-J-OS 65%, aGvHD (II-IV) 24%, moderate/schwere cGvHD 28% (prospektiv multizentrische Studie)	[35]
Venetoclax*	therapeutisch, Kombination Azacitidine und Venetoclax	mögliche Wirksamkeit und tolerable Toxizität, keine prospektiven Studien nach allogener SZT	[36]
Chemotherapie	s. Onkopedia AML , MDS	höhere KM-Toxizität, kein erhöhtes GvHD-Risiko	
Zweite allo-HSZT	therapeutisch, ggf. nach Induktion einer erneuten Remission	2-Jahres-OS 18-34%, beste Ergebnisse bei Rezidiv >6 Monate nach erster allo-HSZT und CR vor zweiter allo-HSZT; Relevanz Spenderwechsel unklar (retrospektive Registeranalysen, Metanalyse)	[37, 38]
CTLA4 / PD1 / PD-L1 Inhibition*	therapeutisch	mögliche Wirksamkeit, jedoch hohes GvHD-Risiko (kleinen, prospektiven und retrospektiven Studien)	[39- 41] [42]
Decitabine plus CTLA-4 Inhibition / Azacitidin- plus PD-1 Inhibition*	therapeutisch bei hämatologischem AML Rezidiv	Phase 2 Studie, Ansprechen: CR/PR: 25%, SD: 25%; Immunphänotyp korreliert mit Ansprechen	[43, 44]
Enasidenib	therapeutisch bei IDH2-Mutation	mögliche Wirksamkeit (kleine prospektive Studie)	[45]
Ivosidenib	therapeutisch bei IDH1-Mutation	mögliche Wirksamkeit (kleine prospektive Studie)	[46]

Legende:

* - Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor. Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation, die vor Transplantation mit Gilteritinib behandelt wurden, können ab 30 Tagen nach Transplantation gem. Fachinformation prophylaktisch weiter behandelt werden

6.2.1.3 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 Pat. 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. Aktuell wird ein internationaler Datensatz von über 300 pädiatrischen Pat. (persönliche Information, M. G. Sauer) ausgewertet. Präliminäre, bisher unpublizierte Analysen zeigen hierbei, dass ein Überleben ohne zweite allo-HSZT unwahrscheinlich ist. Diese retrospektiv erhobenen Daten unterliegen allerdings einem starken Selekti-

onsbias. Einzelne biologische Subgruppen könnten von gerichteten modernen Therapieansätzen profitieren.

6.2.2 Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der ALL finden sich in der Onkopedia Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie. Ein wesentliches Instrument zur Therapieentscheidung ist die Kenntnis des MRD-Verlaufs vor allo-HSZT und das regelmäßige MRD-Monitoring nach allo-HSZT.

Bei Rezidiv nach allo-HSZT besteht eine schlechte Prognose mit einem medianen Überleben von knapp 6 Monaten. Das Risiko eines Rezidivs nach allo-HSZT ist bei MRD-Positivität vor und nach HSZT deutlich erhöht. Vor allo-HSZT mögliche Strategien zur Reduktion des Rezidivrisikos bestehen in der Verbesserung der Remission vor HSZT z. B. durch Einsatz von Blinatumomab oder Inotuzumab oder durch Therapie mit CAR-T-Zellen unter Berücksichtigung der Expression des jeweiligen Ziel-Antigens und des jeweiligen Zulassungsstatus.

6.2.2.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien

Es existieren nur wenige gesicherte Daten zu prophylaktischen Interventionen nach allo-HSCT. Für Pat. mit BCR-ABL-positiver ALL kann je nach Risikoprofil eine Erhaltungstherapie mit TKI entsprechend der Onkopedia-Leitlinie für ALL und den Empfehlungen der German multicenter study group ALL (GMALL) erfolgen, auf die an dieser Stelle verwiesen wird. Die Entscheidung für eine prophylaktische gegenüber einer präemptiven TKI-Therapie stützt sich vor allem auf:

1. die Realisierbarkeit eines regelmäßigen MRD-Monitorings,
2. das individuelle Rezidivrisiko und dabei insbesondere auf den MRD-Status vor allo-HSZT,
3. das Vorliegen von Resistenzmutationen,
4. die individuelle Abwägung des Risikos vor allem von hämatologischen und kardialen Toxizitäten,
5. den Zulassungsstatus der einzelnen TKI.

Die Behandlung sollte für mind. 12 Monate erfolgen und bei Pat., bei denen eine allo-HSZT in CR2 oder später oder bei positiver MRD vor alloHSZT erfolgte nicht abgesetzt werden.

Für die ALL gilt ein GvL-Effekt als gesichert; dieser ist jedoch weniger effektiv als bei anderen Erkrankungen [16]. Aktuelle Daten der GMALL und DRST / DAG-HSZT unterstützen den prophylaktischen Einsatz von DLI bei Pat. mit erhöhtem Rezidivrisiko, insbesondere mit positiver MRD vor alloSZT.

Alle anderen prophylaktischen Interventionen wie z. B. HMA oder Blinatumomab sind als experimentell einzustufen.

Tabelle 4: Erhaltungstherapie und prophylaktische Interventionen bei ALL

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	prophylaktische DLI in eskalierter Dosis bei Pat. mit erhöhtem Rezidivrisiko (residuelle Erkrankung oder MRD-Positivität vor allo-HSZT)	möglicherweise verbessertes Überleben; aGvHD III-IV / extensive cGvHD jeweils 8-15% (retrospektive multizentrische Analyse)	[47]
TKI (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib)*	Erhaltungstherapie bei BCR-ABL-positiver ALL gemäß EBMT-Leitlinie / GMALL-Empfehlung;	verbessertes Überleben bei relevanter hämatologischer Toxizität (Phase 2 Studie für Imatinib; Fallserien für andere TKI)	siehe ALL Leitlinie Onkopedia

Legende:

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

6.2.2.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen

Eine zügige Reduktion der Immunsuppression und deren Absetzen kann bei Pat. mit positiver MRD und / oder gemischtem, Chimärismus ein Rezidiv verhindern und langfristige komplette Remissionen erreichen.

Bei positiver MRD oder gemischtem Chimärismus nach allo-HSZT sollte eine präemptive Therapie erfolgen.

Bei BCR-ABL positiver ALL sollte diese primär mit TKI entsprechend den EBMT- und GMALL-Empfehlungen erfolgen. Als Basis für die Wahl des TKI sollte eine BCR-ABL Mutationstestung erfolgen. Bei BCR-ABL-negativer ALL oder Kontraindikationen gegen TKI oder absehbar fehlendem Therapieansprechen (Resistenzmutationen, Therapieversagen im Vorfeld) sollte eine Therapie mit DLI in eskalierenden Dosen gemäß den Empfehlungen der German multicenter study group ALL (GMALL; v4.3 2020) erfolgen. Bei BCR-ABL-negativer ALL ist Blinatumomab ab einem MRD Wert von 0,1% zur Therapie zugelassen.

Im manifesten hämatologischen oder extramedullären Rezidiv stehen zahlreiche Optionen zur Verfügung. Eine zunehmende Zahl von Daten zeigt, dass der therapeutische Einsatz von DLI ggf. auch in Kombination mit Chemotherapie in dieser Situation nur wenig effektiv ist. Der Einsatz von spezifischen Antikörpern bei manifestem Rezidiv nach allo-HSZT ist ein etablierter Standard verspricht jedoch nur bei sehr wenigen Pat. eine langfristige Remission. Gleiches gilt für eine Chemotherapie. Die Therapie mit CAR-T-Zellen kann langfristige Remissionen erzielen, und ihr Einsatz sollte zulassungskonform erwogen werden. Daher ist für die Therapieplanung wesentlich zu entscheiden, ob eine zweite allo-HSZT oder eine CAR-T-Zelltherapie erfolgen soll oder aber eine palliative Therapiestrategie verfolgt wird. Vor Entscheidung zur Behandlung mit spezifischen Antikörpern oder CAR-T-Zellen sollte die medikamentöse Immunsuppression gestoppt sein, die Positivität der rezidierten Erkrankung für das spezifische Zielantigen bestätigt werden und eine T-Zellregeneration bestehen.

