

12. PRÄVENTION UND BEHANDLUNG VON REZIDIVEN NACH ALLOGENER STAMMZELLTRANSPLANTATION

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

Version 1, Stand Januar 2018

12.1 Zusammenfassung

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

12.2 Grundlagen

12.2.1 Stellenwert und Ziel der Leitlinie

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

12.2.2 Definition Rezidiv, residuelle Erkrankung, Progress und dessen Detektion

Das Rezidiv einer hämatologischen Neoplasie ist definiert als der erneute Krankheitsnachweis, nachdem zuvor eine komplette Remission erreicht wurde. Bei Erkrankungen mit molekularem Marker der Erkrankung, z. B. bei AML oder CML lässt sich die komplette Remission in hämatologische CR (CHR) und molekulare CR (molCR) einteilen. Residuelle Erkrankung beschreibt den Zustand, dass mittels der entitätsspezifischen Diagnostik noch messbare Erkrankung nachweisbar war. Nimmt das Ausmaß der residuellen Erkrankung nach allo-HSZT zu, so liegt ein Progress vor. Nachweismethoden von Rezidiven, residueller Erkrankung und Progress nach allo-HSZT sind krankheitsspezifisch (z. B. PCR-basiertes molekulares Monitoring, Knochenmarkzytologie, Durchflusszytometrie, Knochenmarkhistologie, bildgebende Verfahren bei Lymphomen, Paraprotein beim Multiplen Myelom), siehe DAG-KBT-Leitlinie „Monitoring, Chimärismusanalysen und Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) bzw. eines molekularen Rezidivs“ [1]. 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 Erstdiagnose

unterscheiden [2]. Daher sollte der Nachweis des Rezidivs alle genetischen und molekularen Untersuchungen umfassen, die eine Abschätzung der Prognose und therapeutischer Optionen erlauben.

Zum Teil sind die therapeutischen Maßnahmen, die im Falle eines Rezidivs nach allo-HSZT ergriffen werden können dazu geeignet, einen Teil der Patienten kurativ zu behandeln. Die Behandlung nach allo-HSZT kann **prophylaktisch** (bei nicht messbarer Erkrankung, aber hohem Rezidivrisiko), **präemptiv** (Intervention bei Vorhandensein von messbarer residueller oder wieder nachweisbarer Erkrankung um ein klinisches Rezidiv zu verhindern) oder therapeutisch (bei klinischem oder molekularem Rezidiv) sein.

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

12.2.3 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% [3]. Möglicherweise wird sich anhand genetischer Veränderungen in Zukunft das Risiko eines Rezidivs nach allo-HSZT und damit die Indikation für präemptive Ansätze nach allo-HSZT besser abschätzen lassen [4].

12.3 Allgemeine Prinzipien der Prävention und Therapie

12.3.1 Epidemiologie

Die Rolle der Intensität der Konditionierung vor allo-HSZT wurde für Patienten mit MDS oder sekundäre AML in einer prospektiven randomisierten Phase 3 Studie der European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) untersucht. Es zeigt sich beim Vergleich von Intensitäts-reduzierter Konditionierung (reduced-intensity conditioning, RIC) mit myeloablativer Konditionierung (myeloablative conditioning regimen, MAC) kein Unterschied bezüglich des 2-Jahres Rezidiv-freien Überlebens und des Gesamtüberlebens [5]. Eine zweite prospektive randomisierte Phase 3 Studie zeigte bei Patienten mit Intermediär-Risiko-AML oder Hochrisiko-AML, dass die Rezidivhäufigkeit und das 3-Jahres krankheitsfreie Überleben zwischen RIC und MAC konditionierten Patienten nicht unterschiedlich war [6].

Es gibt jedoch auch Daten die zeigen, dass die Intensität der Konditionierung vor allo-HSZT einen Einfluss auf die Rezidiv-Rate hat. In einer randomisierten Studie ergab sich bei Durchführung einer dosisreduzierten Konditionierung mit 50% der maximalen Busulfan Dosis bei Patienten < 65 Jahre mit AML und MDS ein signifikanter Anstieg der Rezidiv-Rate im Vergleich zur Kontrollgruppe, was mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert war [7]. Insgesamt tragen sowohl die Intensität der Konditionierung wie auch der Graft-versus-Leukämie (GvL)-Effekte zur anti-leukämischen Wirksamkeit der allo-HSZT bei.

Ebenfalls hat die Intensität der Immunsuppression einen Einfluss auf den GvL-Effekt. So wurde z. B. für Patienten mit AML beschrieben, dass die Höhe und Dauer der Gabe von Ciclosporin A mit dem Rezidivrisiko korreliert [8]. Bei Patienten mit ALL konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit positiver MRD oder gemischtem Chimärismus nach allo-HSZT das Risiko eines manifesten Rezidivs durch Reduktion der Immunsuppression reduziert werden kann [9, 10].

Für den Einsatz von Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) konnte in zwei Studien bei unverwandtem und verwandtem Spender kein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko beobachtet werden [11, 12]. Weitere Methoden zur Immunsuppression insbesondere bei haploidenter allo-HSZT beinhalten die in-vitro-Aufbereitung des Stammzelltransplantates mittels T-Zell-Depletion über Positivanreicherung von CD34-positiven Zellen oder CD3/CD19- bzw. $\alpha\beta$ -TCR-Depletion oder aber den Einsatz von hochdosiertem Cyclophosphamid nach allo-HSZT. Anhand der verfügbaren Daten lässt sich der Einfluss dieser verschiedenen Methoden auf die Rezidivinzidenz und damit die Möglichkeiten zu deren Anpassung an das Rezidivrisiko noch nicht abschließend beurteilen.

Für manifeste Rezidive konnte gezeigt werden, dass allein durch die Reduktion der Immunsuppression bei Patienten mit verschiedenen hämatologischen Neoplasien ein Ansprechen erreichbar ist [13-19].

12.3.2 Spezifische Erhaltungstherapie

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

12.3.3 Gabe von Donorlymphozyten

Donorlymphozyten-Infusion (DLI) ist die Transfusion mononukleärer Zellen, die vom allogenen Stammzellspender stammen. Außerhalb von klinischen Studien werden diese Zellen unmanipuliert infundiert, wobei Dosierungen zwischen $0,001 \times 10^8$ bis $8,8 \times 10^8$ CD3+-Zellen/kg Körpergewicht berichtet wurden [20]. DLI können entweder als Aliquots des nach G-CSF-Stimulation gewonnenen Stammzellapheresates kryokonserviert oder im Verlauf unabhängig von der Stammzellentnahme durch eine separate Apherese vom Stammzellspender gewonnen werden. Auch wenn umfassende vergleichende Studien fehlen weisen kleinere Studien darauf hin, dass sowohl aus dem Stammzellprodukt, d. h. nach G-CSF-Stimulation gewonnene DLI, als auch ohne G-CSF-Stimulation gewonnene DLI einen GvL-Effekt vermitteln [21, 22]. Die Entscheidung für eine dieser Varianten richtet sich u. a. nach der absehbaren Dringlichkeit der Behandlung, der Zellzahl im Stammzellpräparat, dem jeweiligen Herstellungsverfahren bzw. GMP Labor und Spenderverfügbarkeit. In der Literatur werden neben der klassischen, unmanipulierten DLI auch Varianten, die unterschiedliche T-Zell-Subpopulationen, unterschiedlich in oder ex vivo stimulierte Lymphozyten oder auch G-CSF stimulierte PBSC inklusive T-Zellen als DLI bezeichnet. Bei der Bewertung und dem Vergleich der Studien ist darum genau darauf zu achten, um welche Art der Zellpräparation es sich im Einzelfall handelt. Weitere Varianten liegen in der prophylaktischen Immunsuppression, die von einigen Gruppen nach einer DLI gegeben wird, und in einer vorangehenden oder begleitenden medikamentösen antineoplastischen Therapie.

Die DLI nach allo-HSZT kann **prophylaktisch** (bei nicht messbarer Erkrankung, aber hohem Rezidivrisiko), **präemptiv** (bei molekularer Resterkrankung, z.B. Flow-basiertem MRD Nachweis) oder gemischtem/sich verschlechterndem Chimärismus) oder **therapeutisch** (bei klinischem oder molekularem Rezidiv) erfolgen. Eine Gabe sollte in Abwägung des erwarteten krankheitsspezifischen Ansprechens und des Risikos einer GvHD und nur bei fehlenden GvHD-Zeichen und bei Fehlen von Infektzeichen (Ausnahme: DLI bei rezidivierenden Infektionen; nicht Gegenstand dieser Leitlinie) erfolgen. Zum Zeitpunkt der DLI Gabe sollte die Immunsuppression ausgeschlichen sein.

Als praktikables Vorgehen für eine **prophylaktische** Gabe hat sich erwiesen, mit einer niedrigen Zell-Dosis ($0,1 - 1 \times 10^6$ CD3+/kg KG) mehrere Wochen nach Beendigung der Immunsuppression zu beginnen und diese mit Gaben alle 4 bis 8 Wochen um ca. eine halbe Logstufe zu steigern (z.B. 1. DLI 1×10^6 CD3+/kg KG, 2. DLI 5×10^6 CD3+/kg KG, 3. DLI 1×10^7 CD3+/kg KG, 4. DLI 5×10^7 CD3+/kg KG usw.), solange keine GVHD auftritt. Modifikationen von Zelldosis und Intervall wurden je nach Spender (HLA-identisches Geschwister vs. unverwandter Spender vs. haploidentischer Familienspender) publiziert [23]. Im Falle einer **präemptiven** oder **therapeutischen** Gabe ist der Beginn mit einer höheren Dosis ($5 - 10 \times 10^6$ CD+/kg KG) bei allerdings höherem GvHD-Risiko möglich. Das Ansprechen auf DLI hängt von Faktoren wie Grunderkrankung, Dauer des krankheitsfreien Intervalls nach allo-HSZT und Art der Transplantation ab. Weiterhin ist, insbesondere bei schnell proliferierenden Erkrankungen und Erkrankungen mit intermediärer oder niedriger Sensitivität für eine DLI (vgl. unten) eine vorherige Kontrolle der Erkrankung durch Chemotherapie oder andere therapeutische Maßnahmen von Bedeutung. Daher werden die Ansätze im Folgenden spezifisch den einzelnen Krankheiten zugeordnet.

Der NCI Relapse Workshop [24] schätzt das Ansprechen auf DLI für verschiedene Krankheiten im Rezidiv nach allo-HSZT wie Tabelle 1 aufgeführt ein.