Bei nach allo-HSZT rezidivierter T-ALL ist ggf. eine individualisierte Behandlung in Abhängigkeit der spezifischen Antigenexpression der Erkrankung gerechtfertigt.

Für das isolierte ZNS-Rezidiv nach allo-HSZT liegen keine verlässlichen Daten zur Modulation eines GvL-Effektes und speziell zu DLI vor. Daher erfolgt hier die Therapie gemäß der Onkopedia Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der ALL ([Onkopedia Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie](#)).

Tabelle 5: Ausgewählte spezifische präemptive und therapeutische Interventionen bei ALL

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	präemptive Gabe	bis zu 40% Langzeit-OS bei präemptiver Gabe; geringe Effektivität bei therapeutischer Gabe (retrospektive multizentrische Analysen)	[47]
TKI*	präemptiv und therapeutisch gemäß GMALL-Empfehlungen	präemptiv mit Aussicht auf langfristiges Ansprechen bei ca. 25% (prospektive multizentrische Phase 2 Studie); als Monotherapie therapeutisch wenig aussichtsreich, keine Daten zur Kombinationstherapie	[48]
Blinatumomab	präemptiv und therapeutisch	hohe Remissionsrate; kein erhöhtes GvHD-Risiko (randomisierte Studien)	[49]
Inotuzumab	präemptiv und therapeutisch	hohe Remissionsrate; kein erhöhtes GvHD-Risiko (randomisierte Studien)	[50]
Zweite allo-HSZT	therapeutisch, Spenderwechsel, TBI-haltige Konditionierung je nach Vortherapie	2-Jahres-OS 20 bis 40%, besseres OS bei Rezidiv >1 Jahr nach erster allo-HSZT (Fallserien)	[51, 52]
CAR-T-Zellen Tisa-gen-lecleucel, Brexucabta-gene autoleu-cel	präemptiv und therapeutisch (spezifische Anforderungen beachten u. a.: fehlendes Ansprechen auf DLI bzw. Kontraindikationen gegen DLI; bei Blasten >70% vorherige Induktion; nicht nach Versagen von Blinatumomab; Nachweis CD19-Positivität im Rezidiv)	teilweise langanhaltende Remission bei 50-70% Patienten; Risiko GvHD gering (prospektive, multizentrische Studien)	[53]
Spezifische Antikörper*	Daratumumab und Brentuximab vedotin bei Rezidiv CD38+/CD30+ T-ALL nach allo-HSZT	Erreichen von CR möglich (Fallberichte)	[54]
Chemo-therapie / Radiatio / intrathekale Chemotherapie / Venetoclax	s. Onkopedia Leitlinie ALL und GMALL-Empfehlungen	ggf. höhere Toxizität	

Legende:

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

6.2.2.3 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 [55]. 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. Es 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 Pat. eine langfristige molekulare Remission induziert werden [56]. Bei manifestem Rezidiv besteht bei einer Zeitdauer von >6 – 12 Monaten zwischen allo-HSZT und Rezidiv eine bessere Prognose [55, 57]. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder und Jugendliche mit ALL-Rezidiv nach allo-HSZT 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 Pat. lässt sich ein Ereignis-freies Überleben von 40 bis 60 % erreichen [57, 58]. Mit der CAR-T-Zell-Therapie ist eine weitere Behandlungsoption für Rezidive einer CD19-positiven Vorläufer-B-Zell-ALL verfügbar, die ebenfalls eine kurative Perspektive – bei einigen Pat. auch ohne eine zweite allo-HSZT – bieten kann [59].

Basierend auf der aktuellen Datenlage ergeben sich folgende Empfehlungen:

- **Bei Rezidiv einer Vorläufer-B-Zell-ALL mit CD19-Expression nach allo-HSZT sollte primär die Option einer CAR-T-Zelltherapie geprüft werden.** Nach aktuellen Daten aus einer Real-World-Analyse der CAR-T-Zell-Anwendungen in Deutschland erreichen hiermit bei akzeptabler Therapietoxizität 43% der Pat. ein ereignisfreies Überleben nach 2 Jahren, in der Mehrzahl ohne konsolidierende zweite allo-HSZT [60].

-
- **Bei Pat. ohne Option für eine CAR-T-Zell-Therapie ergibt sich folgende Empfehlung:**
- Bei **Rezidiv >6 Monate** nach erster allo-HSZT und ausreichendem klinischen Zustand ist eine intensive Remissionsinduktion anzustreben. Die Auswahl des Induktionsregimes sollte unter Berücksichtigung der bisherigen Therapien einschließlich 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 [61], Inotuzumab [62] oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren zur Anwendung kommen, insbesondere dann, wenn Kontraindikationen für eine Chemotherapie oder eine bekannte Refraktärität vorliegen.
- Auch bei Pat. 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 oben genannten immunologischen bzw. zelltherapeutischen Therapieverfahren vielversprechender.
- Bei **Erreichen einer Remission** sollte eine **zweite allo-HSZT** durchgeführt werden sofern hierzu keine Kontraindikationen bestehen. Aufgrund der unzureichenden Datelage bleibt offen, ob hier ein Spenderwechsel und ein erneut myeloablatives Konditionierungsregime mit zur ersten allo-HSZT alternativer Substanzwahl oder eine RIC ergänzt durch eine nachfolgende Immuntherapie optimal ist. Bezüglich des letztgenannten Ansatzes sind vielversprechende Daten mit einer haploidentischen HSZT nach RIC publiziert worden [57].

Bei fehlender Durchführbarkeit einer CAR-T-Zell-Therapie oder einer zweiten allo-HSZT (z.B. Kontraindikationen, fehlende Verfügbarkeit, kein Erreichen einer erneuten Remission) stellt die Kombination aus niedrig-dosierter metronomischer konventioneller Chemotherapie und DLI eine weitere Behandlungsmöglichkeit dar. Mit diesem Therapieansatz konnten bei einer begrenzten Patientenzahl länger anhaltende Remissionen erzielt werden [57].

Aktuelle 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 [63]. Da diese gegenüber anderen Optionen häufig nicht überlappende Toxizitätsprofile aufweisen, sollte deren Einsatz im individuellen Fall geprüft werden. Hierzu ist eine umfassende genetische Analyse von ALL-Rezidiven nach allogener SZT erforderlich, die innerhalb des INFORM-Projektes erfolgen kann.

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

6.2.3 Chronische Myeloische Leukämie

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der Chronisch Myeloischen Leukämie (CML) finden sich in der [Onkopedia Leitlinie Chronische Myeloische Leukämie](#).

6.2.3.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien

Das Konzept der DLI wurde erstmals erfolgreich in Patienten mit CML beschrieben, und es existieren zahlreiche Berichte, die eine hohe Effektivität des GvL-Effektes belegen. Allerdings existieren keine prospektiven Daten zur prophylaktischen Applikation und ein solcher Ansatz muss

daher individuell bei hohem Rezidivrisiko evaluiert werden. Gleiches gilt für die prophylaktische Applikation von TKI.

Andererseits erfolgt seit Etablierung der TKI-Therapie die allo-HSZT nur bei Pat. mit Resistenzvermittelnden Mutationen oder bei CML in Akzeleration oder Blastenkrise. Für diese Patienten besteht ein hohes Rezidivrisiko nach alloSZT und prophylaktische Ansätze zur Verstärkung des GvL-Effektes erscheinen daher gerechtfertigt.

Tabelle 6: Erhaltungstherapie und prophylaktische Interventionen bei CML

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	prophylaktische DLI in eskalierter Dosis bei Pat. mit erhöhtem Rezidivrisiko (residuelle Erkrankung oder MRD-Positivität vor allo-HSZT)	keine belastbaren Daten verfügbar	
TKI (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib)*	häufigste TKI für Erhaltungstherapie: Dasatinib (n = 50), Imatinib (n = 27), Nilotinib (n = 27)	kein Vorteil der Erhaltungstherapie für OS und PFS (retrospektive Registeranalyse)	[64]

Legende:

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

6.2.3.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen

Eine zügige Reduktion der Immunsuppression und deren Stopp kann bei Pat. mit positiver MRD und / oder gemischtem, insbesondere linienspezifischem Chimärismus ein Rezidiv verhindern und langfristige komplette Remissionen erreichen.

Tabelle 7: Ausgewählte spezifische präemptive und therapeutische Interventionen bei CML

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	bei positiver MRD oder Rezidiv, in eskalierenden Dosen; ggf. nach oder unter paralleler Behandlung mit TKI	Wirksamkeit gut belegt, 5-Jahres PFS und OS teilweise >50% (prospektive Phase 2 Studien und Fallserien)	[65]
TKI*	bei positiver MRD oder Rezidiv, je nach BCR-ABL-Mutationsstatus (T315I etc.)	Wirksamkeit belegt, ggf. höhere Toxizität, Hinweise auf bessere Wirksamkeit als TKI bei Kombination mit DLI (retrospektive Analysen)	[66]
Zweite alloSZT	in individueller Abwägung	wenig belastbare Daten (retrospektive Analysen)	[67]
Chemo-therapie / IFN-α	siehe Onkopedia Leitlinie CML	ggf. höhere Toxizität und höheres GvHD-Risiko	

Legende:

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

6.2.4 Myeloproliferative Neoplasien

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) finden sich in [Onkopedia Leitlinie Myeloproliferative Neoplasien](#) und in den jeweiligen Entitäts-bezogenen Leitlinien.

6.2.4.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien

Es gibt keine gesicherten Daten zu prophylaktischen Interventionen oder Erhaltungstherapien und diese wird daher nicht empfohlen.

6.2.4.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen

Eine zügige Reduktion der Immunsuppression und deren Stopp kann bei Pat. mit positiver MRD und / oder gemischtem, insbesondere linienspezifischem Chimärismus ein Rezidiv verhindern und langfristige komplette Remissionen erreichen. Ebenso zeigen DLI bei MPN-Rezidiv nach allo-HSZT eine Wirksamkeit.

Tabelle 8: Ausgewählte spezifische präemptive und therapeutische Interventionen bei MPN

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	präemptiv oder therapeutisch, eskalierende Dosen	2-Jahres PFS und OS >50%; molCR-Rate höher bei präemptiven DLI (retrospektiven Analyse)	[68]
Zweite alloSZT	therapeutisch bei Rezidiv oder Transplantatversagen in individueller Abwägung, dosisreduzierte Konditionierung (RIC) mit oder ohne Spenderwechsel	3-Jahres-OS und RFS ca. 40% bis 50% (retrospektive, uni- und multizentrische Analysen)	[69, 70]
Chemo-therapie, gezielte Therapie	siehe Onkopedia Leitlinie MPN	ggf. höhere Toxizität	

Legende:

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

6.2.5 Chronische Lymphatische Leukämie

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

6.2.5.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien

Es gibt keine gesicherten Daten zu prophylaktischen Interventionen oder Erhaltungstherapien.

6.2.5.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen

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 allo-HSZT ein. Daher bedarf die unmittelbar nach allo-HSZT persistierende minimale oder auch klinisch 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 Pat. zu rechnen. Diese Pat. haben auch auf lange Sicht (>10 Jahre) ein sehr geringes Rezidivrisiko.

Bereits in der Prä-Ibrutinib-Ära war die Prognose von Pat. 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 Pat. mit Hochrisiko-CLL. Dagegen ist das Überleben bei Rezidiv mit Richter-Transformation nach allo-HSZT deutlich schlechter.

Tabelle 9: Ausgewählte spezifische präemptive und therapeutische Interventionen bei CLL

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	präemptiv oder therapeutisch in eskalierenden Dosen	geringe Wirksamkeit, ggf. sinnvoll nach T-Zell-depletierender Konditionierung (retrospektive Analysen)	[71]
BTK-Inhibitoren	therapeutisch	geringe molCR-Rate; OS >70% (Registeranalyse)	[72]
Venetoclax	therapeutisch, ggf. in Kombination mit Rituximab	Ansprechen wahrscheinlich (Fallserien)	[73]
Zweite alloSZT	in individueller Abwägung	keine belastbaren Daten	
Chemotherapie	siehe Onkopedia Leitlinie CLL	ggf. höhere Toxizität	

Legende:

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

6.2.6 Hodgkin-Lymphom

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Hodgkin-Lymphoms (HL) finden sich in der [Onkopedia Leitlinie Hodgkin Lymphom](#).

6.2.6.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien

Es gibt keine gesicherten Daten zu prophylaktischen Interventionen oder Erhaltungstherapien.

6.2.6.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen

Eine zügige Reduktion der Immunsuppression und deren Stopp kann bei Pat. mit positiver MRD und / oder gemischtem, insbesondere linienspezifischem Chimärismus ein Rezidiv verhindern und langfristige komplette Remissionen erreichen.

Tabelle 10: Ausgewählte spezifische präemptive und therapeutische Interventionen bei HL

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	präemptiv oder therapeutisch in eskalierenden Dosen	Wirksamkeit wahrscheinlich (Fallserien)	[74]
Brentuximab- Vedotin, Nivolumab	therapeutisch siehe Onkopedia Leitlinie Hodgkin Lymphom	Wirksamkeit wahrscheinlich ; hohes GvHD Risiko bei PD-L1-Inhibition (Fallserien)	[75]
Zweite alloSZT	in individueller Abwägung	keine belastbaren Daten	
Chemotherapie / Antikörper	siehe Onkopedia Leitlinie Hodgkin Lymphom	ggf. höhere Toxizität und erhöhtes GvHD-Risiko (insbesondere bei PD1/PD-1 Inhibition)	

Legende:

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

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

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 Pat. mit HL-Rezidiv nach allo-HSZT vergleichsweise gute mediane Überlebenszeiten von über 2 Jahren erzielt werden. In jüngerer Zeit wurden bei HL-Rezidiv nach allo-HSZT erfolgreich das gegen CD30 gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC, antibody drug compound)

Brentuximab-Vedotin (BV) [75] und anti-PD1-Antikörper [76] 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. 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. Für BV ist weiterhin das ggf. nach allo-HSZT erhöhte Risiko einer Polyneuropathie zu beachten. Die erfolgreiche Kombination von BV mit DLI wurde berichtet.

6.2.7 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 selten. Vor diesem Hintergrund sind strukturierte Daten zum Management des Rezidivs nach allo-HSZT nur schwer zu erheben. Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Follikulären Lymphoms finden sich in der Onkopedia Leitlinie Follikuläres Lymphom.

6.2.7.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien

Es gibt keine gesicherten Daten zu prophylaktischen Interventionen oder Erhaltungstherapien.

6.2.7.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen

Aufgrund der generell fehlenden Option der MRD-Diagnostik spielen präemptive Strategien beim FL keine Rolle. Im manifesten Rezidiv scheinen immunmodulatorische Interventionen (Reduktion der Immunsuppression, DLI) und FL-typische Standardtherapien (CD20-Antikörper, Chemoimmuntherapien) wirksam zu sein, so dass die mediane Überlebensdauer für Rezidive nach allo-HSZT mit >2 Jahre eingeschätzt werden kann. Es existieren keine Daten zum Einsatz von CAR-T-Zellen nach allo-HSZT, jedoch besteht in Analogie zum DLBCL eine Aussicht auf langfristige Remissionen. Zur Verwendung bispezifischer Antikörper (bispecific T-cell engager, BiTE) wie Mosunetuzumab zur Rezidivtherapie des FL nach allo-HSZT fehlt ebenfalls die Datengrundlage, insbesondere im Hinblick auf das Risiko der GvHD-Induktion durch die Substanz-immanente T-Zell-Aktivierung.