Tabelle 1: Einstufung der Sensitivität verschiedener Erkrankungen für DLI

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

12.3.4 Gezielte Therapie und Chemotherapie

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

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

12.3.5 Zweite allo-HSZT

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

12.4. Krankheitsspezifisches Vorgehen

12.4.1 AML und MDS

12.4.1.1 DLI

Bei AML/MDS ist die Wirksamkeit (Evidenz: retrospektive Studien) prophylaktischer DLI bei Hochrisikosituation etabliert. Einige Studien sind dazu in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Prophylaktische DLI bei AML und MDS

Erkrankung (Patientenzahl)	Strategie	Fazit	Ref.
AML/MDS (n=46)	Prophylaktische DLI ≥ 120 Tage nach allo-HSZT, wenn die Immunsuppression 30 Tage beendet werden konnte, keine GvHD $> 1^\circ$ und keine Infekte vorlagen	Verbessertes Überleben von Patienten die DLI bekamen im Vgl. zu case-matched Kontrollen	[25]
AML/ALL (n=89)	Matched pair Analyse der EBMT ALWP; prophylaktische DLI bei Patienten mit intermediärem und hohem Risiko	Überlebensvorteil für high-risk AML gezeigt, kein sicherer Benefit für intermediäres Risiko	[26]

Die Wirksamkeit von **präemptiven** DLI für AML/MDS Patienten nach allo-HSZT wurde in mehreren Studien berichtet [23], von denen einige repräsentativ in Tabelle 3 aufgeführt sind (Evidenz: nichtrandomisierte prospektive und retrospektive Studien).

Tabelle 3: Präemptive DLI bei AML und MDS

Erkrankung (Patientenzahl)	Strategie	Fazit	Ref.
AML/MDS (n=101)	Präemptive Chemotherapie und DLI nach allo-HSZT wenn MRD positiv	Krankheitsfreies Überleben nach 3J: 51.7%	[27]
AML, ALL oder MDS (n=814)	Behandlung mit DLI bei MRD Positivität und wenn keine GVHD vorlag (49) wenn kein DLI-Donor dann IL-2 (49)	3-J-OS: DLI: 58%, IL-2: 28%	[28]
AML und andere hämatologische Neoplasien (n=36)	Präemptive DLI bei fortgesetzter Immunsuppression nach RIC/ Alemtuzumab	2 Jahres Gesamtüberleben: 57%	[29]
AML, pädiatrische Pat. mit gemischtem Chimärismus (n=20)	Stopp Immunsuppression (n=13), präemptive DLI (n=8)	Anhaltende CR mit DLI 50% (4/8) vs. ohne DLI 15,4% (2/12)	[10]

Schließlich konnte in verschiedenen Studien ein Ansprechen von AML/MDS Rezidiven auf **therapeutische** DLI Gaben beschrieben werden [30-32]. Einige Studien zur therapeutischen Anwendung von DLIs bei AML/MDS sind in Tabelle 4 aufgeführt (Evidenz: retrospektive und eine prospektive Studien).

Tabelle 4: Therapeutische DLI bei AML/MDS

Erkrankung (Patientenzahl)	Strategie	Fazit	Ref.
AML (n=399)	Vergleich DLI mit anderen Strategien	DLI mit längerem OS assoziiert; beste Ergebnisse bei vorheriger Kontrolle der AML durch Chemotherapie	[32]
AML (n=263)	Therapie des AML-Rezidivs nach RIC mit verschiedenen Strategien	DLI oder zweite SCT nach vorheriger Kontrolle durch Chemotherapie als einzige Strategie mit Langzeitüberleben	[33]
AML/MDS (n=57)	Cytarabin-basierte Chemotherapie gefolgt von G-CSF geprimten DLI	GVHD bei 56% 2 Jahres OS: 19% Patienten die eine CR erreichen haben eine 1-J-OS von 51%	[34]
AML (n= 123) ALL (n=157), biphänotyp. AL (n=8)	Behandlung mit DLI oder Chemotherapie oder Best supportive care (BSC) bei Rezidiv	DLI oder 2. allo-HCT sind besser als Chemotherapie allein oder BSC	[31]

12.4.1.2 Demethylierende Substanzen

Präemptiv

In einer prospektiven Phase II Studie konnte gezeigt werden, dass bei Abfall des CD34-Spenderchimärismus bzw. bei einem Anstieg der molekularen Erkrankungslast die präemptive Gabe von 5-Azacytidin eine erneute molekulare Remission, bzw. ein Wiederansteigen des CD34-Spenderchimärismus induzieren kann. Diese Vorgehensweise eignet sich für Patienten mit gut quantifizierbaren MRD-Parametern (z. B. CD34+-AML/MDS bzw. NPM-1 Mutation) und kann mit DLI kombiniert werden [35].

Therapeutisch

Das Rationale der Kombination therapeutischer DLI mit demethylierenden Substanzen beruht auf der demonstrierten Induktion der Expression von Neoantigenen auf malignen Zellen durch Azacytidine und Decita-

bine [36, 37]. Die Wirksamkeit der Kombination von Azacitidine und DLI wurde in mehreren unabhängigen Analysen gezeigt u. a. einer Phase I Studie [38], in einer retrospektiven monozentrischen Untersuchung [39], einer retrospektiven multizentrischen Analyse der German Cooperative Transplant Study Group [40] und anderen [41, 42]. Durch diese Therapie können langanhaltende Remissionen induziert werden. Die retrospektive Analyse der German Cooperative Transplant Study Group [40] berichtete eine Gesamtansprechrate von 33% dabei 27% CR- und 6% PR-Rate. Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren lag bei 29% [40]. Es ist allerdings unklar, bei welchen Patienten im Falle einer Remission zur langfristigen Krankheitskontrolle eine konsolidierende zweite allo-HSZT durchgeführt werden sollte. Patienten mit einem MDS-Rezidiv nach allo-HSZT sprechen in der Regel besser auf eine Therapie mit Azacytidine und DLI an als Patienten mit AML. Gleiches gilt für die Therapie des molekularen Rezidivs im Vergleich zum hämatologischen Rezidiv.

12.4.1.3 Lenalidomid und Panobinostat als Immunmodulatoren

Für Lenalidomid wurde in Fallberichten beschrieben, dass es zur immunologischen Elimination von Leukämiezellen nach allo-HSZT führen kann [43]. Für die Kombination aus Azacytidine und Lenalidomid wurde nach vielversprechenden Daten aus Phase 1 Studien außerhalb des Transplantationsszenarios eine synergistische Wirkung postuliert [44]. Als Erhaltungstherapie nach allo-HSZT führte die Gabe von Lenalidomid bei Patienten mit AML und MDS in Remission zu einer hohen Rate an schwerer GvHD [45]. Insgesamt stellt der Einsatz von Lenalidomid bei Patienten mit AML und MDS einen bisher experimentellen Ansatz dar.

Eine weitere Option könnte in Zukunft die Erhaltungstherapie mit dem Deacetylase-Inhibitor Panobinostat darstellen. In einer Phase I/II Studie wurde hiermit bei Patienten mit Hochrisiko MDS/AML in CR nach allo-HSZT ein 2-Jahres Überleben von 81% und ein Rezidiv-freies Überleben von 75% berichtet [46].

12.4.1.4 Zweite allo-HSZT

Eine retrospektive Studie bei 179 Patienten mit AML, die eine zweite allo-HSZT erhalten hatten, zeigte ein 2-Jahres-Gesamtüberleben von etwa 25% [47]. Die besten Ergebnisse wurden bei Patienten erzielt, die ein Rezidiv später als 6 Monate nach erster allo-HSZT erlitten und die vor zweiter allo-HSZT eine CR erreicht hatten. Es ist bisher nicht abschließend geklärt, ob ein Spenderwechsel zu einem Überlebensvorteil führt; es gibt keine Hinweise, dass er zu einem Nachteil führt [47]. In dieser Analyse wurden Patienten berücksichtigt, die im Zeitraum 1998 – 2009 eine zweite allo-HSZT erhielten. Angesichts der verbesserten Optionen insbesondere zur Remissionsinduktion vor zweiter allo-HSZT und zur Supportiv-Therapie lassen sich aktuelle und zukünftige Therapieentscheidungen hiervon nur bedingt ableiten. Eine intensitätsreduzierte Konditionierung für die zweite allo-HSZT zeigte eine TRM von 31%, bei einem 3-Jahres OS von 18% [48]. Die Entscheidung für oder gegen eine solche Maßnahme ist immer im Einzelfall zu treffen. In Einzelfällen wurden auch bereits Dritt- oder Viert-Transplantationen erfolgreich durchgeführt [49].

12.4.1.5 TKI bei FLT3-ITD AML

Der Einsatz von FLT3-ITD-spezifischen TKI in der Erhaltungstherapie nach allo-HSZT ist experimentell und basiert auf retrospektiven Daten und kleineren Fallserien [50-53]. Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Phase II Studie zu dieser Frage (SORMAIN) werden 2018 erwartet.

Patienten, die aufgrund einer refraktären oder rezidivierten FLT3-ITD-positiven AML nach allo-HSZT eine Therapie mit Sorafenib erhielten, zeigten im Rahmen retrospektiver Fallserien teilweise ein Ansprechen inklusive dem Erreichen anhaltender kompletter Remissionen [54-57]. Bei einigen Patienten wurden zusätzlich DLI oder Azacytidine verabreicht [58].

12.4.1.6 CTLA4 / PD1 / PD-L1 Inhibition

Mehrere kleine Studien (Evidenz: prospektive und retrospektive Studie) konnten die Wirksamkeit des anti-CTLA-4 Antikörpers Ipilimumab beim Rezidiv einer AML nach allo-HSZT zeigen [59, 60]. Einzelne Fallberichte weisen auf die Wirksamkeit von anti-PD-1 Antikörpern beim AML Rezidiv nach allo-HSZT hin [61].

12.4.1.7 Spezifisches Vorgehen bei Kindern und Jugendlichen

Ausgehend von den aktuellen Indikationskriterien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) werden jährlich in Deutschland an 25 Transplantationszentren knapp 40 an AML erkrankte Kinder und Jugendliche mit einer allo-HSZT behandelt. Davon erleiden ca. 9 Patienten pro Jahr ein Rezidiv. Diese außerordentlich kleine Fallzahl, die biologische Heterogenität der Erkrankung und die Dezentralisierung der Behandlungszentren erschweren den Umgang mit dieser Situation erheblich. Aktuell wird ein internationaler Datensatz von über 300 pädiatrischen Patienten (persönliche Information, M. G. Sauer) ausge-

wertet. Präliminäre, bisher unpublizierte Analysen zeigen hierbei, dass ein Überleben ohne zweite allo-HSZT unwahrscheinlich ist. Diese retrospektiv erhobenen Daten unterliegen allerdings einem starken Selektionsbias. Einzelne biologische Subgruppen könnten von gerichteten modernen Therapieansätzen profitieren.

12.4.2 ALL

Bei Rezidiv einer ALL nach allogener HSZT besteht eine schlechte Prognose mit einem medianen Überleben von knapp 6 Monaten [62-64]. Das Risiko eines Rezidives nach allo-HSZT ist bei MRD-Positivität vor und nach HSZT deutlich erhöht [65-67]. Vor allo-HSZT mögliche, bisher teilweise jedoch noch nicht zugelassene bzw. nur in Studien verfügbare Strategien zur Reduktion des Rezidivrisikos bestehen in der Verbesserung der Remission vor HSZT z. B. durch Einsatz bispezifischer Antikörper [68] oder durch Therapie mit CAR-T-Zellen [69] (Evidenz: Fallserien / Phase II-Studien).

12.4.2.1 DLI

Für die ALL gilt ein GvL-Effekt als gesichert; dieser ist jedoch weniger effektiv als bei anderen Erkrankungen [24].