Tabelle 11: Ausgewählte spezifische präemptive und therapeutische Interventionen bei follikulärem Lymphom

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	therapeutisch, Monotherapie	hohe CR-Rate (77%) mit PFS 65% nach 74 Monaten (Registeranalyse)	[77]
Zweite alloSZT	therapeutisch; vorherige Remissionsinduktion, Spenderwechsel und Konditionierung in individueller Entscheidung	prognostisch günstig: längeres Intervall zwischen erster und zweiter allo-HSZT, chemosensitive Erkrankung; ca. 20% Langzeitremissionen (Registeranalyse)	[78]
CAR-T-Zellen Axicabtagen ciloleu- cel, Tisagenleleu- cel	erwachsene Pat. mit r/r FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie; Rezidiv nach alloSZT nicht ausgeschlossen	langfristiges Ansprechen möglich (Fallberichte)	[79]
Chemotherapie / Anti- körper	siehe Onkopedia Leitlinie Follikuläres Lymphom	Ggf. höhere Toxizität	

Legende:

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

6.2.8 Mantelzell Lymphom

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Mantelzell-Lymphoms (MCL) finden sich in der Onkopedia Leitlinie Mantelzell-Lymphom. Auch beim 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. Jedoch sind Rezidive bei Pat. mit MCL nach allo-HSZT häufiger als beim FL und die Prognose des MCL-Rezidivs nach allo-HSZT schien in der Prä-BTKi-Ära deutlich ungünstiger mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr, wobei die Datenlage äußerst begrenzt ist.

6.2.8.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien

Es gibt keine gesicherten Daten zu prophylaktischen Interventionen oder Erhaltungstherapien.

6.2.8.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen

Trotz etablierter Methoden des MRD-Monitorings liegen zu präemptiven Strategien beim MCL keine belastbaren Daten vor. Im manifesten Rezidiv bietet die Reduktion der Immunsuppression eine potentiell wirksame Option. DLI zeigen eine nur moderate Aktivität. MCL-typische Standardtherapien (CD20-Antikörper, Chemoimmuntherapien, Ibrutinib, Pirtobrutinib sowie die (off-label) Kombination Ibrutinib / Venetoclax) scheinen wirksam zu sein, so dass die mediane Überlebensdauer für Rezidive nach allo-HSZT mit länger als 2 Jahre eingeschätzt werden kann [78, 79, 80]. Bei Pat. mit BTK-Inhibitor-Exposition in der Vorgeschichte sollten jedoch zunächst CAR-T-Zellen als mutmaßlich wirksamste Salvage-Option bevorzugt werden, falls diese Therapieoption nicht bereits in früherer Linie zum Einsatz gekommen sein sollte.

Tabelle 12: Ausgewählte spezifische präemptive und therapeutische Interventionen beim Mantelzelllymphom

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	bei manifestem Rezidiv	gute Wirksamkeit mit 71% CR und medianes PFS 50 Monate (Registeranalysen)	[77]
Zweite alloSZT	therapeutisch; vorherige Remissionsinduktion, Spenderwechsel und Konditionierung in individueller Entscheidung	prognostisch günstig: längeres Intervall zwischen erster und zweiter allo-HSZT, chemosensitive Erkrankung; ca. 20% Langzeitremissionen (Registerstudie)	[78]
CAR-T-Zellen Brexucabtagen autoleucel	r/r MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	langfristiges Ansprechen möglich (Phase 1-Studie, Fallberichte)	[79]
Pirtobrutinib	r/r MCL mit BTK-Inhibitor-Präexposition	Krankheitskontrolle mutmaßlich CART unterlegen (Phase 1/2 Studie)	[81]
Chemotherapie / Antikörper / Immunmodulatorische Substanzen	siehe Onkopedia Leitlinie Mantelzelllymphom	ggf. höhere Toxizität und erhöhtes GvHD-Risiko (z. B. bei Lenalidomid)	

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

6.2.9 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des DLBCL finden sich in der [Onkopedia-Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom](#). Das 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 Pat. 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.

6.2.9.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien

Es gibt keine gesicherten Daten zu prophylaktischen Interventionen oder Erhaltungstherapien.

6.2.9.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen

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 Pat. kurz.

Neben CAR-T-Zellen, die in Zukunft jedoch in der Regel bereits vor der allo-HSZT zum Einsatz gekommen sein werden, stehen in Abhängigkeit von der Vortherapie weitere zielgerichtete Therapieoptionen für das refraktäre bzw. mehrfach rezidierte DLBCL zur Verfügung, insbesondere Antikörper-Drug'-Konjugate (ADC) wie Polatuzumab Vedotin und Loncastuximab Tesirin. Bei der Kombination Tafasitamab / Lenalidomid ist das GvHD-Risiko als Folge der immunmodulierenden Effekte von Lenalidomid zu berücksichtigen. Belastbare Daten zum Einsatz von bispezifischen Antikörper (AK) bei Rezidiv nach allo-HSZT liegen nicht vor. Trotz dieser innovativen Therapiemöglichkeiten bleibt die Prognose von Pat. mit DLBCL, die nach allo-HSZT rezidivieren unbefriedigend.

Tabelle 13: Ausgewählte spezifische präemptive und therapeutische Interventionen beim Diffus großzelligem Lymphom

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	bei manifestem Rezidiv	moderate Wirksamkeit (geringer als bei FL und MCL) mit 32% CR und medianes PFS 38 Monate (Registeranalysen)	[77]
Zweite allo-HSZT	therapeutisch; vorherige Remissionsinduktion, Spenderwechsel und Konditionierung in individueller Entscheidung	prognostisch günstig; längeres Intervall zwischen erster und zweiter allo-HSZT, chemosensitive Erkrankung; ca. 20% Langzeitremissionen (Registeranalyse)	[78]
CAR-T-Zellen Axicabtagen ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, Tisagenleleucel	rezidiertes / refraktäres DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien	Langfristiges Ansprechen möglich; OS, PFS ähnlich wie Patienten mit vorheriger allo-HSZT mit 50% und 30% (Phase 1-Studie; Registeranalyse)	[82]
Chemotherapie, ADC (Polatuzumab Vedotin, Loncastuximab Tesirin)	siehe Onkopedia Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	ggf. höhere Toxizität; für ADC und bispezifische AK, generell Ansprechraten in später Linie relativ niedrig und nur wenige Daten zum Einsatz nach allo-HSZT	

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

6.2.10 T-Zell-Lymphome

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der Peripheren T-Zell-Lymphome (PTCL) finden sich in der entitätsbezogenen [Onkopedia-Leitlinie PTCL](#). 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. Dennoch ist die Prognose von PTCL-Rezidiven nach allo-HSZT bisher insgesamt ungünstig. Auch bei den primär kutanten T-NHL, Mycosis fungoides und Sezary-Syndrom erfolgt im Einzelfall die allo-HSZT und auch hier ist ein GvL-Effekt wahrscheinlich [83].

6.2.10.1 Prophylaktische Interventionen und Erhaltungstherapien

Es gibt keine gesicherten Daten zu prophylaktischen Interventionen oder Erhaltungstherapien.

6.2.10.2 Präemptive und spezielle therapeutische Interventionen

Tabelle 14: Ausgewählte spezifische präemptive und therapeutische Interventionen beim PTCL

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	bei manifestem Rezidiv	gute Wirksamkeit mit 53% CR und 83% PFS nach 95 Monaten (retrospektive und Registeranalyse); gute Wirksamkeit auch bei Rezidiv Mycosis fungoides / Sezary S. nach allo-HSZT mit 40% CR (Metaanalyse)	[77, 84, 85]
Zweite alloSZT	bei manifestem Rezidiv; prognostisch günstig: längeres Intervall zwischen erster und zweiter allo-HSZT, chemosensitive Erkrankung	Langzeitremission bei ca. 20% der Patienten (besseres Outcome bei FL und PTCL als bei MCL und DLBCL) (Registerstudie)	[78]
Chemotherapie	siehe Onkopedia Leitlinie Peripheres T-Zell-Lymphom	ggf. höhere Toxizität	

Legende:

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

6.2.11 Multiples Myelom

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms finden sich in der entitätsbezogenen [Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom](#). Ein Graft-versus-Myelom-Effekt gilt als gesichert.

6.2.11.1 Prophylaktische und präemptive Interventionen sowie Erhaltungstherapien

Bei zahlreichen Studien erfolgte die allo-HSZT bei vorliegender partieller Remission (PR) des Multiplen Myeloms. Entsprechend der Biologie der Erkrankung kann dann nach allo-HSZT nicht stringent zwischen prophylaktischen und präemptiven Ansätzen unterschieden werden und diese werden hier daher in Abweichung zu den anderen Entitäten gemeinsam dargestellt.

Die nach DLI-Gabe - teilweise in Kombination mit zielgerichteter Therapie - beobachtete Verbesserung des Remissionsstatus mit Erreichen einer CR deutet daraufhin, dass möglicherweise auch die geplant prophylaktische DLI-Gabe bei ausgewählten Patienten einen Stellenwert hat.

Es existieren Daten aus zahlreichen prospektiven Studien die einen Einsatz von Lenalidomid oder Bortezomib nach alloSZT als Erhaltungstherapie rechtfertigen. Daten zum präemptiven Einsatz oder zur Erhaltungstherapie mit monoklonalen Antikörpern (Daratumumab, Elotuzumab etc.) fehlen.

Tabelle 15: Erhaltungstherapie und prophylaktische Interventionen beim Multiplen Myelom

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	DLI in eskalierten Dosen bei CR oder SD nach allo-HSZT, teilweise in Kombination mit Lenalidomid, Bortezomib	77% Ansprechen, 26% molekulare Remission, 8-Jahres PFS 43% und OS 67%; aGVHD II-IV 33% (Phase 2 Studien)	[86]
Lenalidomid*	Beginn >60 Tage nach allo-HSZT und niedrigere Dosis (5 – 15mg) resultiert in geringerer aGVHD-Rate	Hinweise für verbessertes PFS (60% nach 2 Jahren) aber hohe Rate an aGVHD (Phase II Studien)	[87]
Bortezomib*	Beginn ab Tag +80 nach allo-HSZT; Gabe i. v. (1,6mg/m ²) oder s. c. (2,6mg/m ²)	Hinweise für verbesserte CR einschließlich MRD-Ansprechen, verbessertes PFS (40% nach 4 Jahren) bei geringerer GvHD-Rate (Phase II-Studien)	[87]
Ixazomib*	3mg Tag 1, 8, 15; ab Tag +60 nach allo-HSZT	keine zusätzlichen Toxizitäten, keine Aussagen zur Effektivität (Placebo-kontrollierte Phase 2 Studie)	[88]

Legende:

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

6.2.11.2 Spezielle therapeutische Interventionen

Der Einsatz therapeutischer DLI ist durch prospektive Studien gesichert. Insgesamt ist jedoch das Ansprechen auf DLI im Rezidiv jedoch limitiert. Ein weiterer Ansatz ist daher die Kombination neuer Substanzen mit DLI, so z. B. Bortezomib oder Thalidomid / Lenalidomid. Allerdings muss bei Lenalidomid anhand der Erfahrungen aus der Erhaltungstherapie (s. o.) mit einer erhöhten GvHD-Rate gerechnet werden.

Eine neue Option stellt die Therapie mit CAR-T-Zellen und bispezifischen Antikörpern dar.

Tabelle 16: Ausgewählte spezifische präemptive und therapeutische Interventionen beim Multiplen Myelom

Intervention	Ausgewählte Details	Effekt	Ref.
DLI	in eskalierten Dosen ggf. in Kombination mit CTx oder gezielten Substanzen (Thalidomid)	Ca.50% Remissionen (CR / PR); PFS (median) 19 Monate; aGVHD III-IV bis 20%, extensive cGVHD bis 30%; GvHD mit Ansprechen assoziiert (prospektive Studien)	[89]
Zweite allo-HSZT	Einsatz bei Rezidiv oder Transplantatversagen	Vorteil bei HLA-identem Spender für 1. und 2. allo-HSZT und bei Abstand <2 Jahre zwischen 1. und 2. allo-HSZT (5-Jahres OS 31% vs. 10%) (retrospektive Analyse)	[90]
CAR-T-Zellen Ciltacabtagen auto-leucel, Idecabtagen vicleucel	nach >2 Therapien, die einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper enthalten haben und mit Progression unter der letzten Therapie (in einigen Studien Pat. mit Z. n. alloSZT generell oder innerhalb 6 Monate abgeschlossen)	Nur wenige Daten für Pat. nach allo-HSZT verfügbar; Hinweise für Effektivität ohne relevante Zunahme der Toxizität inkl. GvHD-Rate (Subgruppenanalysen in Phase 2 Studien)	[91]
Zielgerichtete Therapie, bispezifische Antikörper und Chemotherapie	siehe Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom	Ggf. höhere Toxizität und bei Lenalidomid höhere aGVHD-Rate	

Legende:

* - zum Zeitpunkt der Veröffentlichung liegt keine Zulassung in Deutschland vor

6.2.12 Benigne Erkrankungen

Die allo-HSZT wird als Standardtherapie oder klinische Option bei zahlreichen teilweise sehr seltenen Erkrankungen der Hämatopoese und Hämoglobinopathien (Aplastische Anämie, Fanconi-Anämie, Thalassämie etc.), Autoimmunerkrankungen und Immundefekten (SCID, Non-SCID etc.) sowie Lysosomalen Speicherkrankheiten (Mukopolysaccharoidose etc.) empfohlen [92].

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der jeweiligen Erkrankungen finden sich in den betreffenden Onkopedia Leitlinien. Das Prinzip der allo-HSZT besteht hier in der Rekonstitution einer funktionsfähigen Knochenmark- und Immunfunktion; ein allogener Immun-effekt gegen Empfängerzellen ist nicht Ziel der Therapie.

Es existieren keine prospektiven Daten zu prophylaktischen Interventionen. Bei gemischtem Chimärismus sind DLI unter Abwägung des GvHD-Risikos oder aber eine zweite allo-HSZT in individueller Entscheidung erfolgsversprechend [93].

9 Literatur

1. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, 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(19):2157-2164. DOI:10.1200/JCO.2016.70.7349
2. Bornhäuser M, Kienast J, Trenschele R, 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(10):1035-1044. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70349-2
3. Hourigan CS, Dillon LW, Gui G, et al. Impact of Conditioning Intensity of Allogeneic Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With Genomic Evidence of Residual Disease. *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1273-1283. DOI:10.1200/JCO.19.03011
4. Craddock C, Nagra S, Peniket A, et al. Factors predicting long-term survival after T-cell depleted reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2010;95(6):989-995. DOI:10.3324/haematol.2009.013920
5. Rettinger E, Willasch AM, Kreyenberg H, et al. Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2011;118(20):5681-5688. DOI:10.1182/blood-2011-04-348805
6. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. 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):855-864. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70225-6
7. Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(1):43-53. DOI:10.1056/NEJMoa1506002
8. Soiffer RJ, Kim HT, McGuirk J, et al. Prospective, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Anti-T-Lymphocyte Globulin to Assess Impact on Chronic Graft-Versus-Host Disease-Free Survival in Patients Undergoing HLA-Matched Unrelated Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol.* 2017;35(36):4003-4011. DOI:10.1200/JCO.2017.75.8177
9. Oran B, Giralt S, Couriel D, et al. Treatment of AML and MDS relapsing after reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia.* 2007;21(12):2540-2544. DOI:10.1038/sj.leu.2404828
10. Porter DL, Alyea EP, Antin JH, 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(11):1467-1503. DOI:10.1016/j.bbmt.2010.08.001