Eine Reduktion und das Beenden der Immunsuppression kann bei Patienten mit positiver MRD oder gemischtem Chimärismus ein Rezidiv verhindern und langfristige komplette Remissionen erreichen (Evidenz: RCT und Fallserien) [9, 10, 70].

Bei pädiatrischen und adulten Patienten konnte gezeigt werden, dass sich durch präemptive DLI bei molekularem Rezidiv Remissionen erreichen lassen (Evidenz: prospektive Studien / retrospektive Register / Fallserien; s. Tabelle 5). Daher sind präemptive DLI in Abhängigkeit des MRD-Verlaufes und des Chimärismus eine Standardtherapie gemäß den Empfehlungen der GMALL-Studiengruppe sowie der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft Stammzelltransplantation und Zelltherapie (PASZT).

Der therapeutische Einsatz von DLI in Kombination mit Chemotherapie bei manifestem Rezidiv nach allo-HSZT resultiert nur in einem geringen 2-Jahres-Überleben von 5% bis 13% (Evidenz: Fallserien) [71, 72].

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

Erkrankung (Patientenzahl)	Strategie	Fazit	Ref.
ALL adult (n=38)	DLI in eskalierter Dosis, präemptiv: n=2 bei positiver MRD, n=16 bei gemischtem Chimärismus; prophylaktisch: n=13	LFS > 1 Jahr: präemptiv bei positiver MRD: 100% präemptiv bei gemischtem Chimärismus: 62,5% (davon 75% mit Konversion zu komplettem Chimärismus) prophylaktisch: 61%	[65]
ALL adult (n=85)	DLI präemptiv bei gemischtem Chimärismus (N=12) oder prophylaktisch (N=14)	OS 70% (vs. 37% bei Pat. ohne DLI) bei DLI-behandelten Pat.: 12% aGvHD III-IV, 50% extensive cGvHD, 11% TRM	[73]
ALL pädiatrisch; CR mit steigendem Empfängeranteil (n=46)	Präemptive DLI (n=31) vs. keine DLI (n=15)	3-Jahres EFS: 37% vs. 0% (p<0,001); TRM: 10% vs. 7%	[9]

Vielversprechend scheint der prophylaktische Einsatz (Tab. 5). Hier liegen erste Fallserien bei Patienten mit erwartet hohem Rezidivrisiko (residuelle Erkrankung oder MRD-Positivität vor HSZT) vor [9, 65].

Ein neuer, in Fallserien berichteter Ansatz besteht in der Kombination des spezifischen Antikörpers Blinatumomab mit DLI [74].

12.4.2.2 TKIs bei bcr-abl-positiver ALL

Nach allo-HSZT kann bei Philadelphia-Chromosom-positiver ALL durch fortgesetzte, prophylaktische Gabe von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) das Rezidivrisiko gesenkt werden (Evidenz: randomisierte prospektive Studie und retrospektive Studien) [75, 76]. Eine präemptive Gabe von TKI bei anhaltender oder erneuter

MRD-Positivität nach allo-HSZT wird im Konsensus empfohlen [75, 77]. Jedoch wird die Datenlage tlw. widersprüchlich eingeschätzt [78] und die Prognose solcher Patienten bleibt gegenüber MRD-negativen Patienten schlechter [76] (Evidenz: randomisierte prospektive Studie und retrospektive Studien). In einer Konsensus-Veröffentlichung zur Anwendung von TKI bei bcr-abl-positiver ALL nach allo-HSZT der EBMT [79] werden Empfehlungen zur Wahl des TKIs, zum Zeitpunkt der Gabe und zur Dosierungen gegeben (s. auch GMALL Empfehlung).

12.4.2.3 Zweite allogene SZT

In Fallserien wird für ausgesuchte Patienten mit nach erster allo-HSZT rezidivierter ALL ein 2-Jahres-Überleben von 20 bis 40% nach zweiter allo-HSZT berichtet. Insbesondere Patienten mit einem erkrankungsfreien Intervall von >1 Jahr nach erster allo-HSZT scheinen von einer zweiten allo-HSZT zu profitieren [80-82] (Evidenz: Fallserien). Möglicherweise kann der Einsatz neuer Substanzen zum Erreichen einer Remission vor zweiter allo-HSZT deren Ergebnisse verbessern (Evidenz: Fallserien, [81]).

12.4.2.4 Spezifische Antikörper

In einer multizentrischen Phase II-Studie zum Einsatz des bispezifischen Anti-CD3/CD19-Antikörpers Blinatumomab bestand bei 32% der mit Binatumomab behandelten Patienten zuvor ein Rezidiv nach allo-HSZT. Bei ca. 40% dieser Patienten konnte eine molekulare Remission erzielt werden [83]. Es wurde kein erhöhtes GvHD-Risiko beobachtet, jedoch sollte berücksichtigt werden, dass in diesen Studien der Einsatz in einer definierten Patientengruppe erfolgte (u. a. Rezidiv >3 Monate nach allo-HSZT, keine GvHD, kein ZNS-Befall).

In einer randomisierten Studie zum Einsatz des Anti-CD22-Chemoimmunkonjugates Inotuzumab ozogamicin lag der Anteil von Patienten mit Rezidiv nach allo-HSZT im Prüfarm bei 16%. Bei Behandlung mit Inotuzumab war die Remissionsrate signifikant höher (77%) im Vergleich zur konventionellen Therapie (27%) [84]. Mit vorliegender (Blinatumomab) bzw. absehbarer (Inotuzumab) Zulassung werden diese beiden Antikörper eine Standardtherapie bei Patienten mit ALL-Rezidiv nach allo-HSZT darstellen (Evidenz: randomisierte prospektive Studie).

12.4.2.5 CAR-T-Zellen

In Fallserien wurde ein Ansprechen inkl. MRD-Negativität auf eine Therapie mit T-Zellen mit Anti-CD19-chimärem-Antigenrezeptor (CAR-T-Zellen) gezeigt [85, 86]. Diese Therapie ist in Deutschland aktuell nur im Rahmen von Studien verfügbar.

12.4.2.6 Spezifisches Vorgehen bei Kindern und Jugendlichen

Kinder- und Jugendliche mit ALL die nach allo-HSZT ein Rezidiv erleiden, haben nach aktuellen Daten aus Registeranalysen und Fallserien mit einer Ereignis-freien Überlebensrate von 10 – 25% eine schlechte Prognose. Daher ist vordringlich, durch eine Optimierung der Leukämiekontrolle vor allo-HSZT sowie eine möglichst frühzeitige Erkennung und Behandlung drohender Rezidive nach allo-HSZT ein manifestes Rezidiv zu verhindern. Wie an anderer Stelle dieser Leitlinie dargestellt (s. 3.1 bis 3.3 und 4.2.1; [1]) sollte ein engmaschiges Monitoring von Chimärismus und MRD erfolgen. Bei gemischtem Chimärismus oder positiver MRD kann durch eine Reduktion der Immunsuppression und ggf. DLI bei einem Teil der Patienten eine langfristige molekulare Remission induziert werden (Evidenz: prospektive und retrospektive Studien, [9, 87]).

Bei manifestem Rezidiv besteht bei einer Zeitdauer von >6 – 12 Monaten zwischen allo-HSZT und Rezidiv eine bessere Prognose (Evidenz: Fallserien, [88]). Es wurde weiterhin gezeigt, dass Kinder und Jugendliche mit ALL-Rezidiv nach allo-HSZT nur dann eine realistische Aussicht auf ein langfristiges Überleben haben, wenn eine erneute Remission induziert werden kann und eine konsolidierende zweite allo-HSZT angeschlossen wird. Für so behandelbare Patienten lässt sich ein Ereignis-freies Überleben von 40 bis 60 % erreichen (Evidenz: retrospektive Studien und Fallserien, [88, 89]).

Basierend auf der aktuellen Datenlage ergeben sich folgende Empfehlungen: 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 inkl. vorbestehender Toxizitäten erfolgen und kann z. B. Regime wie Dauno-FIA, Clofarabin / Etoposid / Cyclophosphamid, Nelarabin bei T-ALL, Etoposid / Amsacrine oder eine Bortezomib-basierte Chemotherapie umfassen. Alternativ können Immun- und Zelltherapien wie z. B. Blinatumomab [90, 91], Inotuzumab [92] oder CAR-T-Zellen [93, 94] und Immun-Checkpoint-Inhibitoren zur Anwendung kommen, insbesondere dann, wenn Kontraindikationen für eine Chemotherapie oder eine bekannte Refraktärität vorliegen.

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

Bei Erreichen einer Remission sollte in jedem Fall eine zweite allo-HSZT durchgeführt werden. Aufgrund der unzureichenden Datenlage 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 letztgenanntem Ansatz sind vielversprechende Daten mit einer haploidentischen HSZT nach RIC publiziert worden [88].

Bei Kontraindikationen bzw. fehlender Verfügbarkeit dieser Optionen wurden mit der Kombination aus niedrig-dosierter metronomischer konventioneller Chemotherapie und DLI längerfristige Remissionen berichtet [88].

Aktuelle Daten zeigen, dass bei vielen Kindern mit ALL-Rezidiv nach allo-HSZT via whole exome sequencing genetische Veränderungen identifizierbar sind, die einer gezielten Therapie zugänglich sind. Da diese gegenüber anderen Optionen häufig nicht überlappende Toxizitätsprofile aufweisen, sollte deren Einsatz im individuellen Fall geprüft werden (Evidenz: Fallserien, [95]).

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

12.4.3 CML

Die chronische myeloische Leukämie war die erste Erkrankung, für die der kurative Effekt einer DLI überhaupt gezeigt werden konnte [96]. In der Behandlung des CML Rezidivs nach allo-HSZT spielen vor allem TKIs und hiernach DLI eine Rolle.

TKIs bei BCR-ABL-positiver CML

Im Rezidiv nach allo-SZT sind Imatinib oder andere TKIs wie Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib entsprechend ihres jeweiligen Zulassungsstatus auch im Rezidiv nach allo-HSZT in Abhängigkeit vom Mutationsspektrum und Resistenzstatus vor Transplantation einzusetzen [97] (Evidenz: retrospektive Fallserien). Einige Studien weisen auch auf die Wirksamkeit von TKI Erhaltungstherapie nach allo-HSZT hin (Evidenz: Fallserien; [98]).

DLIs

Die Gabe von DLI ist bei Persistenz von BCR-ABL MRD unter TKI Therapie nach allo-HSZT indiziert und kann parallel zur TKI Therapie durchgeführt werden (Evidenz: Fallserien). Für eine Kombination von allo-HSZT und präemptiven DLIs wurde ein 5-Jahres Leukämie-freies Überleben und Gesamtüberleben von 78.9% und 84.2%, respektive berichtet [99].

In einer frühen retrospektiven Analyse zur Behandlung des CML-Rezidivs nach allo-HSZT zeigte sich, dass 73% der Patienten eine CR nach DLI erreichten [96]. Patienten die eine GVHD entwickelten, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit anzusprechen. Tabelle 6 zeigt ausgewählte Erfahrungen der Behandlung des CML-Rezidivs mit DLI und TKI.

Tabelle 6: Therapeutische DLI oder TKI bei bcr-abl-positiver CML

Erkrankung (Patientenzahl)	Strategie	Fazit	Ref.
CML (n = 500)	DLI bei CML Rezidiv: 16% molekular 30% zytogenetisch, 54% hämatologisch	Rezidiv- und GVHD-freies Überleben 5 und 10 Jahre nach DLI 29% und 27%	[100]
CML (n = 46)	DLI oder TKI bei CML Rezidiv	in multivariater Analyse DLI im Vgl. zu TKI mit einem niedrigeren OS assoziiert	[101]
CML (n = 384)	DLI bei CML Rezidiv	Trend zu höherer Rate an molekularer Remission und weniger Todesfällen in der Gruppe TKI allein	[102]
CML (n = 40)	DLI allein (n=11), TKI allein (n=13) oder TKI plus DLI (n= 16) bei CML Rezidiv	DLI oder 2. allo-HCT sind besser als Chemotherapie allein oder BSC	[97]
CML (n = 37)	DLI (n=17) oder Imatinib (n=20)	Höhere Rate molekularer Remissionen und besseres OS für Imatinib im Vgl. zu DLI	[103]

Interferon- α

IFN- α hatte in der Vor-TKI-Ära auch im Rezidiv nach allo-HSZT einen hohen Stellenwert [104, 105]. Im Einzelfall kann daher IFN- α unter Berücksichtigung des erhöhten GVHD Risikos in einer Dosierung von 1 bis 3 Millionen Einheiten/m² pro Tag weiterhin zur Rezidivtherapie nach allo-HSZT eingesetzt werden.

12.4.4 Myeloproliferative Erkrankungen

In der größten Studie zur allo-HSZT bei fortgeschrittenen MPN (sekundäre Myelofibrose / AML), einer retrospektiven Analyse von 250 Patienten der EBMT wurde ein Rezidivrisiko nach allo-HSZT von 35% berichtet [106].

Für Patienten mit MPN-Rezidiv nach allo-HSZT wurden erfolgreich DLI verabreicht (Evidenz: Fallserien). In einer retrospektiven Analyse von 30 Patienten, die DLI entweder aufgrund eines Rezidivs erhielten, zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten ein 2-Jahres Gesamtüberleben und Progressionsfreies-Überleben von 70% und 67%, respektive [107].

12.4.5 CLL

Wie bei anderen reifzelligen B-Zell-Neoplasien besteht auch bei der CLL das zentrale therapeutische Prinzip der allo-HSZT im GVL-Effekt. Dieser setzt in der Regel erst mit Reduktion der systemischen Immunsuppression einige Monate nach der Transplantation ein. Daher bedarf die unmittelbar nach allo-HSZT persistierende minimale oder auch klinische manifeste Resterkrankung keiner spezifischen Intervention, solange keine eindeutige Progression besteht. Mit einer vollständigen MRD-Clearance im Rahmen des Ausschleichens der systemischen Immunsuppression ist bei etwa 30-40% der Patienten zu rechnen. Diese Patienten haben auch auf lange Sicht (>10 Jahre) ein sehr geringes Rezidivrisiko von <15% (Evidenz: prospektive Studie) [108].

Bereits in der Prä-Ibrutinib-Ära war die Prognose von Patienten mit klinischem CLL-Rezidiv nach allo-HSZT mit einem medianen Überleben von mehr als 2 Jahren relativ günstig und nicht schlechter als das von untransplantierten Patienten mit Hochrisiko-CLL. Dagegen ist das Überleben bei Rezidiv mit Richter-Transformation nach allo-HSZT deutlich schlechter [109].

DLI

Nach Absetzen der Immunsuppression persistierende oder ansteigende MRD-Werte sprechen nur selten auf präemptive DLI an und sind beim überwiegenden Anteil der Patienten von einem klinischen Rezidiv gefolgt. Bei klinischem Rezidiv zeigen DLI eine Wirksamkeit vor allem bei Patienten mit Alemtuzumab-basierter T-Zell-depletion im Rahmen der Konditionierung der allo-HSZT (Evidenz: Fallserien; [110]); im Einzelfall können Sie

aber auch nach Nicht-T-Zell-depletierender Konditionierung wirksam sein (Evidenz: Fallserien; [111]).

Chemotherapie und zielgerichtete Therapien

Bei CLL-Rezidiv nach allo-HSCT wurden in der Prä-Ibrutinib-Ära erfolgreich CD20-Antikörper und CLL-typische Chemoimmuntherapien eingesetzt [109].

Mit der Einführung von Kinase- und bcl-2-Inhibitoren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten auch bei Patienten mit Rezidiv nach allo-HSCT verbessert. Die publizierten Erfahrungen beschränken sich bislang im Wesentlichen auf Ibrutinib, durch dessen Einsatz in dieser Situation ein Gesamtansprechen von ca. 85% und ein 2-Jahresüberleben von >70% erreicht wird (Evidenz: Fallserien, [112, 113]). Dabei ist eine MRD-Clearance mit oder ohne DLI möglich, gelingt allerdings nur bei einem kleineren Teil der Patienten.

In einer Fallserie wurden langfristige Remissionen bei Einsatz von Anti-CD19 CAR-T-Zellen bei CLL Rezidiv nach allo-HSCT berichtet [86]. Weitere Ergebnisse sind in naher Zukunft zu erwarten, jedoch kann der Einsatz dieser Verfahren in der post-allo-HSCT-Situation außerhalb von Studien derzeit noch nicht empfohlen werden.

12.4.6 Hodgkin Lymphom

Wie für andere Lymphome auch, weisen die Ergebnisse bei T-Zell-Depletion darauf hin, dass auch das Hodgkin-Lymphom (HL) zu den GvL-sensitiven Neoplasien zählt [114]. Allerdings besteht insbesondere nach RIC ein relativ hohes Rezidivrisiko nach allo-HSCT, welches auch Spätrezidive einschließt [115]. Fallserien deuten darauf hin, dass immunmodulatorische Interventionen (Reduktion der Immunsuppression, DLI) bei HL auch nach allo-HSCT ohne T-Zell-Depletion wirksam sind [116]. Ebenfalls zeigen Rezidivchemotherapien bei einigen Patienten eine Wirksamkeit (Evidenz: Fallserien; [116, 117]). Daher konnten bereits vor der Ära zielgerichteter Substanzen für Patienten mit HL-Rezidiv nach allo-HSCT vergleichsweise gute mediane Überlebenszeiten von über 2 Jahren erzielt werden [116, 117].

In jüngerer Zeit wurden bei HL-Rezidiv nach allo-HSCT erfolgreich der anti-CD30 Antikörper Brentuximab vedotin (BV)[118] und anti-PD1-Antikörper [119] angewendet (Evidenz: Fallserien). Während BV hinsichtlich einer möglichen GVHD-Induktion unbedenklich zu sein scheint, ist bei Gabe von anti-PD1-Antikörpern nach allo-HSCT das erhöhte Risiko für eine GvHD zu beachten [120]. Aufgrund dieses spezifischen Risikos ist BV in der post-allo-HSCT-Situation dem Einsatz von Anti-PD1-Antikörpern vorzuziehen. Die erfolgreiche Kombination von BV DLI wurde berichtet (Evidenz: Fallserien; [121, 122]).

12.4.7 Andere maligne Lymphome

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

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-HSCT vergleichsweise niedrig; spätere Rezidive sind extrem selten [123-125]. Vor diesem Hintergrund sind strukturierte Daten zum Management des Rezidivs nach allo-HSCT nur schwer zu erheben. Immunmodulatorische Interventionen (Reduktion der Immunsuppression, DLI) und FL-typische Standardtherapien (CD20-Antikörper, Chemoimmuntherapien) scheinen allerdings häufig wirksam zu sein, so dass die mediane Überlebensdauer für Rezidive nach allo-HSCT mit länger als 2 Jahre eingeschätzt werden kann (Evidenz: Retrospektive Studien, [116, 125]). Größere und positive Erfahrungen (Evidenz: Fallserien) zu therapeutischen DLI bei FL existieren nur für Alemtuzumab- oder ex-vivo T-Zell-Depletion-basierte Transplantationen [126, 127]. .

Mantelzell-Lymphom

Auch beim Mantelzell-Lymphom (MCL) ist der GvL-Effekt durch die beobachteten gegensätzlichen Effekte von T-Zell-Depletion im Rahmen der Konditionierung und chronischer GVHD sowie das weitgehende Fehlen von Spätrezidiven gut belegt (Evidenz: Retrospektive Studien [115, 128, 129]). Jedoch sind Rezidive bei Patienten mit MCL nach allo-HSCT häufiger als beim FL [115, 130] und die Prognose des MCL-Rezidivs nach allo-HSCT schien in der Prä-Ibrutinib-Ära deutlich ungünstiger mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr, wobei die Datenlage äußerst begrenzt ist [117]. Erste Daten lassen vermuten (Evidenz: retrospektive Studien), dass sich mit der Verfügbarkeit von Signalweginhibitoren, speziell Ibrutinib, sich die Behandlungsoptionen auch für MCL-Rezidive nach allo-HSCT substanzial verbessern (Evidenz: retrospektive Studie, [113]). Belastbare Daten zu DLI existieren für das MCL nicht.

Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom

Das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) weist mit 1-Jahres-Rezidivinzidenzen von ca. 30% neben dem Hodgkin-Lymphom das höchste Rezidivrisiko nach allo-HSCT unter den Lymphomen auf. Die Rezidivkinetik mit mehr als 90% der Rezidive im ersten Jahr nach allo-HSCT, die geringere Rezidivrate bei Patienten mit ausgeprägter GvHD sowie Langzeitremissionen nach allo-HSCT trotz vorausgegangenem Rezidiv nach autologer HSCT lassen aber darauf schließen, dass auch bei dieser Entität GVL-Effekte wirksam sind [115, 131]. Bei manifestem DLBCL-Rezidiv nach allo-HSCT sind therapeutische Effekte immunmodulatorischer Interventionen (Reduktion der Immunsuppression, DLI) anekdotisch beschrieben (Evidenz: Fallserien), aber das Überleben ist bei der Mehrzahl der Patienten kurz [116].

Periphere T-Zell-Lymphome

Rezidivrisiko und -kinetik peripherer T-Zell-Lymphome (PTCL) nach allo-HSCT ähneln dem für DLBCL beschriebenen Muster, so dass auch hier von einem wirksamen GVL-Effekt auszugehen ist [115, 132]. Dies wird auch durch Berichte erfolgreicher DLI-Anwendung bei PTCL-Rezidiven gestützt (Evidenz: retrospektive Studien; [132, 133]). Dennoch ist die Prognose von PTCL-Rezidiven nach allo-HSCT in Ermangelung wirksamer chemotherapeutischer Optionen bisher insgesamt ungünstig. Für einzelne Subentitäten wie das anaplastisch-großzellige T-Zell-Lymphom zeichnen sich allerdings wesentliche Verbesserungen durch die Verfügbarkeit zielgerichteter Therapeutika wie CD30-Immuntoxine und Kinaseinhibitoren ab (Evidenz: Fallberichte /-serien, [122, 134]).

Zweite allo-HSCT bei NHL

Zum Effekt einer zweiten allo-HSCT bei Rezidiv eines NHL nach erster allo-HSCT liegt bisher lediglich eine Registerstudie vor. Bei etwa einem Fünftel der untersuchten Patienten ließ sich durch eine erneute allo-HSCT eine langfristige Krankheitsfreiheit erreichen. Als prognostisch günstig erwies sich dabei ein längeres Intervall zwischen erster und zweiter allo-HSCT sowie eine chemosensitive Erkrankung. Langzeitremissionen wurden im Wesentlichen bei Patienten mit FL und PTCL erreicht, während Patienten mit MCL und DLBCL ein schlechteres Ergebnis hatten (Evidenz: retrospektive Studie; [135]).

CAR-T-Zellen bei NHL

In einer Fallserie wurden längerfristige stabile Erkrankungen bei Einsatz von Anti-CD19 CAR-T-Zellen bei Rezidiv von DLBCL und MCL nach allo-HSCT berichtet [86]. Weitere Ergebnisse aus Studien mit verschiedenen CD19-CAR-Konstrukten sind in naher Zukunft zu erwarten. Aufgrund der begrenzten Datenlage kann der Einsatz dieser Verfahren in der post-allo-HSCT-Situation außerhalb von Studien derzeit aber noch nicht empfohlen werden.

12.4.8 Multiples Myelom

DLI

Ein Graft-versus-Myelom-Effekt gilt als gesichert [136, 137]. Der Einsatz therapeutischer DLI ist daher etabliert (Evidenz: prospektive und retrospektive Studien, Fallserien).

Tabelle 7: Ausgewählte Studien zu therapeutischen DLI bei Multiplem Myelom

Erkrankung (Patientenzahl)	Strategie	Fazit	Ref.
MM mit Rezidiv nach allo-HSZT (n=54)	DLI in eskalierten Dosen tlw. nach CTx	52% Remissionen (CR + PR), PFS (median) 19 Monate; aGvHD III-IV 20%, extensive cGvHD 30%; GvHD mit Ansprechen assoziiert	[138]
MM mit residueller Erkrankung / Progress nach allo-HSZT (n=18) inkl. Pat. (n=12) nach vorheriger DLI	DLI in eskalierten Dosen in Kombination mit Thalidomid	50% Remissionen (CR + PR), 2-Jahres PFS 84%, aGvHD II-IV / extensive cGvHD 0%	[139]
MM mit residueller Erkrankung (<VGPR) nach allo-HSZT (n=32)	DLI in eskalierten Dosen tlw. in Kombination mit Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib	59% CR; bei erreichter CR verbessertes 5-Jahres PFS (53% vs. 35%, p=0,03)	[140]
MM mit Progress / Rezidiv nach allo-HSZT (n=19)	3 Zyklen Bortezomib / Dexa gefolgt von DLI in eskalierten Dosen	58% Remissionen, 3-Jahres PFS 31%; GvHD mit PFS assoziiert 0% aGvHD > II oder extensive cGvHD	[141]

Insgesamt ist das Ansprechen auf DLI jedoch limitiert. Ein neuer Ansatz ist die Kombination neuer Substanzen mit DLI, so z. B. Bortezomib [141] oder Thalidomid / Lenalidomid (Evidenz: prospektive und retrospektive Studie [140]). Allerdings muss bei Lenalidomid anhand der Erfahrungen aus der Erhaltungstherapie (s. u.) mit einer erhöhten GvHD-Rate gerechnet werden. Aus einigen vergleichbaren Studien ist zu erkennen, dass ein Rezidiv nach allo-HSZT erfolgreicher als ein Rezidiv nach autologer HSZT behandelt werden kann.

Zielgerichtete Therapie bei Myelom

In prospektiven und retrospektiven Studien wurde die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid [142-144] oder Bortezomib [145] untersucht. Für Lenalidomid wurde eine erhöhte Rate an aGvHD berichtet [144]. Ein späterer Beginn (> 60 Tage nach allo-HSZT) und eine niedrigere Lenalidomid-Dosis (5 – 15mg) scheint in einer verbesserten Verträglichkeit mit einer geringeren aGvHD-Rate zu resultieren [142, 143]. Bei manifestem Rezidiv nach allo-HSZT kann durch eine Therapie mit Lenalidomid [146] oder Bortezomib [147] ein Ansprechen und eine längerfristige Erkrankungskontrolle bei einem Teil der Patienten erzielt werden. Die Antikörper Elotuzumab vor allem Daratumumab werden zunehmend und mit guter Wirksamkeit nach allo-HSZT eingesetzt (Evidenzlevel: Fallberichte). Prinzipiell können Patienten im Rezidiv nach dosisreduzierter Konditionierung auch mit beim Multiplen Myelom verfügbaren Zweit- und Drittlinienregimen (IMiDs, neue Proteasom-inhibitoren unter Einbeziehung von Immuntherapeutika wie Daratumomab etc.) behandelt werden.

Literatur

1. Bader P, Bornhäuser, M., Grigoleit, G., Kröger, N. Monitoring, Chimärismusanalysen und Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD). *Onkopedia Leitlinie*. 2016; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>.
2. Quek L, Ferguson, P., Metzner, M., Ahmed, I., et al. Mutational analysis of disease relapse in patients allografted for acute myeloid leukemia. *Blood advances*. 2016; 1:193-204.
3. Pasquini MC, Zhu, X. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation. 2015 CIBMTR Summary Slides. 2014:<http://www.cibmtr.org>.
4. Della Porta MG, Galli, A., Bacigalupo, A., et al. Clinical Effects of Driver Somatic Mutations on the Outcomes of Patients With Myelodysplastic Syndromes Treated With Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2016; Sep 6. pii: JCO673616. [Epub ahead of print].
5. Kröger N, Iacobelli, S., Franke, G.N., Platzbecker, U., Uddin, R., Hübel, K., et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol*. 2017; 35:2157-2164.
6. Bornhäuser M, Kienast, J., Trenschele, R., Burchert, A., Hegenbart, U., Stadler, M., et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13:1035-1044.
7. Scott BL, Pasquini, M.C., Logan, B.R., et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2017; 35:1154-1161.
8. Craddock C, Nagra, S., Peniket A, Brookes C, Buckley L, Nikolousis E, Duncan N, Tauro S, Yin J, Liakopoulou E, Kottaridis P, Snowden J, Milligan D, Cook G, Tholouli E, Littlewood T, Peggs K, Vyas P, Clark F, Cook M, Mackinnon S, Russell N. Factors predicting long-term survival after T-cell depleted reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010; 95:989-995.
9. Bader P, Kreyenberg, H., Hoelle, W., Dueckers, G., Handgretinger, R., Lang, P., et al. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol*. 2004; 22:1696-1705.
10. Rettinger E, Willasch, A.M., Kreyenberg H, Borkhardt A, Holter W, Kremens B, Strahm B, Woessmann W, Mauz-Koerholz C, Gruhn B, Burdach S, Albert MH, Schlegel PG, Klingebiel T, Bader P. Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 118:5681-5688.
11. Finke J, Bethge, W. A., Schmoor, C., Ottinger, H. D., Stelljes, M., Zander, A. R., 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.
12. Kröger N, Solano, C., Wolschke, C., Bandini, G., Patriarca, F., Pini, M., et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2016; 374:43-53.
13. Elmaagacli AH, Beelen, D.W., Trenn, G., Schmidt, O., Nahler, M., Schaefer, U.W. . Induction of a graft-versus-leukemia reaction by cyclosporin A withdrawal as immunotherapy for leukemia relapsing after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 23:771.
14. Oran B, Giralt, S., Couriel, D., Hosing, C., Shpall, E.J., de Meis, E., Khouri IF, Qazilbash M, Anderlini P, Kebriaei P, Popat U, Carrasco-Yalan A, Champlin RE, de Lima, M. Treatment of AML and MDS relapsing after reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2007; 21:2540-2544.
15. Porter DL, Alyea, E.P., Antin, J.H., DeLima, M., Estey E, Falkenburg JH, Hardy N, Kroeger N, Leis J, Levine J, Maloney DG, Peggs K, Rowe JM, Wayne AS, Giralt S, Bishop MR, van Besien K. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16:1467-1503.
16. Higano CS, Brixey, M., Bryant, E.M., Durnam, D.M., Doney, K., Sullivan, K.M., Singer, J.W. Durable complete remission of acute nonlymphocytic leukemia associated with discontinuation of immunosuppression following relapse after allogeneic bone marrow transplantation. A case report of a probable graft-versus-leukemia effect. *Transplantation*. 1990; 50:175-177.
17. Hamilton BK, Vereb, G., Copelan, E.A. Sustained disease-free survival achieved with withdrawal of immunosuppression after rapid relapse of myelodysplastic syndrome following myeloablative allogeneic hematopoietic transplantation: a case report. *J Med Case Rep*. 2013; 7:18-21.
18. Frassoni F, Barrett, A.J., Granena, A., Ernst, P., Garthon, G., Kolb, H.J., et al. Relapse after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukaemia: a survey by the E.B.M.T. of 117 cases. *Br J Haematol*. 1988; 70:317-320.
19. Arellano ML, Langston, A., Winton, E., Flowers, C.R., Waller, E.K. Treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13:116-123.
20. Deol A, Lum, L.G. . Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. *Cancer Treat Rev*. 2010; 36:528.
21. Hasskarl J, Zerweck, A., Wäsch, R., Ihorst G, Bertz H, Finke J. Induction of graft versus malignancy effect after unrelated allogeneic PBSTC using donor lymphocyte infusions derived from frozen aliquots of the original graft. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47:277-282.
22. Abbi KK, Zhu, J., Ehmann WC, Epner E, Carraher M, Mierski J, Talamo G, Lucas K, Rybka W, Claxton D. G-CSF mobilized vs conventional donor lymphocytes for therapy of relapse or incomplete engraftment after allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48:357-362.

23. Tsigotog P, Byrne, M., Schmid, C., et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51:1431-1438.
24. Alyea EP, et al. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16:1037-1069.
25. Jedlickova Z, Schmid, C., Koenecke, C., Hertenstein B, Baurmann H, Schwerdtfeger R, Tischer J, Kolb HJ, Schleuning M. Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51:663-667.
26. Schmid C, Labopin, M., Schaap, N., et al., . Prophylactic Donor Lymphocyte Infusion (pDLI) Prolongs Overall Survival after Allogeneic Stem Cell Transplantation for High Risk Acute Myeloid Leukaemia (AML) – Results from a Retrospective Matched Pair Analysis By the Acute Leukaemia Working Party (ALWP). *BBMT.* 2017; Abstract 33:ASBMT Tandem meeting.
27. Mo XD, Zhang, X.H., Xu, L.P., Wang Y, Yan CH, Chen H, Chen YH, Han W, Wang FR, Wang JZ, Liu KY, Huang XJ. Salvage chemotherapy followed by granulocyte colony-stimulating factor-primed donor leukocyte infusion with graft-vs.-host disease control for minimal residual disease in acute leukemia/myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prognostic factors and clinical outcomes. *Eur J Haematol.* 2016; 96:297-308.
28. Yan CH, Liu, D.H., Liu, K.Y., et al. Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2012; 119:3256.
29. Solomon SR, Sizemore, C.A., Zhang, X., Brown, S., Holland, H.K., Morris, L.E., Bashey, A. Preemptive DLI without withdrawal of immunosuppression to promote complete donor T-cell chimerism results in favorable outcomes for high-risk older recipients of alemtuzumab-containing reduced-intensity unrelated donor allogeneic transplant: a prospective phase II trial. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49:616-621.
30. Depil S, Deconinck, E., Milpied, N., et al. Donor lymphocyte infusion to treat relapse after allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33:531.
31. Roux C, Tifratene, K., Socié, G., Galambrun C, Bertrand Y, Rialland F, Jubert C, Pochon C, Paillard C, Sirvent A, Nelken B, Vannier JP, Freycon C, Beguin Y, Raus N, Yakoub-Agha I, Mohty M, Dalle JH, Michel G, Pradier C, Peffault de Latour R, Rohrlich PS. Outcome after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia: a study by the société Francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant.* 2017; doi: 10.1038/bmt.2016.360. [Epub ahead of print].
32. Schmid C, Labopin, M., Nagler, A., Bornhauser M, Finke J, Fassas A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol.* 2007; 25:4938-4945.
33. Schmid C, Labopin, M., Nagler, A., Niederwieser, D., Castagna L, Tabrizi R, Stadler M, Kuball J, Cornelissen J, Vorlicek J, Socié G, Falda M, Vindelov L, Ljungman P, Jackson G, Kröger N, Rank A, Polge E, Rocha V, Mohty M; Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2012; 119:1599-1606.
34. Levine JE, Braun, T., Penza, S.L., et al. . Prospective trial of chemotherapy and donor leukocyte infusions for relapse of advanced myeloid malignancies after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2002; 20:405.
35. Platzbecker U, Wermke, M., Radke, J., Oelschlaegel, U., Seltmann F, Kiani A, Klut IM, Knoth H, Röllig C, Schetelig J, Mohr B, Graehlert X, Ehninger G, Bornhäuser M, Thiede C. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia.* 2012; 26:381-389.
36. Chiappinelli KB, Strissel, P.L., Desrichard A, Li H, Henke C, Akman B, Hein A, Rote NS, Cope LM, Snyder A, Makarov V, Budhu S, Slamon DJ, Wolchok JD, Pardoll DM, Beckmann MW, Zahnow CA, Merghoub T, Chan TA, Baylin SB, Strick R. Inhibiting DNA Methylation Causes an Interferon Response in Cancer via dsRNA Including Endogenous Retroviruses. *Cell.* 2015; 162:974-986.
37. Roulois D, Loo Yau, H., Singhanian R, Wang Y, Danesh A, Shen SY, Han H, Liang G, Jones PA, Pugh TJ, O'Brien C, De Carvalho DD. DNA-Demethylating Agents Target Colorectal Cancer Cells by Inducing Viral Mimicry by Endogenous Transcripts. *Cell.* 2015; 162:961-973.
38. Ghobadi A, Choi, J., Fiala MA, Fletcher T, Liu J, Eissenberg LG, Abboud C, Cashen A, Vij R, Schroeder MA, Pusic I, Stockerl-Goldstein K, Jacoby M, Uy G, DiPersio J, Westervelt P. Phase I study of azacitidine following donor lymphocyte infusion for relapsed acute myeloid leukemia post allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Res.* 2016; 49:1-6.
39. Steinmann J, Bertz, H., Wäsch, R., Marks, R., Zeiser, R., Bogatyreva, L., Finke, J., Lübbert, M. 5-Azacitidine and DLI can induce long-term remissions in AML patients relapsed after allograft. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50:690-695.
40. Schroeder T, Rachlis, E., Bug, G., Stelljes, M., Klein S, Steckel NK, Wolf D, Ringhoffer M, Czibere A, Nachtkamp K, Dienst A, Kondakci M, Stadler M, Platzbecker U, Uharek L, Luft T, Fenk R, Germing U, Bornhäuser M, Kröger N, Beelen DW, Haas R, Kobbe G. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions--a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21:653-660.
41. Schroeder T, Czibere, A., Platzbecker U, Bug G, Uharek L, Luft T, Giagounidis A, Zohren F, Bruns I, Wolschke C, Rieger K, Fenk R, Germing U, Haas R, Kröger N, Kobbe G. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia.* 2013; 27:1229-1235.
42. Tessoulin B, Delaunay, J., Chevallier, P., Loirat M, Ayari S, Peterlin P, Le Gouill S, Gastinne T, Moreau P, Mohty M, Guillaume T. Azacitidine salvage therapy for relapse of myeloid malignancies following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49:567-571.

43. Ford CD, Asch, J., Konopa, K., Petersen, F.B. CR with lenalidomide in del(5)(q13q33) AML relapsing after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45:403-404.
44. Wei A, Tan, P., Perruzza S, Govindaraj C, Fleming S, McManus J, Avery S, Patil S, Stevenson W, Plebanski M, Spencer A. Maintenance lenalidomide in combination with 5-azacitidine as post-remission therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2015; 169:199-210.
45. Sockel K, Bornhaeuser, M., Mischak-Weissinger, E., Trenscher, R., Wermke, M., Unzicker, C., Kobbe, G., Finke, J., Germing, U., Mohr, B., Greiner, J., Beelen, D., Thiede, C., Ehninger, G., Platzbecker, U. German MDS and Cooperative Transplant Study Group (GCTSG). Lenalidomide maintenance after allogeneic HSCT seems to trigger acute graft-versus-host disease in patients with high-risk myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia and del(5q): results of the LENAMAINT trial. *Haematologica.* 2012; 97:e34-35.
46. Bug G, Burchert, A., Wagner, E.M., Kröger, N., Berg, T., Güller, S., et al. Phase I/II study of the deacetylase inhibitor panobinostat after allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk MDS or AML (PANOBEST trial). *Leukemia.* 2017; doi: 10.1038/leu.2017.242.
47. Christopeit M, Kuss, O., Finke J, Bacher U, Beelen DW, Bornhäuser M, Schwerdtfeger R, Bethge WA, Basara N, Gramatzki M, Tischer J, Kolb HJ, Uharek L, Meyer RG, Bunjes D, Scheid C, Martin H, Niederwieser D, Kröger N, Bertz H, Schrezenmeier H, Schmid C. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. *J Clin Oncol.* 2013; 31:3259-3271.
48. Christopoulos P, Schmoor, C., Waterhouse, M., Marks, R., Wäsch, R., Bertz, H., Finke, J. Reduced-intensity conditioning with fludarabine and thiotepa for second allogeneic transplantation of relapsed patients with AML. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48:901-907.
49. Takasaki H, Ishii, Y., Yamamoto, W., Tsuchihashi, H., Motomura S, Tomita N, Ishigatsubo Y, Sakai R. Successful treatment with third stem cell transplant from an allogeneic donor for a patient with relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Exp Clin Transplant.* 2013; 11:199-202.
50. Chen YB, Li, S., Lane, A.A., Connolly, C., Del Rio, C., Valles, B., Curtis, M., Ballen, K., Cutler, C., Dey, B.R., El-Jawahri, A., Fathi, A.T., Ho, V.T., Joyce, A., McAfee, S., Rudek, M., Rajkhowa, T., Verselis, S., Antin, J.H., Spitzer, T.R., Levis, M., Soiffer, R. Phase I trial of maintenance sorafenib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20:2042-2048.
51. Antar A, Khafan-Dabaja, M.A., Mahfouz, R., Bazarbachi, A. Sorafenib Maintenance Appears Safe and Improves Clinical Outcomes in FLT3-ITD Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15:298-302.
52. Tarlock K, Chang, B., Cooper, T., Gross, T., Gupta, S., Neudorf, S., Adlard, K., Ho, P.A., McGoldrick, S., Watt, T., Templeman, T., Sisler, I., Garee, A., Thomson, B., Woolfrey, A., Estey, E., Meshinchi, S., Pollard, J.A. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3/ITD acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62:1048-1054.
53. Brunner AM, Li, S., Fathi, A.T., Wadleigh, M., Ho VT, Collier K, Connolly C, Ballen KK, Cutler CS, Dey BR, El-Jawahri A, Nikiforow S, McAfee SL, Koreth J, Deangelo DJ, Alyea EP, Antin JH, Spitzer TR, Stone RM, Soiffer RJ, Chen YB. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol.* 2016; 175:496-504.
54. De Freitas T, Marktel, S., Piemontese, S., Carrabba, M.G., Tresoldi, C., Messina, C., Lupo, Stanghellini, M.T., Assanelli, A., Corti, C., Bernardi, M., Peccatori, J., Vago, L., Ciceri, F. High rate of hematological responses to sorafenib in FLT3-ITD acute myeloid leukemia relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2016; 96:629-636.
55. Metzelder SK, Schroeder, T., Finck, A., Scholl, S., Fey, M., Götze, K., et al. High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia.* 2012; 26:2353-2359.
56. Tschan-Plessl A, Halter, J.P., Heim, D., Medinger, M., Passweg, J.R., Gerull, S. Synergistic effect of sorafenib and cGVHD in patients with high-risk FLT3-ITD+AML allows long-term disease control after allogeneic transplantation. *Ann Hematol.* 2015; 94:1899-1905.
57. Krüger WH, Hirt, C., Kiefer, T., Neumann, T., Busemann, C., Dölken, G. Molecular remission of FLT3-ITD (+) positive AML relapse after allo-SCT by acute GVHD in addition to sorafenib. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47:137-138.
58. Rautenberg C, Nachtkamp, K., Dienst, A., Schmidt PV, Heyn C, Kondakci M, Germing U, Haas R, Kobbe G, Schroeder T. Sorafenib and Azacitidine as salvage therapy for relapse of FLT3-ITD mutated AML after allo-SCT. *Eur J Haematol.* 2016; doi: 10.1111/ejh.12832. [Epub ahead of print].
59. Davids MS, Kim, H.T., Bachireddy, P., Costello C, Liguori R, Savell A, et al. Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med.* 2016; 375:143-153.
60. Bashey A, Medina, B., Corringham, S., Pasek, M., Carrier, E., Vrooman, L., et al. CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2008; 113:1581-1588.
61. Albring JC, Inselmann, S., Sauer, T., Schliemann, C., Altvater, B., Kailayangiri, S., Rössig, C., Hartmann, W., Knorrenschild, J.R., Sohlbach, K., Groth, C., Lohoff, M., Neubauer, A., Berdel, W.E., Burchert, A., Stelljes, M. PD-1 checkpoint blockade in patients with relapsed AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 52:317-320.
62. Liga M, Triantafyllou, E., Tiniakou, M., Lambropoulou, P., Karakantza M, Zoumbos NC, Spyridonidis, A. . High alloreactivity of low-dose prophylactic donor lymphocyte infusion in patients with acute leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with an alemtuzumab-containing conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19:75-81.
63. Gökbüget N, Stanze, D., Beck, J., Diedrich, H., Horst, H.A., Hüttmann, A., Kobbe, G., Kreuzer KA, Leimer L, Reichle A, Schaich M, Schwartz S, Serve H, Starck M, Stelljes M, Stuhlmann R, Viardot A, Wendelin K, Freund M, Hoelzer D; German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. . Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood.* 2012; 120:2032-2041.

64. Spyridonidis A, Labopin, M., Schmid, C., Volin, L., Yakoub-Agha, I., Stadler, M., Milpied, N., Socie G, Browne P, Lenhoff S, Sanz MA, Aljurf M, Mohty M, Rocha V. Immunotherapy Subcommittee of Acute Leukemia Working Party. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia*. 2012; 26:1211-1217.
65. Terwey TH, Hemmati, P.G., Nagy, M., Pfeifer H, Gökbuget N, Brüggemann M, Le Duc TM, le Coutre P, Dörken B, Arnold R. Comparison of chimerism and minimal residual disease monitoring for relapse prediction after allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20:1522-1529.
66. Gökbuget N, Kneba, M., Raff, T., Trautmann, H., Bartram CR, Arnold R, Fietkau R, Freund M, Ganser A, Ludwig WD, Maschmeyer G, Rieder H, Schwartz S, Serve H, Thiel E, Brüggemann M, Hoelzer D; German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012; 120:1868-1876.
67. Bader P KH, von Stackelberg A, Eckert C, Salzmann-Manrique E, Meisel R, Poetschger U, Stachel D, Schrappe M, Alten J, Schrauder A, Schulz A, Lang P, Müller I, Albert MH, Willasch AM, Klingebiel TE, Peters, C. Monitoring of minimal residual disease after allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia allows for the identification of impending relapse: results of the ALL-BFM-SCT 2003 trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33:1275-1284.
68. Topp MS, Gökbuget, N., Stein, A.S. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multi-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16:158.
69. Maude SL, Frey, N., Shaw, P.A., Aplenc, R., Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Rheingold SR, Shen A, Teachey DT, Levine BL, June CH, Porter DL, Grupp SA. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Eng J Med*. 2014; 371:1507-1517.
70. Balduzzi A, Di Maio, L., Silvestri, D., Songia S, Bonanomi S, Rovelli A, Conter V, Biondi A, Cazzaniga G, Valsecchi MG. Minimal residual disease before and after transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia: is there any room for intervention? *Br J Haematol*. 2014; 164:396-408.
71. Castagna L, Sarina, B., Bramanti, S., Perseghin, P., Mariotti, J., Morabito, L. Donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2016; 54:345-355.
72. Choi SJ, Lee, J.H., Lee, J.H., Kim, S., Lee, Y.S., Seol, M., Ryu, S.G., Lee, J.S., Kim WK, Jang S, Park CJ, Chi HS, Lee KH. Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: a prospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36:163-169.
73. Lutz C, Massenkeil, G., Nagy M, Neuburger S, Tamm I, Rosen O, Dörken B, Arnold, R. A pilot study of prophylactic donor lymphocyte infusions to prevent relapse in adult acute lymphoblastic leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41:805-812.
74. Ueda M, de Lima, M., Caimi, P., Tomlinson, B., Little, J., Creger, R., Lazarus, H., Cooper, B. Concurrent blinatumomab and donor lymphocyte infusions for treatment of relapsed pre-B-cell ALL after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51:1253-1255.
75. Brissot E, Labopin, M., Beckers, M.M., Socié, G., Rambaldi A, Volin L, Finke J, Lenhoff S, Kröger N, Ossenkoppele GJ, Craddock CF, Yakoub-Agha I, Gürman G, Russell NH, Aljurf M, Potter MN, Nagler A, Ottmann O, Cornelissen JJ, Esteve J, Mohty M. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2014; 100:392-399.
76. Pfeifer H, Wassmann, B., Bethge, W., Dengler J, Bornhäuser M, Stadler M, Beelen D, Vucinic V, Burmeister T, Stelljes M, Faul C, Dreger P, Kiani A, Schäfer-Eckart K, Schwerdtfeger R, Lange E, Kubuschok B, Horst HA, Gramatzki M, Brück P, Serve H, Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann OG; GMALL Study Group. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013; 27:1254-1262.
77. Couban S, Savoie, L., Mourad, Y.A., et al. Evidence-based guidelines for the use of tyrosine kinase inhibitors in adults with Philadelphia chromosome-positive or BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a Canadian consensus. *Curr Oncol*. 2014; 21:265-309.
78. Nishiwaki S, Imai, K., Mizuta, S., Kanamori, H., Ohashi, K., Fukuda, T., et al. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: a study from the adult ALL WG of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51:43-50.
79. Giebel S, Czyz, A., Ottmann, O., Baron, F., Brissot, E., Ciceri, F., Cornelissen JJ, Esteve J, Gorin NC, Savani B, Schmid C, Mohty M, Nagler A. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer*. 2016; 122:2941-2951.
80. Al Malki MM, Aldoss, I., Stiller, T., Nakamura, R., Snyder, D.S., Forman, S.J., Pullarkat, V. Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016; 16:519-522.
81. Menon NN, Jenkins, L.M., Cui, H., Jenkins, C., Anwer, F., Yeager, A.M., Katsanis, E. Factors associated with improved outcomes after second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed pediatric leukemia. *Ann Hematol*. 2016; 95:637-644.
82. Poon LM, Bassett, R., Rondon, G., Hamdi A, Qazilbash M, Hosing C, Jones RB, Shpall EJ, Popat UR, Nieto Y, Worth LL, Cooper L, De Lima M, Champlin RE, Kebriaei P. Outcomes of second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48:666-670.
83. Zugmaier G, Gökbuget, N., Klinger, M., Viardot, A., Stelljes, M., Neumann, S., Horst, H.A., Marks, R., Faul, C., Diedrich, H., Reichle, A., Brüggemann, M., Holland, C., Schmidt, M., Einsele, H., Bargou, R.C., Topp, M.S. Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. *Blood*. 2015; 126:2578-2584.

84. Kantarjian HM, DeAngelo, D.J., Stelljes, M., et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Eng J Med.* 2016; 375:740-753.
85. Lee DW, Kochenderfer, J.N., Stetler-Stevenson, M., et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2015; 385:517-528.
86. Brudno JN, Somerville, R.P., Shi V., et al. Allogeneic T Cells That Express an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Induce Remissions of B-Cell Malignancies That Progress After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Without Causing Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol.* 2016; 34:1112-1121.
87. Rettinger E, Merker, M., Salzmänn-Mannique, E., et al. Pre-Emptive Immunotherapy for Clearance of Molecular Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia after Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23:87-95.
88. Willasch AM, Salzmänn-Mannique, E., Krenn, T., et al. Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52:201-208.
89. Bierings M. Therapy of pediatric ALL relapsing after allogeneic transplant: how to make progress with limited patient numbers? *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52:197-198.
90. von Stackelberg A, Locatelli, F., Zugmaier, G., et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2016; 34:4381-4389.
91. Schlegel P, Lang, P., Zugmaier, G., et al. Pediatric posttransplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab. *Haematologica.* 2014; 99:1212-1219.
92. Rytting M, Triche, L., Thomas D, O'Brien S, Kantarjian H. Initial experience with CMC-544 (inotuzumab ozogamicin) in pediatric patients with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61:369-372.
93. Gardner RA, Finney, O., Annesley, C., et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood.* 2017; 129:3322-3331.
94. Lee DW, Kochenderfer, J.N., Stetler-Stevenson, M., et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2015; 385:517-528.
95. Hoell JI, Ginzl, S., Eckert, C., et al. Mutational Landscape of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsing after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood.* 2016; 128(22):#601.
96. Kolb HJ, Schattenberg, A., Goldman, J.M., et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood.* 1995; 86:2041.
97. Zeidner JF, Zahurak, M., Rosner, G.L., Gocke, C.D., Jones, R.J., Smith, B.D. The evolution of treatment strategies for patients with chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic bone marrow transplant: can tyrosine kinase inhibitors replace donor lymphocyte infusions? *Leuk Lymphoma.* 2015; 56:128-134.
98. Bar M, Radich, J. Maintenance therapy with tyrosine kinase inhibitors after transplant in patients with chronic myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013; 11:308-315.
99. Zuckerman T, Katz, T., Haddad, N., Fineman, R., Dann, E.J., Avivi I, Ofra Y, Gavish I, Faibish T, Sahar D, Hertz E, Sabo E, Reisner Y, Rowe JM. Allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia: risk stratified approach with a long-term follow-up. *Am J Hematol.* 2012; 87:875-879.
100. Radujkovic A, Guglielmi, C., Bergantini, S., Iacobelli S, van Biezen A, Milojkovic D, Gratwohl A, Schattenberg AV, Verdonck LF, Niederwieser DW, de Witte T, Kröger N, Olavarria E; Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Donor Lymphocyte Infusions for Chronic Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Stem Cell Transplantation: May We Predict Graft-versus-Leukemia Without Graft-versus-Host Disease? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 21:1230-1236.
101. Shanavas M, Messner, H.A., Kamel-Reid, S., Atenafu, E.G., Gupta, V., Kuruvilla J, Kim DD, Uhm J, Lambie A, Ellis L, Lipton JH. 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; 14:87-92.
102. Basak GW, de Wreede, L.C., van Biezen, A., Wiktor-Jedrzejczak, W., Halaburda, K., Schmid, C., Schaap N, Dazzi F, von dem Borne PA, Petersen E, Beelen D, Abayomi A, Volin L, Buzyn A, Gurman G, Bunjes D, Guglielmi C, Olavarria E, de Witte T. Donor lymphocyte infusions for the treatment of chronic myeloid leukemia relapse following peripheral blood or bone marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48:837-842.
103. Jin H, Xiong, Y., Sun J, Zhang Y, Huang F, Zhou H, Fan Z, Xu D, Wei Y, Dai M, Feng R, Liu Q. Is Imatinib Maintenance Required for Patients with Relapse Chronic Myeloid Leukemia Post-Transplantation Obtaining CMR? A Pilot Retrospective Investigation. *PLoS One.* 2013; 8:e65981.
104. Higano CS, Chielens, D., Raskind, W., et al. Use of alpha-2a-interferon to treat cytogenetic relapse of chronic myeloid leukemia after marrow transplantation. *Blood.* 1997; 90:2549.
105. Arcese W, Mauro, F.R., Alimena, G., et al. Interferon therapy for Ph1 positive CML patients relapsing after T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1990; 5:309.
106. Kröger N, Holler, E., Kobbe, G., Bornhäuser, M., Schwerdtfeger, R., Baurmann, H., et al. . Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2009; 114:5264-5270.
107. Klyuchnikov E, Holler, E., Bornhäuser, M., Kobbe, G., Nagler, A., Shimoni, A., Könecke, C., Wolschke, C., Bacher, U., Zander, A.R., Kröger, N. Donor lymphocyte infusions and second transplantation as salvage treatment for relapsed myelofibrosis after reduced-intensity allografting. *Br J Haematol.* 2012; 159:172-181.

108. Krämer I, Stilgenbauer S, Dietrich S, et al. Long-Term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): 10-Year Follow-up of the Gcllsg CLL3X Trial. *Blood*. 2016; *ASH Abstract* 682.
109. Rozovski U, Benjamini, O., Jain, P., Thompson, P.A., Wierda, W.G., O'Brien, S., et al. Outcomes of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Transformation After Transplantation Failure. *J Clin Oncol*. 2015; *33*:1557-1563.
110. Richardson SE, Khan, I., Rawstron, A., Sudak, J., Edwards, N., Verfuert S, Fielding AK, Goldstone A, Kottaridis P, Morris E, Benjamin R, Peggs KS, Thomson KJ, Vandenberghe E, Mackinnon S, Chakraverty R. Risk-stratified adoptive cellular therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2013; *160*:640-648.
111. Hahn M, Böttcher, S., Dietrich, S., Hegenbart, U., Rieger, M., Stadtherr, P., Bondong, A., Schulz, R., Ritgen, M., Schmitt, T., Tran, T.H., Görner, M., Herth, I., Luft, T., Schönland, S., Witzens-Harig, M., Zenz, T., Kneba, M., Ho, A.D., Dreger, P. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for poor-risk CLL: dissecting immune-modulating strategies for disease eradication and treatment of relapse. *Bone Marrow Transplant*. 2015; *50*:1279-1285.
112. Ryan CE, Sahaf, B., Logan, A.C., O'Brien, S., Byrd, J.C., Hillmen, P., et al. Ibrutinib efficacy and tolerability in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia following allogeneic HCT. *Blood*. 2016; *128*:2899-2908.
113. Michallet MD, P, Sobh, M., Sobh, M., Hoek, J., Boumendil, A., Muller, L., Corradini, P., Bethge, W., Russo, D., Durakovic, N., van Gelder, M., Schaap, N., Kroger, N., Schetelig, J. Salvage Use of Ibrutinib after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allo-HSCT) for B Cell Malignancies: A Study of the French Cooperative Group for CLL, the French Society for Blood and Marrow Transplantation (SFGM-TC), and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Chronic Malignancy and Lymphoma Working Parties. *Blood*. 2016; *128*:4659.
114. Peggs KS, Kayani, I., Edwards N, Kottaridis P, Goldstone AH, Linch DC, Hough R, Morris EC, Fielding A, Chakraverty R, Thomson KJ, Mackinnon S. Donor lymphocyte infusions modulate relapse risk in mixed chimeras and induce durable salvage in relapsed patients after T-cell-depleted allogeneic transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011; *29*:971-978.
115. Urbano-Ispizua A, Pavletic, S.Z., Flowers, M.E., et al. The Impact of Graft-versus-Host Disease on the Relapse Rate in Patients with Lymphoma Depends on the Histological Subtype and the Intensity of the Conditioning Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; *21*:1746-1753.
116. Ram R, Gooley, T.A., Maloney DG, Press OW, Pagel JM, Petersdorf SH, Shustov AR, Flowers ME, O'Donnell P, Sandmaier BM, Storb RF, Gopal AK. Histology and time to progression predict survival for lymphoma recurring after reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; *17*:1537-1545.
117. Wudhikarn K, Brunstein, C.G., Bachanova, V., Burns LJ, Cao Q, Weisdorf DJ. Relapse of lymphoma after allogeneic hematopoietic cell transplantation: management strategies and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; *17*:1497-1504.
118. Carlo-Stella C, Ricci, F., Dalto, S., Mazza R, Malagola M, Patriarca F, Viviani S, Russo D, Giordano L, Castagna L, Corradini P, Santoro A. Brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma and a failed allogeneic stem cell transplantation: results from a named patient program at four Italian centers. *Oncologist*. 2015; *20*:323-328.
119. Herbaux C, Gauthier, J., Brice, P., Drumez, E., Ysebaert L, Doyen H, Fornecker L, Bouabdallah K, Manson G, Ghesquières H, Tabrizi R, Hermet E, Lazarovici J, Thiebaut-Bertrand A, Chauchet A, Demarquette H, Boyle E, Houot R, Yakoub-Agha I, Morschhauser F. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017; *129*:2471-2478.
120. Castagna L, Sarina, B., Crocchiolo, R., Bramanti S, Furst S, Devillier R, Coso D, Bouabdallah R, Mokart D, Morabito L, Harbi S, Giordano L, Rimondo A, Jean Weiller P, Carlo-Stella C, Santoro A, Chabannon C, Blaise D. Outcomes of Hodgkin lymphoma patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016; *51*:1644-1646.
121. Tsigotis P, Danylesko, I., Gkirkas, K., Shem-Tov, N., Yerushalmi R, Stamouli M, Avigdor A, Spyridonidis A, Gauthier J, Goldstein G, Apostolidis J, Mohty M, Shimoni A, Nagler A. Brentuximab vedotin in combination with or without donor lymphocyte infusion for patients with Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016; *51*:1313-1317.
122. Theurich S, Wennhold, K., Wedemeyer, I., Rothe, A., Hübel, K., Shimabukuro-Vornhagen A, Holtick U, Hallek M, Scheid C, von Bergwelt-Baildon M. CD30-targeted therapy with brentuximab vedotin and DLI in a patient with T-cell posttransplantation lymphoma: induction of clinical remission and cellular immunity. *Transplantation*. 2013; *96*:16-18.
123. Robinson SP, Boumendil, A., Finel, H., et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party Of the EBMT. *Ann Oncol*. 2016; *Mar 8. pii: mdw124*. [Epub ahead of print].
124. Laport GG, Wu, J., Logan, B., et al. Reduced-Intensity Conditioning with Fludarabine, Cyclophosphamide, and High-Dose Rituximab for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: A Phase Two Multicenter Trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; *22*:1440-1448.
125. Heinzlmann F, Bethge, W., Beelen, D.W., et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplant*. 2016; *51*:654-662.
126. Bloor AJ, Thomson, K., Chowdhry, N., Verfuert, S., Ings, S.J., Chakraverty, R., Linch DC, Goldstone AH, Peggs KS, Mackinnon S. High response rate to donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for indolent non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; *14*:50-58.
127. Russell NH, Byrne, J.L., Faulkner, R.D., Gilyead, M., Das-Gupta, E.P., Haynes, A.P. Donor lymphocyte infusions can result in sustained remissions in patients with residual or relapsed lymphoid malignancy following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005; *36*:437-441.
128. Cook G, Smith GM, Kirkland K, et al. Outcome following Reduced-Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation (RIC AlloSCT) for relapsed and refractory mantle cell lymphoma (MCL): a study of the British Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; *16*:1419-1427.

129. Fenske TS, Zhang, M.J., Carreras, J., et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol.* 2014; 32:273-281.
130. Corradini P, Dodero, A., Farina, L., et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia.* 2007; 21:2316-2323.
131. Glass B, Hasenkamp, J., Wulf, G., Dreger, P., et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15:757-766.
132. Dodero A, Spina, F., Narni, F., Patriarca, F., Cavattoni, I., Benedetti F, Ciceri F, Baronciani D, Scimè R, Pogliani E, Rambaldi A, Bonifazi F, Dalto S, Bruno B, Corradini P. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia.* 2012; 26:520-526.
133. Le Gouill S, Milpied, N, Buzyn, A, De Latour, RP, Vernant, JP, Mohty, M, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol.* 2008; 26:2264-2271.
134. Gambacorti Passerini C, Farina, F., Stasia, A., et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106:djt378.
135. 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; 50:790-794.
136. Verdonck LF, Lokhorst, H.M., Dekker, A.W., Nieuwenhuis, H.K., Petersen, E.J. Graft-versus-myeloma effect in two cases. *Lancet.* 1996; 347:800-801.
137. Lokhorst HM, Schattenberg, A., Cornelissen, J.J., van Oers MH, Fibbe W, Russell I, Donk NW, Verdonck LF. Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol.* 2000; 18:3031-3037.
138. Lokhorst HM, Wu, K., Verdonck, L.F., Laterveer, L.L., van de Donk, N.W., van Oers MH, Cornelissen JJ, Schattenberg AV. The occurrence of graft-versus-host disease is the major predictive factor for response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma. *Blood.* 2004; 103:4362-4364.
139. Kröger N, Shimon, A., Zagrivnaja, M., Ayuk, F., Lioznov, M., Schieder, H., Renges H, Fehse B, Zabelina T, Nagler A, Zander AR. Low-dose thalidomide and donor lymphocyte infusion as adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2004; 104:3361-3363.
140. Kröger N, Badbaran, A., Lioznov, M., Schwarz, S., Zeschke S, Hildebrand Y, Ayuk F, Atanackovic D, Schilling G, Zabelina T, Bacher U, Klyuchnikov E, Shimon A, Nagler A, Corradini P, Fehse B, Zander A. Post-transplant immunotherapy with donor-lymphocyte infusion and novel agents to upgrade partial into complete and molecular remission in allografted patients with multiple myeloma. *Exp Hematol.* 2009; 37:791-798.
141. Montefusco V, Spina, F., Patriarca, F., Offidani, M., Bruno, B., Montanari, M., Mussetti A, Sperotto A, Scortechini I, Dodero A, Fanin R, Valagussa P, Corradini P. Bortezomib plus dexamethasone followed by escalating donor lymphocyte infusions for patients with multiple myeloma relapsing or progressing after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19:424-428.
142. Kröger N, Zabelina, T., Klyuchnikov, E., Kropff, M., Pflüger, K.H., Burchert A, Stübig T, Wolschke C, Ayuk F, Hildebrandt Y, Bacher U, Badbaran A, Schilling G, Hansen T, Atanackovic D, Zander AR. Toxicity-reduced, myeloablative allograft followed by lenalidomide maintenance as salvage therapy for refractory/relapsed myeloma patients. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48:403-407.
143. Alsina M, Becker, P.S., Zhong, X., Adams, A., Hari, P., Rowley, S., et al. Lenalidomide maintenance for high-risk multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20:1183-1189.
144. Kneppers E, van der Holt, B., Kersten, M.J., Zweegman, S., Meijer E, Huls G, Cornelissen JJ, Janssen JJ, Huisman C, Cornelisse PB, Bruijnen CP, Emmelot M, Sonneveld P, Lokhorst HM, Mutis T, Minnema MC. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood.* 2011; 118:2413-2419.
145. Kröger N, Zabelina, T., Ayuk, F., Atanackovic, D., Schieder, H., Renges H, Zander A. Bortezomib after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma to enhance or maintain remission status. *Exp Hematol.* 2006; 34:770-775.
146. Bensinger WI, Green, D.J., Burwick, N., Becker, P.S. A prospective study of lenalidomide monotherapy for relapse after Allo-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49:492-495.
147. van de Donk NW, Kröger, N., Hegenbart, U., Corradini, P., San Miguel, J.F., Goldschmidt H, Perez-Simon JA, Zijlmans M, Raymakers RA, Montefusco V, Ayuk FA, van Oers MH, Nagler A, Verdonck LF, Lokhorst HM. Remarkable activity of novel agents bortezomib and thalidomide in patients not responding to donor lymphocyte infusions following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood.* 2006; 107:345-346.