11. Frassoni F, Barrett AJ, Grañena A, 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(3):317-320. DOI:10.1111/j.1365-2141.1988.tb02488.x
12. Arellano ML, Langston A, Winton E, Flowers CR, Waller EK. Treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(1):116-123. DOI:10.1016/j.bbmt.2006.09.005
13. Kirkham AM, Bailey AJM, Masurekar A, et al. Can GCSF-stimulated donor lymphocyte infusions improve outcomes for relapsed disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation? A systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2022;63(14):3276-3287. DOI:10.1080/10428194.2022.2118530
14. Tsirigotis 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(11):1431-1438. DOI:10.1038/bmt.2016.167
15. Dholaria B, Savani BN, Labopin M, et al. 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(1):47-58. DOI:10.3324/haematol.2019.219790
16. Alyea EP, DeAngelo DJ, Moldrem J, et al. NCI First International Workshop on The Biology, Prevention and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: report from the committee on prevention of relapse following allogeneic cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(8):1037-1069. DOI:10.1016/j.bbmt.2010.05.005
17. Schmid C, Kuball J, Bug G. Defining the Role of Donor Lymphocyte Infusion in High-Risk Hematologic Malignancies. *J Clin Oncol.* 2021;39(5):397-418. DOI:10.1200/JCO.20.01719
18. Duncavage EJ, Jacoby MA, Chang GS, et al. Mutation Clearance after Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1028-1041. DOI:10.1056/NEJMoa1804714
19. Mathew NR, Baumgartner F, Braun L, et al. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells [published correction appears in *Nat Med.* 2018 Apr 10;24(4):526]. *Nat Med.* 2018;24(3):282-291. DOI:10.1038/nm.4484
20. Zhang Z, Hasegawa Y, Hashimoto D, et al. Gilteritinib enhances graft-versus-leukemia effects against FLT3-ITD mutant leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(5):775-780. DOI:10.1038/s41409-022-01619-4
21. Schmid C, Labopin M, Schaap N, et al. 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(5):782-787. DOI:10.1111/bjh.15691
22. Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2993-3002. DOI:10.1200/JCO.19.03345
23. Xuan L, Wang Y, Yang K, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2023;10(8):e600-e611. DOI:10.1016/S2352-3026(23)00117-5

24. Levis MJ, Hamadani M, Logan BR, Jones RJ, Singh AK, Litzow MR, et al. Post-Hoc Analysis of Measurable Residual Disease from BMT-CTN 1506/Morpho: FLT3-ITD Variant Allele Frequency and Survival Are Highly Correlated. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):973
25. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2023 Oct 14;402(10410):1328]. *Lancet*. 2023;401(10388):1571-1583. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00464-6
26. Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients [published correction appears in *Blood Adv*. 2021 Mar 23;5(6):1755-1756]. *Blood Adv*. 2020;4(21):5580-5588. DOI:10.1182/bloodadvances.2020002544
27. Bewersdorf JP, Allen C, Mirza AS, et al. Hypomethylating Agents and FLT3 Inhibitors As Maintenance Treatment for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(12):997.e1-997.e11. DOI:10.1016/j.jtct.2021.09.005
28. Gao L, Zhang Y, Wang S, et al. Effect of rhG-CSF Combined With Decitabine Prophylaxis on Relapse of Patients With High-Risk MRD-Negative AML After HSCT: An Open-Label, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(36):4249-4259. DOI:10.1200/JCO.19.03277
29. Mo XD, Zhang XH, Xu LP, et al. 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(3):297-308. DOI:10.1111/ejh.12591
30. Yan CH, Liu DH, Liu KY, 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(14):3256-3262. DOI:10.1182/blood-2011-09-380386
31. Schmid C, Labopin M, Nagler A, et al. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;119(6):1599-1606. DOI:10.1182/blood-2011-08-375840
32. Platzbecker U, Wermke M, Radke J, et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia*. 2012;26(3):381-389. DOI:10.1038/leu.2011.234
33. Platzbecker U, Middeke JM, Sockel K, et al. Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1668-1679. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30580-1
34. Metzelder SK, Schroeder T, Finck A, 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(11):2353-2359. DOI:10.1038/leu.2012.105
35. Schroeder T, Stelljes M, Christopeit M, et al. Azacitidine, lenalidomide and donor lymphocyte infusions for relapse of myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia and chronic myelomonocytic leukemia after allogeneic transplant: the Azalena-Trial. *Haematologica*. 2023;108(11):3001-3010. Published 2023 Nov 1. DOI:10.3324/haematol.2022.282570

36. Schuler E, Wagner-Drouet EM, Ajib S, et al. Treatment of myeloid malignancies relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with venetoclax and hypomethylating agents—a retrospective multicenter analysis on behalf of the German Cooperative Transplant Study Group [published correction appears in *Ann Hematol*. 2021 Aug;100(8):2141-2142]. *Ann Hematol*. 2021;100(4):959-968. DOI:10.1007/s00277-020-04321-x
37. Christopheit M, Kuss O, Finke J, et al. 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(26):3259-3271. DOI:10.1200/JCO.2012.44.7961
38. Kharfan-Dabaja MA, Reljic T, Yassine F, et al. Efficacy of a Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant in Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(11):767.e1-767.e11. DOI:10.1016/j.jtct.2022.08.008
39. Davids MS, Kim HT, Bachireddy P, et al. Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med*. 2016;375(2):143-153. DOI:10.1056/NEJMoa1601202
40. Bashey A, Medina B, Corringham S, et al. CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113(7):1581-1588. DOI:10.1182/blood-2008-07-168468
41. Albring JC, Inselmann S, Sauer T, et al. PD-1 checkpoint blockade in patients with relapsed AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):317-320. DOI:10.1038/bmt.2016.274
42. Holderried TAW, Fraccaroli A, Schumacher M, et al. The role of checkpoint blockade after allogeneic stem cell transplantation in diseases other than Hodgkin's Lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1662-1667. DOI:10.1038/s41409-019-0498-0
43. Apostolova P, Kreutmair S, Toffalori C, et al. Phase II trial of hypomethylating agent combined with nivolumab for acute myeloid leukaemia relapse after allogeneic haematopoietic cell transplantation—Immune signature correlates with response. *Br J Haematol*. 2023;203(2):264-281. DOI:10.1111/bjh.19007
44. Penter L, Liu Y, Wolff JO, et al. Mechanisms of response and resistance to combined decitabine and ipilimumab for advanced myeloid disease. *Blood*. 2023;141(15):1817-1830. DOI:10.1182/blood.2022018246
45. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood*. 2019;133(7):676-687. DOI:10.1182/blood-2018-08-869008
46. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2386-2398. DOI:10.1056/NEJMoa1716984
47. Haupt M, Jäkel N, Wachsmuth M, et al. Prophylactic And Preemptive Use Of Dli Compare Favourably To Their Therapeutic Use In Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (All) – Results Of A Multicentre Retrospective Study. *Haemasphere*. 2023;8th Congress of EHA, Abstract Book. 2023:541.
48. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, et al. 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(6):1254-1262. DOI:10.1038/leu.2012.352
49. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847. DOI:10.1056/NEJMoa1609783

50. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;375(8):740-753. DOI:10.1056/NEJMoa1509277
51. Al Malki MM, Aldoss I, Stiller T, et al. Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(9):519-522. DOI:10.1016/j.clml.2016.06.005
52. Menon NN, Jenkins LM, Cui H, et al. Factors associated with improved outcomes after second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed pediatric leukemia. *Ann Hematol.* 2016;95(4):637-644. DOI:10.1007/s00277-016-2599-9
53. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet.* 2021;398(10299):491-502. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01222-8
54. Begna KH, Abdallah NH, Janania-Martinez M, et al. Daratumumab and brentuximab vedotin combination therapy in T-cell acute lymphoblastic leukemia refractory to conventional chemotherapy and allogeneic stem cell transplant. *Haematologica.* Published online September 14, 2023. DOI:10.3324/haematol.2023.283740
55. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol.* 2018;180(1):82-89. DOI:10.1111/bjh.14965
56. Rettinger E, Merker M, Salzmann-Manrique E, et al. Pre-Emptive Immunotherapy for Clearance of Molecular Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia after Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(1):87-95. DOI:10.1016/j.bbmt.2016.10.006
57. Willasch AM, Salzmann-Manrique 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(2):201-208. DOI:10.1038/bmt.2016.224
58. Bierings M. Therapy of pediatric ALL relapsing after allogeneic transplant: how to make progress with limited patient numbers?. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(2):197-198. DOI:10.1038/bmt.2016.276
59. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1664-1669. DOI:10.1200/JCO.22.00642
60. Bader P, Rossig C, Hutter M, et al. CD19 CAR T cells are an effective therapy for post-transplant relapse in patients with B-lineage ALL: real-world data from Germany. *Blood Adv.* 2023;7(11):2436-2448. DOI:10.1182/bloodadvances.2022008981
61. 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(36):4381-4389. DOI:10.1200/JCO.2016.67.3301
62. 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(2):369-372. DOI:10.1002/pbc.24721
63. Hoell JI, Ginzl S, Kuhlen M, et al. Pediatric ALL relapses after allo-SCT show high individuality, clonal dynamics, selective pressure, and druggable targets. *Blood Adv.* 2019;3(20):3143-3156. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000051
64. DeFilipp Z, Ancheta R, Liu Y, et al. Maintenance Tyrosine Kinase Inhibitors Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(3):472-479. DOI:10.1016/j.bbmt.2019.10.017

65. Zuckerman T, Katz T, Haddad N, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia: risk stratified approach with a long-term follow-up. *Am J Hematol.* 2012;87(9):875-879. DOI:10.1002/ajh.23263
66. Shanavas M, Messner HA, Kamel-Reid S, et al. A comparison of long-term outcomes of donor lymphocyte infusions and tyrosine kinase inhibitors in patients with relapsed CML after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(1):87-92. DOI:10.1016/j.clml.2013.09.010
67. Gyurkocza B, Storb R, Chauncey TR, Maloney DG, Storer BE, Sandmaier BM. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapse after first allografts. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(7):1758-1766. DOI:10.1080/10428194.2018.1542149
68. Gagelmann N, Wolschke C, Badbaran A, et al. Donor Lymphocyte Infusion and Molecular Monitoring for Relapsed Myelofibrosis After Hematopoietic Cell Transplantation. *Hemasphere.* 2023;7(7):e921. Published 2023 Jun 30. DOI:10.1097/HS9.0000000000000921
69. Nabergoj M, Mauff K, Robin M, et al. Outcomes following second allogeneic haematopoietic cell transplantation in patients with myelofibrosis: a retrospective study of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(8):1944-1952. DOI:10.1038/s41409-021-01271-4
70. Atagunduz IK, Klyuchnikov E, Wolschke C, et al. Treosulfan-Based Conditioning Regimen for Second Allograft in Patients with Myelofibrosis. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3098. Published 2020 Oct 23. DOI:10.3390/cancers12113098
71. Hahn M, Böttcher S, Dietrich S, et al. 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(10):1279-1285. DOI:10.1038/bmt.2015.150
72. Michallet M, Dreger P, Sobh M, et al. Ibrutinib as a salvage therapy after allogeneic HCT for chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(5):884-890. DOI:10.1038/s41409-019-0742-7
73. Al-Sawaf O, Herling CD, Holtick U, et al. Venetoclax plus rituximab or obinutuzumab after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2019;104(5):e224-e226. DOI:10.3324/haematol.2018.212837
74. Oba U, Koga Y, Suminoe A, Hara T. Donor lymphocyte infusion is an effective therapy for relapsed Hodgkin lymphoma after reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2014;100(5):511-513. DOI:10.1007/s12185-014-1654-3
75. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, et al. Brentuximab vedotin for recurrent Hodgkin lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Cancer.* 2019;125(1):90-98. DOI:10.1002/cncr.31755
76. Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2017;129(18):2471-2478. DOI:10.1182/blood-2016-11-749556
77. 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 Lugano abstracts.* 2019;37:S2: 316-17.
78. Horstmann K, Boumendil A, Finke J, et al. Second allo-SCT in patients with lymphoma relapse after a first allogeneic transplantation. A retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(6):790-794. DOI:10.1038/bmt.2015.12
79. Schubert ML, Dietrich S, Stilgenbauer S, et al. 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;26(9):1575-1580. DOI:10.1016/j.bbmt.2020.04.025
80. Heinzlmann F, Bethge W, Beelen DW, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(5):654-662. DOI:10.1038/bmt.2015.348
 81. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2023;41(24):3988-3997. DOI:10.1200/JCO.23.00562
 82. Bethge WA, Martus P, Schmitt M, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood.* 2022;140(4):349-358. DOI:10.1182/blood.2021015209
 83. Goyal A, O'Leary D, Foss F. Allogeneic stem cell transplant for treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(1):41-51. DOI:10.1038/s41409-023-02122-0
 84. Doderer A, Spina F, Narni F, et al. 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(3):520-526. DOI:10.1038/leu.2011.240
 85. Goyal A, O'Leary D, Foss F. Allogeneic stem cell transplant for treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(1):41-51. DOI:10.1038/s41409-023-02122-0
 86. Gröger M, Gagelmann N, Wolschke C, et al. Long-Term Results of Prophylactic Donor Lymphocyte Infusions for Patients with Multiple Myeloma after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(7):1399-1405. DOI:10.1016/j.bbmt.2018.04.018
 87. Kawamura K. Maintenance therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2023;118(2):193-200. DOI:10.1007/s12185-023-03602-1
 88. Bashir Q, Nishihori T, Pasquini MC, et al. A Multicenter Phase II, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Maintenance Ixazomib After Allogeneic Transplantation for High-Risk Multiple Myeloma: Results of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 1302 Trial. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(6):358.e1-358.e7. DOI:10.1016/j.jtct.2022.07.007
 89. Kröger N, Shimoni A, Zagrivnaja M, et al. Low-dose thalidomide and donor lymphocyte infusion as adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2004;104(10):3361-3363. DOI:10.1182/blood-2004-05-2031
 90. Hayden PJ, Eikema DJ, de Wreede LC, et al. Second allogeneic transplants for multiple myeloma: a report from the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(10):2367-2381. DOI:10.1038/s41409-021-01286-x
 91. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2023;389(4):335-347. DOI:10.1056/NEJMoa2303379
 92. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(8):1217-1239. DOI:10.1038/s41409-022-01691-w
 93. Haines HL, Bleasing JJ, Davies SM, et al. Outcomes of donor lymphocyte infusion for treatment of mixed donor chimerism after a reduced-intensity preparative regimen for pedi-

atric patients with nonmalignant diseases. Biol Blood Marrow Transplant.
2015;21(2):288-292. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.10.010

15 Anschriften der Experten

Prof. Dr. med. Peter Bader

Universitätsklinikum Frankfurt
Schwerpunkt Stammzelltransplantation & Immunologie
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
peter.bader@unimedizin-ffm.de

Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge

Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Universitätsklinik II
Hämatologie und Onkologie
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
wolfgang.bethge@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Fetscher Str. 74
01307 Dresden
martin.bornhaeuser@uniklinikum-dresden.de

PD Dr. med. Gesine Bug

Universitätsklinikum Frankfurt
Medizinische Klinik II
Abteilung Hämatologie / Onkologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/M.
g.bug@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. Andreas Burchert

Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH
Klinik für Innere Medizin
Baldinger Str.
35043 Marburg
burchert@staff.uni-marburg.de

PD Dr. med. habil. Maximilian Christopeit

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Onkologie, Hämatologie,
Knochenmarktransplantation mit Abteilung für Pneumologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg
m.christopeit@uke.de

Prof. Dr. med. Peter Dreger

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
peter.dreger@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Jürgen Finke

Universitätsklinikum Freiburg
Medizinische Klinik I
Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
juergen.finke@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Guido Kobbe

Universitätsklinikum Düsseldorf
Medizinische Klinik und Poliklinik
Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
kobbe@med.uni-duesseldorf.de

Dr. med. Sabrina Kraus

Universitätsklinikum Würzburg
Med. Klinik und Poliklinik II
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
kraus_s3@ukw.de

Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Stammzelltransplantation
Onkologische Station
Martinistr. 52
20246 Hamburg
n.kroeger@uke.de

Prof. Dr. med. Roland Meisel

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Kinder-Onkologie,
Hämatologie und Klinische Immunologie
- Pädiatrische Stammzelltherapie -
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
meisel@med.uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. Antonia Maria Müller

Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Transfusionsmedizin und Zelltherapie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
antonia.mueller@meduniwien.ac.at

apl. Prof. Dr. med. Lutz P. Müller

M.-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Universitätsklinik & Poliklinik
Innere Med. IV, Hämatologie & Onkologie
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle
lutz.mueller@uk-halle.de

Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker

Universitätsklinikum Leipzig
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Hämatologie und Zelltherapie
Liebigstr. 22, Haus 7
04103 Leipzig
Uwe.Platzbecker@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. med. Martin Sauer

Medizinische Hochschule Hannover
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
sauer.martin@mh-hannover.de

Prof. Dr. Christoph Schmid

Universitäts-Klinikum Augsburg
II. Medizinische Klinik
Postfach 101920
86009 Augsburg
christoph.schmid@uk-augsburg.de

Prof. Dr. med. Matthias Stelljes

Medizinische Klinik A /
Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstr. 9a
48149 Münster
Matthias.Stelljes@ukmuenster.de

PD Dr. med. Brigitte Strahm

Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Mathildenstraße 1
79106 Freiburg
brigitte.strahm@uniklinik-freiburg.de

Univ.-Prof. Dr. Robert Zeiser

Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Innere Medizin 1
Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
robert.zeiser@uniklinik-freiburg.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Bader, Peter	Goethe Universität Frankfurt	Nein	Ja Novartis, Amgen, Vertus und medac.	Ja aaslizenziert an medac	Ja Vortragshonorar von Novartis, Vertus und Amgen.	Ja Neovii, Novartis and Institution	Nein	Nein
Bethge, Wolfgang	Universitätsklinikum Tübingen	Ja Miltenyi Biotec Allucent Novartis Gilead Janssen BMS Medac	Nein	Nein	Ja Gilead, Novartis, BMS	Ja Miltenyi	Nein	Nein
Bornhäuser, Martin	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden	Ja AdBoard ActiTrexx	Nein	Nein	Ja Jazz Pharmaceuticals Gilead	Nein	Nein	Nein
Bug, Gesine	Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt	Ja Advisory Board: BMS, Jazz, Novartis Beratung: Affimed	Nein	Nein	Ja Vortragshonorar: Otsuka, Jazz, Gilead	Ja Unterstützung zur Durchführung einer klinischen Studie: Novartis	Ja Reisekostenunterstützung: Gilead, Jazz	Nein
Burchert, Andreas	Leitender Oberarzt Klinik für Hämatologie/Onkologie/Immunologie Universitätsklinikum Gießen und Marburg, GmbH Campus Marburg	Nein	Nein	Nein	Ja Incyte, Novartis, Gilead, AOP Orphan, Astellas	Ja Novartis	Nein	Nein
Christopeit, Maximilian	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Dreger, Peter	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Finke, Jürgen	Universitätsklinikum Freiburg	Ja Sanofi, Ad board meeting 2022	Ja Roche, Novartis	Nein	Ja Neovii Biotech Riemser	Ja Neovii Biotech	Ja Medac	Nein
Kobbe, Guido	Universitätsklinikum Düsseldorf Moorenstr. 5 40225 Düsseldorf	Ja Novartis, MSD, Pfizer, Amgen, Gilead, BMS-Celgene, Abbvie, Biotest, Takeda, Eurocept	Nein	Nein	Ja Novartis, MSD, Pfizer, Amgen, Gilead, BMS-Celgene, Abbvie, Biotest, Takeda, Eurocept	Ja BMS-Celgene, Amgen, Abbvie, Medac, Eurocept	Ja Gilead, Medac, Biotest	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Kraus, Sabrina	Universitätsklinikum Würzburg	Ja Advisory Board: BMS, JAZZ Pharmaceuticals, Novartis Pharma GmbH, GSK, Pentixapharm, Janssen Pharmaceutica	Nein	Nein	Ja Honorare: BMS, JAZZ Pharmaceuticals, Novartis, GSK, Janssen, WissWerk, Aurikamed, LinkCare, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein
Kröger, Nicolaus	Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf	Ja BMS, Astellas, Alexion, Neovii, Kite, Novartis, Takeda, Pierre Fabre	Nein	Nein	Ja Alexion, Astellas, BMS, Kite, Neovii, Pierre Fabre, Novartis, Takeda, Therakos	Ja DKMS, Riemser, Novartis	Nein	Nein
Meisel, Roland	Universitätsklinikum Düsseldorf - Pädiatrische Stammzelltherapie - Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie	Ja Novartis Pharma Celgene/ BMS MEDAC Bellicum	Nein	Nein	Nein	Ja Novartis Pharma Celgene/ BMS Kite/ GILEAD Miltenyi Biotech	Nein	Nein
Müller, Antonia Maria	Medizinische Universität Wien seit 05/2022 bis 04/2022 Universitätsspital Zürich	Ja Novartis, Incyte (beides Advisory Boards) Novartis: Expert Statement für Zulassungsbehörde (Ruxolitinib)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Müller, Lutz P.	Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg / Universitätsklinikum Halle (Saale)	Ja Pfizer, Gilead, Novartis, Amgen	Nein	Nein	Nein	Ja Amgen	Ja Gilead, Jazz	Nein
Platzbecker, Uwe	Universitätsklinikum Leipzig	Ja BMS, Curis, Jazz, Ryvu, Abbvie, Janssen	Nein	Nein	Ja BMS, Curis, Jazz, Ryvu, Abbvie, Janssen	Ja BMS, Curis, Jazz, Ryvu, Abbvie, Janssen	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Sauer, Martin	Medizinische Hochschule Hannover	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schmid, Christoph	Universitätsklinikum Augsburg und Medizinische Fakultät Augsburg	Nein	Nein	Nein	Ja Vortragshonorare von Novartis, Jazz, Neovii,	Nein	Ja Unterstützung bei Kongressreisen von Janssen, Novartis, Abbvie, Roch, Neovii, Medac	Nein
Stelljes, Matthias	Universitätsklinikum Münster	Ja Pfizer, Amgen, Astellas Pharma, BMS, MSD, Incyte, Kite /Gilead, Novartis	Nein	Nein	Ja Pfizer, Amgen, Jazz, MSD, medac,	Ja Pfizer	Ja Pfizer, medac, Pierre Fabre	Nein
Strahm, Brigitte	Universitätsklinikum Freiburg Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Mathildenstrasse 1 79106 Freiburg	Ja Novartis (Steering Committee) Pfizer (Advisory Board)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Zeiser, Robert	Uniklinik Freiburg	Ja Beratertätigkeit für Novartis, Neovii, Medac, Incyte, Sanofi und Mallinckrodt.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro

außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft