

Aus der Klinik für Innere Medizin II
mit den Schwerpunkten Hämatologie und Onkologie
(Direktorin: Prof. Dr. med. Claudia Baldus)
Sektion für Stammzell- und Immuntherapie
(Leitender Oberarzt: Prof. Dr. med. Thomas Valerius)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Alemtuzumab in der
Therapie der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung
nach allogener Stammzelltransplantation**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Lennart Philippen
aus Berlin

Kiel 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Gramatzki

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jürgen Dunst

Tag der mündlichen Prüfung: 14.07.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 12.05.2021

gez. Priv.-Doz. Dr. Renate Burger

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS	VI
1 EINLEITUNG	1
1.1 EINFÜHRUNG IN DIE STAMMZELLTRANSPLANTATION	1
1.2 KONDITIONIERUNG	2
1.2.1 <i>Myeloablative Konditionierung (MAC)</i>	3
1.2.2 <i>Nicht-Myeloablative Konditionierung (NMAC)</i>	3
1.2.3 <i>Intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC)</i>	4
1.3 IMMUNOLOGISCHE AUSWIRKUNGEN DER ALLOGENEN STAMMZELLTRANSPLANTATION	5
1.3.1 <i>Graft-versus-Leukämie / Lymphom-Effekt</i>	6
1.3.2 <i>Graft-versus-Host-Erkrankung</i>	6
1.3.3 <i>Steroidrefraktäre Graft-versus-Host-Erkrankung</i>	11
1.4 PROPHYLAXE UND THERAPIE DER GRAFT-VERSUS-HOST-ERKRANKUNG	11
1.4.1 <i>Strategien zur Vermeidung von zu starken Immunreaktionen nach allogener HSCT</i>	11
1.4.2 <i>Behandlungsstrategien der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung</i>	12
1.5 ALEMTUZUMAB	17
1.5.1 <i>Entwicklung</i>	17
1.5.2 <i>Alemtuzumab zur Therapie der Chronischen lymphatischen Leukämie</i>	18
1.5.3 <i>Alemtuzumab zur Behandlung von T-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen</i>	19
1.5.4 <i>Einsatz in der allogenen Stammzelltransplantation</i>	20
1.5.5 <i>Rolle in der Therapie der akuten GvHD</i>	21
1.6 ZIELSETZUNG	21
2 MATERIAL UND METHODEN	22
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV	22
2.2 SUPPORTIVE THERAPIE UND PRÄEMPTIVE DIAGNOSTIK	22
2.3 PROPHYLAXE DER GRAFT-VERSUS-HOST-ERKRANKUNG	22
2.4 DIAGNOSTIK DER AKUTEN UND CHRONISCHEN GvHD	23
2.5 METHODISCHE AUSWERTUNG	23
3 ERGEBNISSE	24
3.1 INDIVIDUELLE KRANKHEITSMERKMALE	24
3.2 THERAPIEANSPRECHEN AUF ALEMTUZUMAB	28
3.3 CMV-REAKTIVIERUNG	32
3.4 ÜBERLEBEN NACH ALEMTUZUMABTHERAPIE	32
3.5 REZIDIVE	34
4 DISKUSSION	36
4.1 STEROIDREFRAKTÄRE AKUTE GvHD	36
4.2 OPPORTUNISTISCHE INFektIONEN	37
4.3 IMMUNSUPPRESSION MIT ALEMTUZUMAB	38
4.4 BALANCE ZWISCHEN GvL-EFFEKT UND GvHD	39
4.5 DAS AUFTREten DER REZIDIVE	41
V LITERATURVERZEICHNIS	44

DANKSAGUNG..... 63

PUBLIKATIONEN..... 64

Abkürzungsverzeichnis

ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität
ADCMC	Antikörperabhängige komplementvermittelte Zytotoxizität
aGvHD	Akute Graft-versus-Host-Erkrankung
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
APC	Antigenpräsentierende Zellen
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
BCNU	Carmustin
Bu	Busulfan
BEAM	BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
CD	Cluster of Differentiation
cGvHD	Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
DFS	Disease Free Survival (Krankheitfreies Überleben)
DLI	Donor-Lymphozyten-Infusion
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECP	Extracorporeale Photopherese
ELN	European Leukemia Net
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FDA	Food and Drug Administration (Amerikanische Arzneimittelbehörde)
G-CSF	Granulozyten-Kolonien Stimulierender Faktor
GIT	Gastrointestinaltrakt
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung)
GvL	Graft-versus-Leukämie / Lymphom-Effekt
HLA	Histokompatibilitätsantigen / Humanes Leukozyten Antigen
HSV	Herpes Simplex Virus

HSC	Hämatopoietische Stammzellen
HSCT	Hämatopoietische Stammzelltransplantation
IL-1	Interleukin-1
IL-2	Interleukin-2
kDa	Kilodalton
KOF	Körperoberfläche
MAC	Myeloablative Konditionierung
MRD	Matched Related Donor (HLA-Idententer Familienspender)
MMUD	Mismatched Unrelated Donor (Nicht-HLA-Idententer Fremdspender)
MUD	Matched Unrelated Donor (HLA-Idententer Fremdspender)
MCL	Mantelzelllymphom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MM	Multiples Myelom
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MS	Multiple Sklerose
MSC	Mesenchymale Stammzellen
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NMAC	Nicht-Myeloablative Konditionierung
NRM	Non Relapse Mortality (Nicht-Rückfall-Mortalität)
OMF	Osteomyelofibrose
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PBSC	Peripherblutstammzellen
RFS	Relapse Free Survival (Rezidivfreies Überleben)
RIC	Intensitätsreduzierte Konditionierung
s.c.	Subkutan
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha
T-PLL	T-Zell-Prolymphozytenleukämie
TRM	Treatment Related Mortality (Behandlungsbedingte Mortalität)
VZV	Varizella Zoster Virus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifizierung der Konditionierungsregime	5
Abbildung 2: Pathophysiologie der akuten Graft-versus-Host Erkrankung.	8
Abbildung 3 a-d: Überleben 6, 12, 24, und 60 Monate nach Erstgabe Alemtuzumab	33
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve.....	34
Abbildung 5: Anzahl der Rezidive der 6 Monate nach Erstgabe Alemtuzumab noch lebenden Patienten	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MAGIC Kriterien zur Klassifizierung der aGvHD	10
Tabelle 2: Übersicht der Behandlungsoptionen bei steroidrefraktärer aGvHD.....	16
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der Krankheitsentitäten	25
Tabelle 4: Konditionierung	26
Tabelle 5: Patientenmerkmale von allen 54 mit Alemtuzumab behandelten Patienten	27
Tabelle 6: Behandlungscharakteristika von allen 54 mit Alemtuzumab behandelten Patienten ..	30
Tabelle 7: CMV-Konstellation zwischen Spender und Empfänger	32

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Stammzelltransplantation

Bei der hämatopoietischen Stammzelltransplantation (HSCT) unterscheidet man grundsätzlich eine autologe von einer allogenen Stammzelltransplantation. Bei der autologen HSCT werden körpereigene hämatopoietische Vorläuferzellen eines Patienten meist mittels Apheresetechnik gewonnen und im Anschluss an eine hochdosierte Chemotherapie dem Patienten selbst zurückgegeben. Ziel ist es hierbei, die Dauer der Zytopenie, die durch die hochdosierte Chemotherapie vermittelte Knochenmarktoxizität entsteht, kurz zu halten. Bei der allogenen HSCT werden Stammzellen eines Individuums auf einen anderen Menschen übertragen. Damit es nicht zu schweren Abstoßungsreaktionen kommt, müssen Spender und Empfänger in bestimmten Gewebemarken übereinstimmen. Der Nutzen bei der allogenen HSCT beruht hauptsächlich auf dem immuntherapeutischen Effekt, der durch das fremde Immunsystem vermittelt wird.

Erste Berichte von Stammzelltransplantationen gehen auf das Jahr 1958 zurück. In Paris wurde vier Patienten nach einem Strahlenunfall in Vinca, Jugoslawien, erstmalig als therapeutische Maßnahme Knochenmark transfundiert (Fliedner, 1961). Es dauert jedoch bis in die siebziger Jahre bis, durch Kenntnis über Histokompatibilitätsantigene (HLA), eine geeignete Spenderauswahl möglich war. Zuvor war 1969 erstmalig die Transplantation von Knochenmark bei einem 5-jährigen Jungen mit schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID) mit Beteiligung der B- und T-Zellen erfolgreich. Aufgrund der fehlenden B- und T-Lymphozyten bei SCID war eine Lymphozytendepletion im Vorfeld nicht nötig und das Risiko einer Transplantatabstoßung gering (Koning et al., 1969).

Die erste Serie erfolgreich transplantiert allogener Stammzellen erfolgte bei Patienten mit Aplastischer Anämie im Jahre 1971 (Thomas et al., 1975). Heutzutage ist die allogene HSCT zur kurativen Behandlung maligner und nicht-maligner hämatologischer Erkrankungen wie etwa akuten Leukämien, Lymphomen oder auch gutartigen Erkrankungen wie Aplastischer Anämie oder Thalassämie oder Immundefekten ein etabliertes therapeutisches Verfahren. Über die letzten 30 Jahre hat die Anzahl der durchgeführten HSCT kontinuierlich zugenommen. Von knapp 10.000 HSCT, die bis zum Jahr 1985 durchgeführt wurden, stieg die Zahl bis zum Jahr 1995 auf 100.000 an und überschritt im Dezember 2012 die 1-Million-Marke (Gratwohl et al. 2015). Allein

in Europa sind im Jahre 2014 über 40.000 Stammzelltransplantationen durchgeführt worden (Passweg et al., 2016). Die Therapieoption der HSCT wird angestrebt, wenn die Transplantation mit einer potentiell besseren Prognose assoziiert ist als alternative Behandlungsstrategien (Cornelissen et al., 2012). Die Verträglichkeit und Wirksamkeit, im Sinne der immunologischen Krankheitskontrolle, wird zu großen Anteilen durch die Spenderkompatibilität und biologische Stammzellquelle bestimmt (Müller et al., 2014). Hierbei werden insbesondere Familien- von unverwandten Spendern, die Kompatibilität hinsichtlich der humanen Leukozyten Antigene (HLA) und Peripherblutstammzellen von Knochenmark oder kryokonserviertem Nabelschnurblut als Stammzellquelle unterschieden. Bevor hämatopoietische Stammzellen (HSC) von einem Menschen auf einen anderen übertragen werden können, muss sich der Empfänger zunächst einer Chemo- und gegebenenfalls auch strahlentherapeutischen Konditionierungstherapie unterziehen. Ziel der Konditionierung ist es zum einen die maximale Tumorreduktion zu erreichen und zum anderen das Immunsystem des Empfängers zu eradizieren und so Akzeptanz zum Anwachsen der transplantierten hämatopoietischen Stammzellen im Knochenmark zu schaffen. Durch Ablation des Empfängerimmunsystems ist die immunogene Transplantatabstoßung eine seltene Komplikation der HSCT.

Bei der allogenen HSCT wird neben der Gewährleistung einer funktionierenden Hämatopoiese nach Hochdosischemotherapie, vor allem eine dauerhafte Immunkontrolle gegenüber residuellen Tumorzellen und, damit im optimalen Fall, eine Heilung der Grunderkrankung angestrebt. Eine HSCT ist eine komplexe Behandlung. Damit es zu einem erfolgreichen Verlauf kommt, müssen bereits vor der eigentlichen HSCT viele Faktoren berücksichtigt werden. Dazu gehört neben Beurteilung der Transplantationstauglichkeit des Empfängers die Spendersuche und -auswahl sowie eine passende Konditionierungstherapie.

1.2 Konditionierung

Bevor hämatopoietische Stammzellen auf einen Menschen übertragen werden können, ist zunächst eine vorbereitende Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie notwendig, damit sich die transplantierten HSC einnisten und anwachsen können und das Risiko einer Transplantatabstoßung durch Ablation des Empfängerimmunsystems minimiert wird. Ziel der Konditionierung ist es bei malignen Erkrankungen einerseits zytotoxisch so viele maligne Zellen wie möglich zu eliminieren, andererseits ausreichend Platz im Knochenmark zu generieren, um das Einnisten der transplantierten CD34-positiven Stammzellen zu ermöglichen. Klassischerweise unterscheidet man bei der Konditionierung zwischen myeloablativer (MAC),

nicht-myeloblastiver (NMAC) und dosisadaptierter Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC), welche in Abhängigkeit von Alter, Aktivitätsstatus (ECOG-Status), Komorbidität, Rezidivrisiko und dem gewünschten Transplantat gegen Leukämie / -Lymphom-Effekt (Graft-versus-Leukämie / -Lymphom oder kurz GvL-Effekt) individuell festgelegt wird (Gyurkocza & Sandmaier, 2014).

Die BMT CTN 0901 Studie zeigte eine geringere behandlungsbedingte Mortalität (TRM) unter RIC im Vergleich zu MAC, jedoch auch höhere Rezidivraten nach RIC und ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben (RFS) nach MAC gegenüber RIC (Scott et al., 2017). In der Langzeitnachbeobachtung zeigte sich jedoch kein wesentlicher Unterschied im RFS und im Gesamtüberleben (OS) (Kroeger et al., 2018).

1.2.1 Myeloablative Konditionierung (MAC)

Die ursprüngliche myeloablative Konditionierung führt zu einer ausgeprägten und langanhaltenden Zytopenie und erfordert in aller Regel die Transplantation von HSC, um im Anschluss eine funktionierende Hämatopoiese zu gewährleisten. Klassischerweise beruhen myeloablative Konditionierungsregime auf einer Kombination stark zytotoxischer Chemotherapeutika, in erster Linie aus der Gruppe der Alkylantien wie Cyclophosphamid und Busulfan und/oder Ganzkörperbestrahlung (TBI) mit bis zu 12 Gy Gesamtstrahlendosis (Atilla et al., 2017). Ziel dieser hochpotenten Therapie ist einerseits alle residuellen malignen Klone zu eradicieren, andererseits durch Ablation des Empfängerimmunsystems eine Transplantatabstoßung zu verhindern und das Empfängermark für die Transplantation von HSC vorzubereiten. Aufgrund der hohen Toxizität dieser Konditionierungsregime kommt es in der Folge häufig zum Auftreten von Akutkomplikationen wie Nausea, Emesis, Diarrhoe, Mukositis, Alopezie oder Lebervenenverschlusskrankheit (Sinusoidales Obstruktionsyndrom, SOS / VOD) und Langzeitkomplikationen, wie chronischen Nierenschädigungen, kardiovaskulären Ereignissen oder sekundären Malignomen (Mohty et al. 2015). Das führte dazu, dass myeloablative Konditionierungsregime hauptsächlich bei jüngeren Patienten (≤ 55 Jahren) mit wenig Komorbiditäten durchgeführt wurden, um die TRM zu senken. Um auch älteren Patienten Zugang zu einer kurativen Therapie mittels HSCT zu ermöglichen, wurden nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle entwickelt.

1.2.2 Nicht-Myeloablative Konditionierung (NMAC)

Die hohe Toxizität der myeloablativen Konditionierungsregime hat den Zugang zur allogenen HSCT vor allem auf junge und medizinisch fitte Patienten limitiert (McSweeney et al., 2001). Die NMAC Regime wirken in erster Linie immunsuppressiv und sind deutlich weniger toxisch für die

Patienten. Sie ermöglichen so auch den Patienten Zugang zu einer HSCT, die aufgrund fortgeschrittenen Alters oder ausgeprägter Komorbidität eine MAC nicht vertragen würden (Niederwieser et al., 2003). Bei der NMAC kommt es nur zu einer begrenzten Zytopeniephase. Ein Stammzellsupport ist nicht zwingend notwendig, um im Anschluss eine funktionierende Hämatopoiese zu gewährleisten (Carreras et al., 2019). Die auch als „Mini-Transplantations-Konditionierung“ bezeichneten NMAC Regime beruhen auf einer TBI mit max. 2 Gy, teilweise in Kombination mit dem Purin-Antagonisten Fludarabin (sog. Seattle Protokoll, da es von Rainer Storb und Mitarbeitern entwickelt wurde) oder einer Kombination aus Fludarabin, Ara-C, Idarubicin und G-CSF (sog. FLAG-Protokoll) (Giralt et al., 1997; McSweeney et al., 2001). Um einen maximalen chemotherapeutischen Effekt mit reduzierter Toxizität und damit hoffentlich einhergehender reduzierter TRM und längerer RFS zu erreichen, wurden in der Folge intensitätsreduzierte Konditionierungsregime entwickelt.

1.2.3 Intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC)

Intensitätsreduzierte Konditionierungsregime erfüllen weder die Kriterien für MAC noch NMAC Regime und verursachen unterschiedlich ausgeprägte Zytopenien. RIC sollte daher nur in Kombination mit nachfolgender HSCT erfolgen, obwohl die Zytopenie nicht unbedingt irreversibel ist, jedoch aufgrund der prolongierten Zytopeniedauer ein hohes Risiko für Komplikationen und TRM besteht. Die Dosis der Alkylantien bzw. der TBI ist bei den RIC Regimen deutlich reduziert gegenüber der klassischen MAC. Klassischerweise wird Fludarabin in Kombination mit einem dosisreduzierten Alkylanz wie Melphalan, Busulfan oder Thiotepa eingesetzt. Alternativ kann Fludarabin in Kombination mit strahlendosisreduzierter TBI angewendet werden (Bacigalupo et al. 2009). Durch die Entwicklung der RIC Regime wurde die allogene HSCT auch zugänglich für ältere, weniger fitte Patienten. Dadurch wurde die therapeutische Bandbreite diverser hämatologischer Neoplasien revolutioniert, insbesondere der Akuten Myeloischen Leukämie (AML), der häufigsten Form der akuten Leukämien, die typischerweise ältere Patientenpopulationen mit einem Durchschnittsalter von ca. 69 Jahren betrifft (Juliusson et al., 2009; Sengsayadeth et al., 2015). Verschiedene Studien zeigten eine höhere nicht-rezdivbedingte Mortalität (NRM) nach MAC als nach RIC, während RIC grundsätzlich mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergeht, bei allerdings ähnlichem krankheitsfreiem Überleben (DFS) und Langzeitüberleben (OS) (Aoudjhane et al., 2005; McClune et al., 2010). In Abbildung 1 sind die verschiedenen Konditionierungsstrategien bezüglich der Zytopeniedauer und der Erforderlichkeit einer HSCT veranschaulicht.

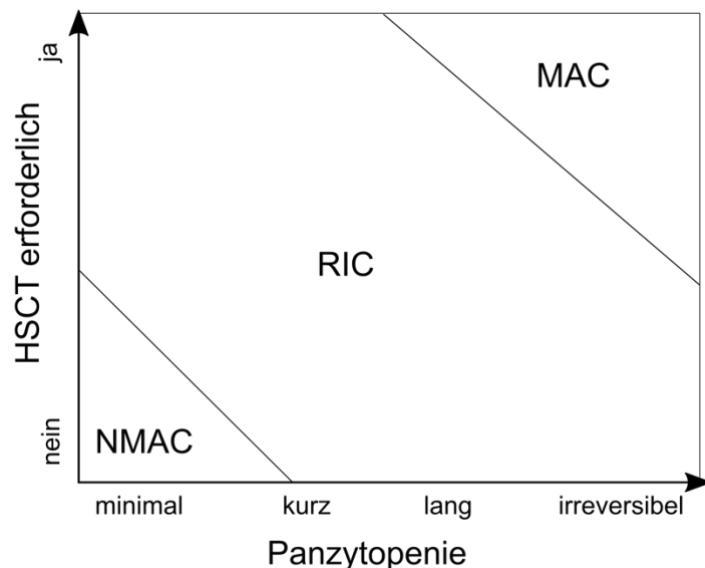


Abbildung 1: Klassifizierung der Konditionierungsregime.

Myeloablativ Konditionierung (MAC), Nicht-Myeloablativ Konditionierung (NMAC) und Intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC) in Bezug auf die Dauer der Zytopenie und die Notwendigkeit einer HSCT. Modifiziert nach (Bacigalupo et al. 2009).

1.3 Immunologische Auswirkungen der allogenen Stammzelltransplantation

Bei der HSCT werden neben den hämatopoietischen CD34-positiven Stammzellen auch aktive immunkompetente Zellen übertragen, die zu immunologischen Reaktionen fähig sind. Hierzu zählen insbesondere die Lymphozyten, sowohl B-, aber vor allem T-Lymphozyten, die zu immunologischen Reaktion im Empfängerorganismus fähig sind (Kernan et al., 1986; Shimabukuro-Vornhagen et al., 2009). Die Übertragung immunkompetenter Zellen eines Menschen auf einen anderen, kann sowohl Nachteile als auch Vorteile für den Empfänger mit sich bringen. Zum einen sind die immunologischen Reaktionen Ursache einer der wichtigsten und schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen HSCT, der Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD), zum anderen sind die immunologischen Auswirkungen essenziell für die Tumorkontrolle, den sog. Graft-versus-Leukämie / Lymphom-Effekt (GvL).

1.3.1 Graft-versus-Leukämie / Lymphom-Effekt

Der Graft-versus-Leukämie / Lymphom-Effekt (GvL) beschreibt einen immunologischen Effekt, welcher vorrangig in den ersten 130 Tagen nach allogener HSCT ausgeprägt ist und mit einem geringeren Auftreten von Rezidiven einhergeht (Weiden et al., 1979). Hierbei besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem gewünschten GvL-Effekt und dem Auftreten einer der häufigsten Komplikationen der allogenen HSCT, der sogenannten Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), bei der sich das Immunsystems des Spenders gegen den Empfänger richtet (Gratwohl et al., 2002). Vermittelt wird der GvL-Effekt vorrangig durch T-Lymphozyten des Spenders, die aufgrund genetischer Unterschiede zwischen Patienten und Spender in der Lage sind, hämatologische Tumorzellen zu erkennen und zu eliminieren. Viele Versuche wurden unternommen, um spezifische T-Zell-Reaktionen zu erzeugen, inklusive der in vitro Selektion von T-Zellen ohne, dass sich bisher die gewünschten Reaktionen von den ungewünschten Reaktionen trennen ließen (Meij et al., 2012). Eine weitere Rolle beim GvL-Effekt spielen natürliche Killerzellen (NK-Zellen), die über ihren Killer-Cell-Immunglobuline-like Receptor (KIR) veränderte Immunzellen erkennen und eliminieren können (Dickinson et al., 2017). Erkennen die Spender-T-Lymphozyten jedoch polymorphe Antigene, die auf nicht hämatologischem Gewebe des Patienten exprimiert werden entsteht eine immunologische Reaktion, die sich gegen das Gewebe des Empfängers richtet, die Graft-versus-Host Erkrankung (Falkenburg & Jedema, 2017).

1.3.2 Graft-versus-Host-Erkrankung

Eine der Hauptkomplikationen der allogenen HSCT ist die GvHD, eine immunologische Dysfunktion, die verschiedene Organe wie Haut (81%), Gastrointestinaltrakt (54%), Leber (50%) oder Lunge betrifft (Ferrara et al., 2009; Martin et al., 1990). Erstmals wurde die GvHD 1956 von Barnes und Loutit beschrieben. Sie zeigten in einem Mausmodell, dass die Mäuse sich nach Radiotherapy und nachfolgender allogener HSCT von den Strahlenschäden und der damit einhergehenden Aplasie zunächst erholten, jedoch im Verlauf Hautveränderungen, Diarrhoe, Gewichtverlust und Leberfunktionsstörungen entwickelten. In der Folge führten diese schweren Krankheitssymptome zum Tod der Mäuse (Barnes & Loutit, 1957). Ein Jahrzehnt später postulierte Billingham drei Voraussetzungen zur Entwicklung einer GvHD (Billingham, 1966):

- 1.) Das Transplantat muss immunkompetente Zellen enthalten.
- 2.) Der Empfänger ist unfähig die fremden Zellen zu eliminieren.
- 3.) Der Empfänger muss Oberflächenantigene aufweisen, die den Spenderzellen unbekannt sind und von diesen als fremd erkannt werden.

Grundsätzlich wird zwischen einer akuten GvHD (aGvHD) und einer chronischen GvHD (cGvHD) unterschieden.

Akute Graft-versus-Host-Erkrankung

Die Prävalenz der aGvHD liegt bei 30-60 % und ist ursächlich für 15-30 % der Todesfälle nach allogener HSCT (Ferrara et al., 2009). Nach der Definition der National Institutes of Health (NIH) von 2005 unterscheidet man die klassische aGVHD, die innerhalb der ersten 100 Tage nach allogener HSCT auftritt, von der persistierenden und rekurrierenden aGvHD (>100 Tage hinaus bestehend) und der late-onset aGvHD, die nach 100 Tagen beginnt. Die late-onset aGvHD tritt meist im Rahmen des Ausschleichens der Immunsuppression auf und weist keinerlei Merkmale der chronischen GvHD auf (Filipovich et al., 2005).

Pathophysiologisch lassen sich bei der Genese der aGvHD drei Phasen unterscheiden:

- 1.) Aktivierung von Antigenpräsentierenden Zellen (APC) durch die Erkrankung, Vortherapie und Konditionierung vermittelte Gewebeschäden und damit einhergehende Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (TNF- α , IL-1),
- 2.) Aktivierung von Spender-T-Zellen durch APC und
- 3.) zellulär und inflammatorisch vermittelte Effektorphase, die zum Zelluntergang im Empfängerorganismus führen. Abbildung 2 zeigt schematisch die pathophysiologischen Vorgänge der aGvHD (Ferrara et al., 2009; Ghimire et al., 2017).

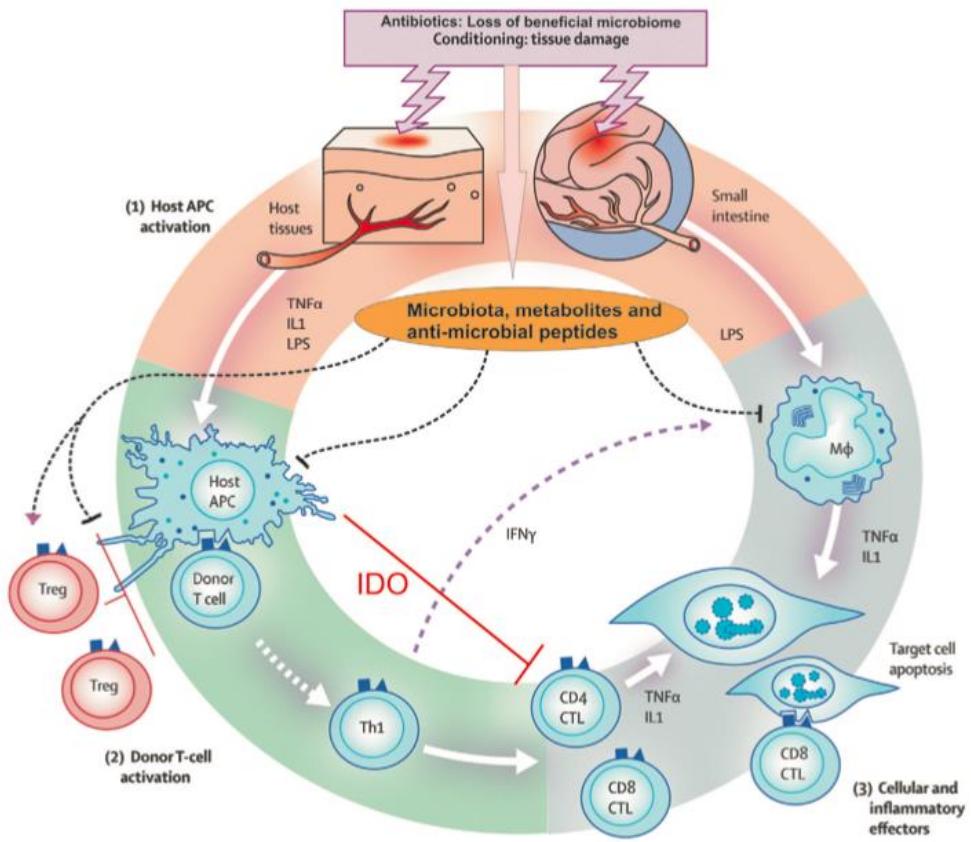


Abbildung 2: Pathophysiologie der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung.

Das Konditionierungsregime verursacht Gewebeschäden im Empfängerorganismus, wodurch inflammatorische Zytokine wie TNF- α und IL-1 freigesetzt werden. Durch die Zytokinfreisetzung kommt es zur Aktivierung von Antigenpräsentierenden Zellen (APC) im Empfänger. Zusätzlich kommt es zum Verlust der Mikrobiomdiversität, welches zum Verlust der epithelialen und immunologischen Homöostase führt (Phase I). Die Empfänger-APC aktivieren reife Spender T-Zellen aus dem Stammzelltransplantat, die wiederum proliferieren und zu Th1- und Th17-Zellen differenzieren und ihrerseits CD4 positive-, CD8 positive- und NK-Zellen aktivieren (Phase II). Anschließend führen die T-Effektorzellen zusammen mit proinflammatorischen Zytokinen zur Schädigung der Epithelzellen von Haut, Darm, Leber und Lunge. Der Epithelzellschaden wird zusätzlich durch die Migration von Lipopolysacchariden (LPS) durch die geschädigte intestinale Mukosa verstärkt. Modifiziert nach (Ferrara et al., 2009; Ghimire et al., 2017).

Klinisch sind vor allem Haut, Darm und Leber von der aGvHD betroffen (Harris et al., 2016). Die Haut ist das am häufigsten betroffene und zumeist als erstes involvierte Organ bei einer aGvHD. Die Manifestationen der aGvHD an der Haut präsentieren sich häufig als makulopapulöses Exanthem sowie Erythrodermie, häufig einhergehend mit Pruritus. In der Maximalausprägung kann die gesamte Körperoberfläche betroffen sein, inklusive ausgeprägter Blasenbildung und Desquamation (Vogelsang et al., 2003).

Charakteristische klinische Zeichen der akuten GvHD des Darms sind profuse, sekretorische Durchfälle, Gewichtverlust bis zur Kachexie und abdominelle, krampfartige Schmerzen. Ist zusätzlich der obere GIT betroffen, kommt es häufig zu Übelkeit und Erbrechen (Ferrara et al., 2009). GIT-Blutungen sind Ausdruck von Ulzerationen der Darmmukosa und gehen mit einem schlechteren Überleben einher (Nevo et al., 1999).

Typisch für die aGvHD der Leber ist ein Anstieg des Serumbilirubins und ein damit einhergehender Ikterus. Eine Abgrenzung gegenüber anderen therapiebedingten Ursachen eines Anstiegs der Cholestase- und Leberenzymparameter gestaltet sich häufig schwierig. So können das klinische Erscheinungsbild und die laborchemischen Veränderungen auch Ausdruck eines SOS, einer Eisenüberladung, einer Hepatitis-Virusinfektion, Cholangitis oder Medikamententoxizität sein (McDonald, 2010).

Zur Klassifizierung der aGvHD werden die Organe individuell bezüglich des Schweregrades auf einer Skala von 0-IV bewertet und anhand dessen wird ein Gesamtschweregrad zwischen 0-IV ermittelt. Da die Leitlinien zur Klassifizierung der aGvHD in verschiedenen Ländern bisher nicht einheitlich waren, bemühte sich eine Gruppe von Experten von EBMT, NIH und CIBMTR im Jahr 2017 um eine standardisierte Terminologie und einheitliche Leitlinien. Hierauf bezogen werden aktuell die Kriterien des Mount Sinai Acute GvHD International Consortium (MAGIC) zur Klassifizierung der aGvHD empfohlen (Schoemans et al., 2018). In Tabelle 1 sind die Kriterien zur Klassifizierung der aGvHD, nach Stadium und Gesamtgrad, entsprechend der Magic Kriterien dargestellt.

Risikofaktor für die Entwicklung einer GvHD ist die Histoinkompatibilität zwischen Stammzellspender und Stammzellempfänger, eine hohe Intensität des Konditionierungsregimes, die gewählte GvHD Prophylaxe, ein hohes Alter des Empfängers und / oder des Spenders, die Transplantation von Blutstammzellen statt Knochenmarkstammzellen, eine Geschlechtsdifferenz zwischen Spender und Empfänger insbesondere dann, wenn es sich um eine weibliche Spenderin handelt, sowie ein frühzeitiger vollständiger T-Zell Spenderchimärismus nach allogener HSCT (Baron et al., 2004; Dickinson et al., 2002; Goulmy et al., 1996; Jagasia et al., 2012; Petersdorf et al., 2007).

Tabelle 1: MAGIC Kriterien zur Klassifizierung der aGvHD

Stadium	Haut (nur aktives Erythem)	Leber (Bilirubin)	Oberer GIT	Unterer GIT (Stuhlmenge/Tag)
0	Kein aktives Erythem	< 2 mg/dl	Kein(e) oder intermittierende Übelkeit, Erbrechen, Kachexie	< 500 ml oder Frequenz < 3/Tag
1	Makulopapulöses Exanthem < 25 % KOF	2-3 mg/dl	Persistierende(s) Übelkeit, Erbrechen, Kachexie	500-999 ml oder Frequenz 3-4/Tag
2	Makulopapulöses Exanthem 25-50 % KOF	3,1 - 6 mg/dl		1000-15000 ml oder Frequenz 5-7/Tag
3	Makulopapulöses Exanthem > 50 % KOF	6,1 - 15 mg/dl		> 1500 ml oder Frequenz > 7/Tag
4	Generalisierte Erythrodermie (> 50 % KOF) plus Bullae und Desquamation > 5 % KOF	> 15 mg/dl		Schwere abdominelle Schmerzen mit oder ohne Ileus oder blutiger Stuhl (unabhängig vom Stuhlvolumen)

Gesamtgrad basierend auf dem am schwersten betroffenen Organ

Grad 0: Kein Organ mit St. 1-4 betroffen

Grad 1: Haut St. 1-2 ohne Leber, untere oder obere GIT Beteiligung

Grad 2: Haut St. 3 und/oder Leber St. 1 und/oder unterer oder oberer GIT St. 1

Grad 3: Leber St. 2-3 und/oder unterer GIT St. 2-3 mit Haut St. 0-3 und/oder oberer GIT St. 0-1

Grad 4: Haut, Leber oder unterer GIT St. 4 mit oberer GIT St. 0-1

Modifiziert nach (Harris et al., 2016).

Die Prognose der höhergradigen aGvHD ist schlecht. Eine schwere aGvHD III° zeigt ein prognostisches Langzeitüberleben von 25 %, bei Grad IV° sinkt das Langzeitüberleben auf 5 % (Cahn et al., 2005). Von der akuten GvHD muss die chronische GvHD abgegrenzt werden, welche zeitlich später auftritt und sich im klinischen Erscheinungsbild von der aGvHD unterscheidet.

Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung

Die chronische GvHD (cGvHD) ist eine häufige und schwere Langzeitkomplikation nach allogener HSCT, die bei 30-70% der Patienten auftritt, die mehr als 100 Tage überleben (Lee & Flowers, 2008). Die führende Ursache für die Nicht-Rückfall-Mortalität (NRM) bei Patienten die mehr als zwei Jahre nach allogener HSCT überlebt haben ist die cGvHD (Socié et al., 1999). Erstmalig

ausführlich klinisch charakterisiert wurde die cGvHD 1980 in Seattle (Shulman et al., 1980). Dabei wurde das Auftreten einer GvHD mehr als 100 Tage nach allogener HSCT klassischerweise als chronische GvHD bezeichnet. Im Jahr 2005 wurden dann erstmalig systematische und standardisierte Diagnostik- und Klassifikationskriterien durch das National Institute of Health veröffentlicht, welche 2014 überarbeitet wurden. Anhand dieser Konsensus-Kriterien wird bei der cGvHD eine klassische cGvHD, die ausschließlich die klinischen Symptome der cGvHD beinhaltet, von einem Overlap-Syndrom unterschieden, bei dem zusätzlich zu der diagnostizierten cGvHD mindestens eine klinische Manifestation der aGvHD auftritt. Betroffene Organe sind dabei die Haut, Schleimhäute und Hautanhangsgebilde, Gelenke, Genitale, Mund, Augen, Gastrointestinaltrakt, Leber und Lunge. Der Schweregrad der Erkrankung wird unterteilt in „mild“, „moderat“ und „schwer“ und anhand von klinischen Untersuchungsbögen evaluiert (Filipovich et al., 2005; Jagasia et al., 2015).

1.3.3 Steroidrefraktäre Graft-versus-Host-Erkrankung

Bei Auftreten erster Zeichen einer GvHD ist es von erheblicher Bedeutung den Schweregrad klinisch zu erfassen und die Prognose abzuschätzen, kommt es doch darauf an, eine nicht einfach zu behandelnde und möglicherweise tödlich verlaufende Komplikation ohne Zeitverzug adäquat anzugehen. Das effektivste Mittel zur initialen Behandlung der neu aufgetretenen aGvHD ist Methylprednisolon (Martin et al., 1990). Die Beurteilung des Therapieansprechens auf Glucokortikoide ist für das weitere therapeutische Vorgehen und die Prognose von immenser Bedeutung.

Steroidrefraktäre akute GvHD ist definiert als Progress der GvHD nach drei Tagen Methylprednisolon ≥ 2 mg/kg KG täglich, keine Besserung der GvHD nach sieben Tagen Methylprednisolon und Ausbleiben einer kompletten Remission (CR) nach 14 Tagen Methylprednisolon oder rekurrierende GvHD unter Steroidreduktion bei > 50 mg täglich (Kennedy et al., 2006).

1.4 Prophylaxe und Therapie der Graft-versus-Host-Erkrankung

1.4.1 Strategien zur Vermeidung von zu starken Immunreaktionen nach allogener HSCT

Bei der allogenen HSCT ist eine prophylaktische Immunsuppression notwendig, um schwere immunologische Nebenwirkungen zu vermindern. Hierzu sind verschiedene immunsuppressive Medikamente verfügbar und haben Einzug in die Transplantationsmedizin gefunden, jedoch ohne

einheitliche Standards. Um einheitliche Therapiestandards zu schaffen, veröffentlichte die „European Society of Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT)“ und das „European Leukemia Net (ELN)“ im Januar 2014 Empfehlungen zur Durchführung einer standardisierten, einheitlichen GvHD Prophylaxe. Im Februar 2020 erfolgte eine Aktualisierung dieser Empfehlung durch die EBMT. Die Empfehlung der Fachgesellschaft bei MUD und MRD und myeloablativer Konditionierung ist eine Standardprophylaxe mit Cyclosporin A (CSA) und Methotrexat (MTX). Alternativ zu MTX kann Mycophenolat mofetil (MMF) bei Kontraindikationen für MTX eingesetzt werden. Zudem ist der Einsatz von Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) bei Transplantation von Fremdspendern (MUD, MMUD) und Familienspendern (MRD) mit hohem GvHD Risiko im Rahmen der Konditionierung empfohlen. Für die Standardprophylaxe bei RIC wird die Kombination von CSA und MMF empfohlen. Für die Gabe von ATG wird keine generelle Empfehlung gegeben (Penack et al., 2020; Ruutu et al., 2014). Da die Krankheitskontrolle im Wesentlichen von dem immunologischen GvL-Effekt abhängt und dieser wiederum in enger Beziehung mit der Ausbildung einer GvHD steht, gelingt die balancierte in vivo T-Zell Depletion im Rahmen der allogenen HSCT unterschiedlich gut (Rubio et al., 2015). Soiffer und Mitarbeiter konnten in einer Studie des „Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)“ ein kürzeres krankheitsfreies Überleben und eine erhöhte Rezidivrate bei Patienten, die unter RIC zusätzlich eine T-Zell-Depletion mit ATG oder Alemtuzumab erhalten haben, zeigen (Soiffer et al., 2011). Eine ähnliche retrospektive Studie unter Zuhilfenahme von Daten des EBMT konnte hingegen keinen Unterschied zwischen nicht-T-Zell-depletierten und T-Zell-depletierten Patienten, die mit ATG oder Alemtuzumab konditioniert wurden, im krankheitsfreien Überleben und der Rezidivrate herausstellen (Baron et al., 2014). Die Behandlung der aGvHD basiert auf unterschiedlichen immunsuppressiven Therapien, speziell zur Reduktion der zytotoxischen T-Lymphozyten, den Hauptakteuren in der Entwicklung der aGvHD.

1.4.2 Behandlungsstrategien der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung

Die initial eingesetzte Therapie bei akuter GVHD Grad II-IV besteht häufig aus hochdosiertem Prednisolon mit 2 mg/kg KG/Tag für 7 bis 14 Tage, gefolgt von einer allmählichen Dosisreduktion je nach Therapieansprechen. Die vorhandene GvHD Prophylaxe mit z.B. CSA wird üblicherweise unter der Steroidtherapie zunächst fortgesetzt (Deeg, 2007). Vorangegangene Studien z.B. mit CSA oder ATG haben keinen Vorteil gegenüber hochdosierten Glucokortikoiden in der Therapie der neu aufgetretenen aGvHD gezeigt (Doney et al., 1981; Kennedy et al., 1985). Eine darüberhinausgehende höhere Dosierung von Prednisolon schien keinen therapeutischen Vorteil zu bringen (Van Lint et al., 1998). Bei leichter aGvHD Grad I und II scheint eine niedriger dosierte

Prednisolontherapie mit maximal 1 mg/kg KG/Tag aufgrund der geringeren Nebenwirkungen sogar überlegen gegenüber der hochdosierten Prednisolontherapie (Mielcarek et al., 2009).

Das Langzeitüberleben von Patienten mit schwerer aGvHD Grad III oder IV ist mit weniger als 25% niedrig (Cahn et al., 2005). Ein wesentlicher Faktor für die schlechte Langzeitprognose ist, dass über die Hälfte der Patienten mit schwerer aGvHD Grad III und IV nicht ausreichend auf eine Therapie mit hochdosierten Glucokortikoiden ansprechen (Jamani et al., 2013; MacMillan et al., 2002 b; Martin et al., 1990).

Eine Vielzahl an Therapieansätzen wurde zur Behandlung der steroidrefraktären aGvHD versucht. Die immunologischen Behandlungsstrategien beinhalteten dabei sowohl monoklonale- wie polyklonale Antikörper als auch Immunkonjugate. Anasetti und Mitarbeiter zeigten bereits 1994 in einer monozentrische Phase I / II Studie mit 20 Patienten mit steroidrefraktärer aGvHD über Effekte des Interleukin-2 (IL-2) -Rezeptor-Antikörpers Daclizumab, wie die IL-2 vermittelte Aktivierung bzw. Proliferation von T-Lymphozyten gehemmt werden kann. Die Gesamtansprechraten (ORR) lag bei 40%, das komplette Ansprechen (CR) bei 20%, bei Patienten mit allen Schweregraden der aGvHD (Anasetti et al., 1994). Weitere Studien mit einem Immuntoxin-gekoppelten CD5-Antikörper Konjugat (H65-RTA) (ORR: 50%, CR: 28%) und mit einem monoklonalen CD2-Antikörper (BTI-322) (ORR: 55%, CR: 30%) zeigten ähnliche Ansprechraten (Byers et al., 1990; Przepiorka et al., 1998). Auch nachfolgende therapeutische Ansätze mit monoklonalen Antikörpern wie dem CD3-Antikörper Visilizumab in einer multizentrischen Phase II Studie (ORR: 32%, CR: 14%) oder einem murinen, monoklonalen IgM-Antikörper (ABX-CBL), der an CD147 auf aktivierten T- und B-Lymphozyten und APC bindet und dadurch eine antikörperabhängige komplementvermittelte Zytolyse (ADCMC) vermittelt (ORR: 51%, CR: 30%), konnten die Ansprechraten nicht verbessern (Carpenter et al. 2005; Deeg et al. 2001). Trotz vielversprechender Ergebnisse zeigte ABX-CBL gegenüber ATG in einer multizentrischen Vergleichsstudie keine signifikant bessere ORR (56% versus 57%) bei steroidrefraktärer aGvHD. Das Gesamtüberleben an Tag +180 war mit 35% zu 45% sogar unterlegen (MacMillan et al., 2007).

ATG ist eines der am häufigsten eingesetzten Mittel bei steroidrefraktärer aGvHD und wurde in einer Reihe retrospektiver Studien hinsichtlich der Wirksamkeit untersucht. So zeigten Martin und Mitarbeiter bereits im Juli 1991 bei 94 Patienten eine ORR an Tag 28 von 30 % bei Therapie mit 15 mg/kg KG ATG jeden zweiten Tag für insgesamt 6 Einzelgaben (Martin et al., 1991). Weitere Studien bei denen ATG in höheren Gesamtdosen verabreicht wurde, sind: Dugan et al. mit 15 mg/kg KG zweimal täglich für 8-10 Einzelgaben in Kombination mit Prednisolon als Erstlinien- (n=21) bzw. Zweitlinientherapie nach fehlendem Ansprechen auf Prednisolon (n=53) und

MacMillan et al. mit im Median 2 Kursen ATG 15 mg/kg KG zweimal täglich für fünf aufeinanderfolgende Tage bei 79 Patienten. Sie erreichten bessere Ansprechraten (ORR: 56% bzw. 54%), (CR: 36% bzw. 20%) (Dugan et al., 1997; MacMillan et al., 2002 a). Zu berücksichtigen ist, dass in beiden Studien die Anzahl der Patienten mit akuter GvHD des Darms im Stadium III-IV nur gering war, bei MacMillan et al. lediglich 24 % der Patienten. Zudem kann ATG als Serum mit letztlich unbekannter Antikörperwirkspezifität schon schwer von Charge zu Charge standardisiert werden und Präparate verschiedener Hersteller sind kaum vergleichbar.

Das rekombinante Fusionsprotein Denileukin Difitox ist ein gentechnisch hergestelltes Protein aus IL-2 und Diphterie-Toxin und zur Behandlung von therapierefraktären T-Zell Lymphomen zugelassen. Es zeigte in einer kleinen Phase I Studie mit 30 Patienten ein beeindruckendes Ansprechen bei steroidrefraktärer aGvHD (ORR: 78%, CR: 50%) (Ho et al., 2004).

Weitere Ansätze zur Behandlung der steroidrefraktären aGvHD über TNF α -Blockade (Infliximab, Etanercept) (Ishiwata et al., 2011; Park et al., 2014), zytostatische Therapie über Hemmung der Adenosindesaminase mit Pentostatin (Alam et al., 2013), oder mTOR-Inhibition mit Sirolimus (Hoda et al., 2010) zeigten ebenfalls Wirkung in der Behandlung der steroidrefraktären aGvHD, ohne jedoch überlegen zu sein.

Ein wichtiges immunmodulatorisches Therapiekonzept zur Behandlung der steroidrefraktären aGvHD ist die extrakorporale Photopherese (ECP), bei der die weißen Blutzellen außerhalb des Körpers mit Psoralen photosensibilisiert und anschließend mit UVA-Licht bestrahlt werden. Die ersten Daten zur ECP bei der Behandlung der GvHD wurden 1998 veröffentlicht, wobei die Therapie vornehmlich in der Behandlung der cGvHD eingesetzt wurde (Apisarnthanarax et al., 2003; Couriel et al., 2006; Dignan et al., 2012; Smith et al., 1998). Die Pilotstudie von Greinix et al zur Therapie der aGvHD mit 21 Patienten zeigte ein nachhaltiges Ansprechen (ORR: 67%, CR: 60%). Die Wirksamkeit bei Haut- und Leber-GvHD war besser als bei intestinaler GvHD. Das OS nach 24 Monaten lag bei 57%, bei guter Verträglichkeit der Therapie (Greinix et al., 2000). Eine nachfolgende Phase 2 Studie zeigte bei Patienten, die bei aGvHD Grad II-IV frühzeitig und langfristig mittels ECP therapiert wurden, ein OS von 47 % nach 4 Jahren, wobei Patienten die unter der ECP eine CR der aGvHD erreicht hatten, erwartungsgemäß ein deutlich besseres OS aufwiesen als die Patienten, die keine CR erreicht hatten (59% vs. 11%) (Greinix et al., 2006). Anzumerken ist hierbei jedoch, dass lediglich 63 % der in den beiden o.g. Studien untersuchten Patienten eine Steroidrefraktärheit aufwiesen und 61 % der Patienten lediglich eine aGvHD Grad II hatten. Perfetti und Mitarbeiter untersuchten Patienten mit steroidrefraktärer aGvHD und

zeigten, dass deutlich weniger als die Hälfte der Patienten mit steroidrefraktärer aGvHD Grad III oder IV durch ECP eine CR erreichen. Dennoch hatte diese Patientenkollektiv einen Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichsgruppe, die bei steroidrefraktärer aGvHD Grad III oder IV nicht mit einer ECP therapiert wurde (38% vs. 16%) (Perfetti et al., 2008).

Ein weiterer Behandlungsansatz ist die Transfusion von mesenchymalen Stammzellen (MSC), die erstmalig 2004 von Le Blanc et al. berichtet zu einer Heilung einer steroidrefraktären aGvHD bei einem 9-jährigen Jungen geführt hat (Le Blanc et al., 2004). Seit 2019 haben MSC in Deutschland die Zulassung der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Behandlung der steroidrefraktären aGvHD auf Basis einer Studie von Bader et al., die bei 69 Patienten mit therapierefraktärer aGvHD Grad II-IV ein Gesamtansprechen von erstaunlichen 83% zeigte (CR: 51%) (Bader et al., 2018). Weitere Medikamente, die kürzlich in Studien getestet wurden und in der Klinik bereits Anwendung finden, sind Ruxolitinib und Vedolizumab.

Der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib, der bereits für die Therapie der primären Myelofibrose und Polycythaemia vera zugelassen ist, inhibiert die Proliferation der Spender T-Lymphozyten, supprimiert proinflammatorische Zytokine (IL-1, IL-6, TNF α , INF γ) und führt zu einer Hochregulierung der regulatorischen T-Zellen (Spoerl et al., 2014). Ruxolitinib wurde in einer Phase II (REACH-1) und Phase III Studie (REACH-2) zur Behandlung der steroidrefraktären aGvHD untersucht und wird aktuell auch bei steroidrefraktärer cGvHD (REACH-3) getestet (Jagasia et al. 2018). In der REACH-1 Studie mit 71 Patienten zeigte sich eine ORR von 73%, eine CR konnte bei 56% erreicht werden (Jagasia et al. 2019). In der Vergleichsstudie (REACH-2) mit 309 Patienten zeigte Ruxolitinib eine deutlich bessere ORR und ein überlegenes OS gegenüber den eingesetzten Standardtherapien der partizipierenden Transplantationszentren (ORR: 62% vs. 39%; OS: 11,2 Monate vs. 6,5 Monate) (Zeiser et al., 2020). Im Mai 2019 wurde Ruxolitinib durch die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) für die Behandlung der steroidrefraktären aGvHD zugelassen.

Der monoklonale Antikörper Vedolizumab, der über selektive α 4 β 7-Integrin-Blockade auf aktivierten T-Lymphozyten das Eindringen dieser in das Gewebe verhindern soll, ist bereits als Medikament zugelassen und findet bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Anwendung. Verschiedene retrospektive Studien zeigten eine ORR zwischen 64% und 79% (Danylesko et al., 2019; Fløisand et al., 2019). Aktuell befindet sich Vedolizumab in einer klinischen Phase 3 Studie (NCT03657160) zur Prophylaxe der aGvHD des

Darmes. Es bleibt abzuwarten, ob Vedolizumab weitere immunsuppressive Begleittherapie erfordert, um zu vermeiden, dass es eine Umverteilung GvHD vermittelnder T-Zellen und folglich GvHD in Organen wie der Leber mit sich bringt.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die möglichen Behandlungsoptionen bei steroidrefraktärer aGvHD. Die Wahl der Sekundärtherapie sollte die betroffenen Organe berücksichtigen.

Tabelle 2: Übersicht der Behandlungsoptionen bei steroidrefraktärer aGvHD

GvHD Organmanifestation	Sekundärtherapie
Haut	ATG, monoklonale AK (anti-CD25, anti-CD3, anti-CD5, anti-CD52), Denileukin Difitox, Phototherapie, Chemotherapie (MMF, Calcineurinhibitoren, Pentostatin, Sirolimus) Mesenchymale Stammzellen, Ruxolitinib
Darm	ATG, nicht-resorbierbare Steroide (Budenosid, Beclomethason), monoklonale AK (anti-CD52, anti- α 4 β 7-Integrin), TNF α -Blockade (Infliximab, Etanercept), Phototherapie, Chemotherapie (MMF, Calcineurinhibitoren, Pentostatin, Sirolimus), Mesenchymale Stammzellen, Ruxolitinib
Leber	ATG, Alemtuzumab, Denileukin Difitox, Chemotherapie (Calcineurinhibitoren, Pentostatin, Sirolimus, Everolimus), Ruxolitinib

Modifiziert nach (Deeg, 2007).

Ein weiteres Mittel, das in der Therapie der steroidrefraktären aGvHD eingesetzt wird, ist Alemtuzumab, ein CD52-Antikörper, der aufgrund seiner T- und B-Lymphozyten depletierenden Eigenschaft attraktiv erscheint. Aufgrund seiner zentralen Bedeutung in dieser Arbeit wird Alemtuzumab im folgenden Kapitel ausführlich vorgestellt.

1.5 Alemtuzumab

1.5.1 Entwicklung

Monoklonale Antikörper (mAbs) sind Proteine, die spezifisch an ihr Epitop binden und ursprünglich von einer Zelllinie, ausgehend von einem einzelnen B-Lymphozyten, zurückgehen. Die Herstellung von monoklonalen Antikörpern (mAbs) wurde erstmalig in den siebziger Jahren durch die Entwicklung der Hybridom-Technik durch Milstein und Köhler möglich gemacht (Köhler & Milstein 1975).

Alemtuzumab ist der internationale Freiname von Campath-1H, dem ersten humanisierten mAbs (Riechmann et al., 1988). Dabei handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen IgG1-kappa Antikörper mit humanen variablen und konstanten Regionen, sowie murinen (Ratte) komplementaritätsdeterminierenden Regionen (Campath-1), der spezifisch an das Glycoprotein CD52 von B- und T-Lymphozyten, nicht jedoch an hämatopoietische Vorläuferzellen bindet (Gilleece & Dexter, 1993; Salisbury et al., 1994). Hergestellt wird der Antikörper in einer Suspensionskultur aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. Die zytotoxische Wirkung von Alemtuzumab wird hauptsächlich mittels antikörperabhängiger komplementvermittelter (ADCMC) und zellvermittelter Zytotoxizität (ADCC) erreicht und wendet sich vorwiegend gegen die im Blut zirkulierenden Lymphozyten (Hu et al., 2009; Li et al., 2018; Zent et al., 2008). Häufige akute Nebenwirkungen von Alemtuzumab bei intravenöser Anwendung sind Fieber, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Hypotension und Tachykardie, die vorwiegend durch TNF α und IL-6 Freisetzung vermittelt werden. Durch die Lymphozytendepletion steigt im Verlauf das Risiko für opportunistische Infektionen wie Pilzinfektionen und Virus-Reaktivierungen (CMV, VZV, HSV u.v.m) (Pangalis et al., 2001).

Die Entwicklung geht zurück in die 1980er Jahre und wurde maßgeblich durch die Arbeitsgruppe von Waldmann und Kollegen der Pathologieabteilung der Universität Cambridge geprägt. Dort wurde die Campath-1 Familie der mAbs entwickelt, deren Name sich von „Cambridge Pathology 1“ ableitet (Waldmann & Hale, 2005). Campath-1 war ein neuer monoklonaler IgM-Antikörper ausgehend von einer Rattenzelllinie, der in vitro 99% der B- und T-Lymphozyten bindet und über ADCMC abtötet, wobei myeloische und erythrozytäre Zellelemente nicht betroffen scheinen (Hale et al., 1983). Dies wurde als Ansatz genutzt, um eine in vitro T-Zell Depletion von Knochenmarktransplantaten herbeizuführen. An einer kleinen Gruppe von 11 Patienten konnte gezeigt werden, dass Campath-1 das Auftreten von schweren Abstoßungsreaktionen (GvHD) vermindern kann. Problematisch war jedoch, dass die Wirksamkeit aufgrund der geringen Komplementaktivierung in vivo begrenzt war und ein Teil der Patienten anschließend so wenig

Spender T-Lymphozyten aufwies, dass eine Transplantatabstoßung durch eine Immunreaktion des Empfängerimmunsystems auftrat (Waldmann et al. 1984). Daher wurde Campath-1G entwickelt, ein monoklonaler, chimärer IgG2b CD52 Antikörper, der über ADCC mit der gleichen Spezifität wie Campath-1 gegenüber Lymphozyten eine höhere Wirksamkeit in vivo aufwies (Dyer et al., 1989; Hale et al., 1987).

Aufgrund der ausgeprägten Immunogenität der chimären Antikörper wurde Campath-1G für die therapeutische Anwendung weiterentwickelt, zum ersten humanisierten Antikörper – Campath-1H – der eine deutlich geringere Immunogenität aufweist (Brüggemann et al., 1989; Rebello et al., 1999; Riechmann et al., 1988). Dabei wurde bis auf die Komplementarität bestimmende Region (CDR), also den für die Antigenerkennung primär essenziellen Bereich, alle Sequenzen von der Ratte durch humane Sequenzen ersetzt. In der klinischen Erprobung zeigte Campath-1H eine deutliche Reduktion der Tumormasse bei 2 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom. In Blut und Knochenmark ließen sich nach der Therapie keine Lymphomzellen mehr nachweisen (Hale et al., 1988). Eine maximale ADCC vermittelte Immunantwort konnte bereits mit Dosen von 0,1 µg/ml erreicht werden (Riechmann et al., 1988). Die gute Effektivität von Alemtuzumab in Blut und Knochenmark zeigt sich hingegen nicht in solidem Gewebe, da es aufgrund seiner Größe von knapp 150 kDa nur schwer membranüberschreitend wirken kann (Mould et al., 2007). Bei einzelnen Patienten wurde der Antikörper dann auch bei therapierefraktären Vaskulitiden, rheumatoider Arthritis und fortgeschrittener multipler Sklerose erprobt und zeigte zunächst eine gute Wirksamkeit (Mathieson et al. 1990; Lockwood et al. 1996; Isaacs et al. 1996; Coles et al. 1999). Bis zur Kommerzialisierung von Alemtuzumab verging jedoch viel Zeit. Zunächst wurde Campath-1H unter Burroughs Wellcome lizenziert, die dann mit Glaxo zu Glaxo-Wellcome fusionierten und Campath-1H in der Therapie der rheumatoiden Arthritis untersuchten, wo es Wirksamkeit zeigte, jedoch ohne langfristige Krankheitskontrolle zu erreichen (Waldmann und Hale 2005; Schnitzer et al. 1997). Anschließend wurden die Lizenzrechte an Leukosite verkauft die dann zunächst 1997 mit ILEX fusionierten und 1999 mit Millennium. Im August 1999 übernahm dann die Schering AG die Exklusivrechte zur Vermarktung von Alemtuzumab. Sie wurde 2006 wiederum vom Bayer Konzern übernommen (Dumont, 2001). Heute liegen sie bei Sanofi.

1.5.2 Alemtuzumab zur Therapie der Chronischen lymphatischen Leukämie

Die erstmalige Markteinführung von Alemtuzumab in Europa erfolgte im Juli 2001 unter dem Handelsnamen MabCampath®. Indikation war die Therapie der Chronischen lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) bei Patienten, die auf eine Fludarabin-Kombinationschemotherapie nicht ausreichend ansprachen (Keating et al., 2002). In einer

Vergleichsstudie mit Chlorambucil zeigte Alemtuzumab in der Erstlinie bei CLL eine signifikante Verbesserung von PFS, ORR und CR und entwickelte sich zum therapeutischen Standard in der CLL Therapie (Hillmen et al., 2007). Mit Auslaufen der Patentrechte entschied sich der Pharmakonzern Sanofi im August 2012, Alemtuzumab in der Indikation zur Therapie der CLL vom europäischen Markt zu nehmen. Anschließend wurde das Medikament unter dem neuen Handelsnamen Lemtrada® mit neuer Indikation zur Behandlung der multiplen Sklerose (MS) und massiv höherem Preis pro mg zugelassen.

1.5.3 Alemtuzumab zur Behandlung von T-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen

In der Therapie der schwer zu behandelnden T-Zell Non Hodgkin Lymphome (T-NHL) wie beispielweise der T-Zell-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) ist die Wirksamkeit von Alemtuzumab gut belegt (Dearden et al., 2001; Hopfinger et al., 2007; Keating et al., 2002). In einer multizentrischen Phase II Studie wurde eine gute klinische Wirksamkeit bei kutanen T-NHL gezeigt (ORR 55%, CR 32%) (Lundin et al., 2003).

Da Patienten mit peripheren T-NHL eine deutlich limitierte Gesamtprognose, insbesondere aufgrund von Therapierefraktärheit und hohen Rezidivraten haben, wurde Alemtuzumab vorrangig in Kombination mit Chemotherapeutika untersucht (Weisenburger et al., 2011; Zinzani et al., 2012).

In einer kleinen Phase II Studie wurden 14 Patienten mit chemotherapierefraktärem oder rezidiviertem T-Zell Lymphom über im Mittel 6 Wochen mit hohen Gesamtdosen Alemtuzumab bis 760 mg behandelt. Hier zeigten 3 Patienten eine CR und 2 Patienten eine PR, was bei einer Erkrankung mit sehr schlechter Gesamtprognose immerhin einer ORR von 36 % entspricht (Chen et al., 2008; Enblad et al., 2004). Eine wesentliche Nebenwirkung der hochdosierten Therapie mit Alemtuzumab in dieser Studie war eine langanhaltende Panzytopenie bei fast einem Drittel der behandelten Patienten mit der Folge einer hohen Infektanfälligkeit. In der Kombination von Campath mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Doxorubicin zur Behandlung der T-PLL traten schwere Zytopenien sogar bei 95 % der Patienten auf (Weidmann et al., 2010).

Durch anschließende allogene HSCT nach Konditionierung mit einer geringeren Dosis Alemtuzumab konnten anhaltende Panzytopenien reduziert und die Ansprechraten verbessert werden. Mit der Kombination von Alemtuzumab (im Mittel 50 mg) mit BEAM (Busulfan, Etoposid, Cytarabin, Melphalan) zur Konditionierung bei nachfolgender allogener Stammzelltransplantation konnte die Kieler Arbeitsgruppe bei rezidivierten oder therapierefraktären Patienten mit T-NHL bei der Hälfte der Patienten eine CR erreichen. Das OS nach 3 Jahren lag immerhin bei 43% (Czajczynska et al., 2013).

1.5.4 Einsatz in der allogenen Stammzelltransplantation

In der Stammzelltransplantation wurde Campath-1H in der Hoffnung angewendet, gezielter und effektiver GvHD und Transplantatabstoßungen zu verhindern, als es durch polyvalente Immunglobuline wie ATG möglich ist. Polyvalente Immunglobuline wie ATG sind allein aufgrund ihres Herstellungsverfahrens schwer zu standardisieren. So werden sie entweder aus dem Blut von Pferden, Kaninchen oder seltener Ziegen gewonnen, nachdem diese mit menschlichen Thymozyten oder T-Zell Linien immunisiert wurden. Da die verschiedenen Hersteller unterschiedliche Herstellungsverfahren nutzen, sind die verfügbaren ATG-Präparate in ihrer Wirkung und Immunogenität uneinheitlich und wurden bisher noch nicht in einer kontrollierten Studie verglichen (Mohty, 2007). Bereits in den frühen 1990er Jahren konnte durch die Vorgänger von Alemtuzumab (Campath-1, Campath-1G) die Wirksamkeit in der Prävention der aGvHD bei in vitro Gabe nachgewiesen werden, ebenso in einer retrospektiven Vergleichsstudie auch für Campath-1H (Hale et al., 2000; Hale & Waldmann, 1994; Jacobs et al., 1994). Die Einführung von Campath-1H zur gezielten T-Zell Depletion von peripheren Blutstammzellen mittels in vitro Gabe (sog. „Campath in the bag“) zeigte eine deutlich geringere Inzidenz von akuter und chronischer GvHD gegenüber unmanipulierten Peripherblutstammzellen (9% und 4% vs. 48% und 56%) (Chakrabarti et al., 2003). In einer Studie von Barge et al. konnte die TRM auf 8% reduziert werden u.a. dadurch, dass bei keinem der 73 Patienten, die mit Cyclophosphamid und TBI konditioniert wurden und deren Stammzelltransplantat 30 Minuten vor Transplantion mit 20 mg Alemtuzumab inkubiert wurde, Zeichen einer schweren aGvHD Grad III oder IV auftraten (Barge et al., 2006). Eine verhältnismäßig hohe Zahl der Patienten entwickelte jedoch im Verlauf ein Rezidiv (27 von 73 Patienten).

Die Arbeitsgruppe um Stephen MacKinnon nutzte Campath-1H erstmals additiv in vivo zu einem nicht-myeloablativen Konditionierungsregime (Campath-1H 20 mg/Tag an Tag -8 bis Tag -4, Fludarabin 30 mg/m² an Tag -7 bis -3, Melphalan 140 mg/m² an Tag -2) bei 44 Patienten, von denen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9 Monaten nur 2 Patienten eine aGvHD Grad II entwickelten und keiner der Patienten eine aGvHD Grad III-IV aufwies (Kottaridis et al., 2000). Aufgrund der hohen Zahl an Virusreaktivierungen und der Sorge um den Verlust des GvL-Effektes aufgrund der ausgeprägten T-Zell Depletion durch Alemtuzumab wurde in weiteren Studien gezeigt, dass eine Dosisreduktion bis auf nur noch 10-30 mg Alemtuzumab vor allogener HSCT bei nicht lymphatischen Erkrankungen ausreichend ist, um eine adäquate GvHD-Prophylaxe zu gewährleisten, ohne ein vermehrtes Auftreten von Transplantatversagen, Virusinfektionen und Frührezidiven zu verursachen (Bertz et al., 2009; Chakraverty et al., 2010).

In einer neueren Studie aus England hingegen trat bei 50 mg Alemtuzumab unter RIC signifikant häufiger eine schwere aGvHD Grad III bis IV auf, während 60 mg Alemtuzumab unter RIC eine vergleichbare GvHD Prophylaxe zu der Originaldosis von 100 mg Alemtuzumab erzielte (Green et al., 2017). Daraus lässt sich ableiten, dass die optimale Dosis von Alemtuzumab abhängig vom immunologischen Kontext ist.

1.5.5 Rolle in der Therapie der akuten GvHD

Die Effektivität von Alemtuzumab in der Therapie der steroidrefraktären akuten GvHD wurde erstmals 2004 anhand von drei bzw. zwei Fällen beschrieben, bei denen 10 mg Alemtuzumab täglich über 5 Tage infundiert wurde (insges. 50 mg) (Carella et al., 2004; Wandroo et al., 2004). Wenn auch Virusreaktivierungen, speziell CMV, durch die tiefere Immunsuppression beachtet werden müssen, konnten in einzelnen nachfolgenden Berichten positive Effekte von Alemtuzumab in der Behandlung der steroidrefraktären GvHD nachgewiesen werden (Gómez-Almaguer et al. 2008; Ruiz-Argüelles et al. 2008; Schnitzler et al. 2009). Bei der Therapie der T-PLL, die üblicherweise mit hohen Lymphozytenzahlen einhergeht, angewandten Dosis (90 mg /Woche für 12 Wochen) zeigte sich bei vergleichsweise wenig lymphatischem Gewebe post transplantationem, in einer in Kiel durchgeföhrten Studie, dass auch reduzierte Dosen eine gute Effektivität haben (Schub et al., 2011).

1.6 Zielsetzung

Die zentralen Fragestellungen dieser Arbeit sind:

- 1.) Kommt es durch die Therapie mit Alemtuzumab zu vermehrten Rezidiven durch Minderung des GvL-Effektes oder hat eine schwere aGvHD Grad III-IV bereits zu einer Eliminierung residueller Tumorzellen geführt und damit die maligne hämatologische Grunderkrankung langfristig kontrolliert?
- 2.) Wie viele Patienten haben von der Therapie mit Alemtuzumab so sehr profitiert, dass sie trotz der Schwere der aGvHD aus dem Krankenhaus entlassbar waren?
- 3.) Wie häufig kam es zu einem Übergang in eine chronische GvHD nach Therapie mit Alemtuzumab?
- 4.) Welche Rolle spielt CMV bei der Alemtuzumabtherapie, d.h. wie häufig kam es zu CMV-Reaktivierung und damit einhergehender Erkrankung?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Analyse von 54 Patienten, die zwischen Juni 2005 und Oktober 2018 aufgrund einer schweren steroidrefraktären aGvHD nach allogener Stammzelltransplantation konsekutiv mit Alemtuzumab in der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie der Universitätsklinik Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, behandelt wurden. Die Patienten wurden aus insgesamt 768 Patienten identifiziert, die während dieses Zeitraumes allogen transplantiert (617 Fremd- und 151 Familienspender) wurden.

2.2 Supportive Therapie und präemptive Diagnostik

Alle Patienten wurden umkehrisoliert in Einzelzimmern mit gefilterter Frischluftversorgung behandelt. Zur Prophylaxe von *Pneumocystis jirovecii*-Infektionen wurde standardmäßig Cotrimoxazol verabreicht. Zudem erhielten alle Patienten eine routinemäßige Infektprophylaxe mit Aciclovir und Fluconazol. Zur prophylaktischen Darmdekontamination wurde standardmäßig Colistin bzw. Ciprofloxacin oder Rifaximin verwendet. Erythrozytentransfusionen wurden bei Hb-Werten ≤ 8 mg/dl eingesetzt. Thrombozytentransfusionen wurden bei Thrombozytenzahlen $\leq 10\text{-}20/\text{nl}$ Blut verabreicht. Alle Blutprodukte waren CMV-negativ und mit 25 Gy bestrahlt. Die CMV-Kopien im Peripherblut wurden während des stationären Aufenthalts bei allen Patienten einmal pro Woche und bei allen Patienten mit Hochrisikokonstellation (neg./pos.) zweimal pro Woche mittels quantitativer Polymerase Kettenreaktion (PCR) bestimmt.

2.3 Prophylaxe der Graft-versus-Host-Erkrankung

Alle 54 Patienten wurden zur Vorbeugung einer GvHD ab Tag -1 mit Cyclosporin A (CSA) 1,5 mg/kg KG und ab Tag +1 mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) 2 x 15 mg/kg KG/Tag behandelt. Zur T-Zell Depletion wurde zusätzlich eine Therapie mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) 40 mg (d -5 bis d -2 in Einzeldosen von 5-15 mg/kg KG) bzw. Alemtuzumab 30 mg (d -4 bis d -2 in Einzeldosen von 10 mg) durchgeführt. 41 Patienten (76%) wurden mit ATG T-Zell depletiert, 5 Patienten (9%) erhielten Alemtuzumab zur T-Zell Depletion. Bei 7 Patienten (13%), die eine HLA-identische Familienspende erhalten haben, wurde keine T-Zell Depletion durchgeführt. Ein Patient (2%) erhielt aufgrund eines B-Mismatches des Spenders zudem post transplantationem Cyclophosphamid 50 mg/kg KG i.v. an d+3 und d+5. Bei einem Patienten wurde zusätzlich zu

ATG eine GvHD-Prophylaxe mit Methotrexat an d+1 (15 mg/m²), d+3 und d+5 (je 10 mg/m²) durchgeführt.

2.4 Diagnostik der akuten und chronischen GvHD

Die Diagnose der GvHD wurde in erster Linie anhand der klinischen Symptomatik gestellt. Bei 50 Patienten wurde eine Biopsie der Darmschleimhaut entnommen und die aGvHD histologisch gesichert. Bei zwei Patienten wurde zusätzlich eine Leberbiopsie durchgeführt und das Bild einer akuten GvHD der Leber bestätigt. Die Schweregradeinteilung erfolgte analog den MAGIC Kriterien. Zur Festlegung der Steroidrefraktärheit wurde die Definition von Kennedy et al. herangezogen. Unter der Therapie mit Alemtuzumab wurde meist die Therapie mit MMF beendet, während CSA oder Tacrolimus durchgehend verabreicht wurde.

2.5 Methodische Auswertung

Die gewonnenen Daten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle gesammelt und anschließend mittels deskriptiver statistischer Verfahren zur Häufigkeitsverteilung analysiert. Darunter fallen die angegebenen absoluten und relativen Häufigkeiten sowie Median- und Mittelwerte. Die grafische Darstellung für diese univariaten Analysen erfolgte in Tabellen und Diagrammen, die mit Microsoft Word und Microsoft Excel erstellt wurden.

Das kumulative Überleben wurde nach Kaplan-Meier analysiert. Für die Auswertung und grafische Darstellung wurde das Statistikprogramm SPSS verwendet. Die Verarbeitung der personenbezogenen Daten erfolgte pseudoanonymisiert.

3 Ergebnisse

Aus insgesamt 768 Patienten, die in dem Zeitraum von Juni 2005 bis Oktober 2018 allogen transplantiert wurden, sind in der vorliegenden Arbeit 54 Patienten ausgewählt worden, da sie eine schwere steroidrefraktäre aGvHD Grad III bis IV entwickelt hatten und mit Alemtuzumab behandelt wurden. Mit Ausnahme eines Patienten mit aGvHD des Darms im Stadium II (Gesamtgrad III wegen hochgradiger Hautmanifestation), hatten alle untersuchten Patienten, neben anderen Organmanifestationen, eine aGvHD des Darms im Stadium III oder IV. Nach Analyse der individuellen Krankheitsmerkmale wurde das Patientenkollektiv besonders hinsichtlich des Therapieansprechens, der Infektionsrate, des Gesamtüberlebens und des Auftretens von Rezidiven nach Therapie mit Alemtuzumab untersucht.

3.1 Individuelle Krankheitsmerkmale

Unter den 54 analysierten Patienten zeigte sich eine Geschlechterverteilung von 18 (33 %) weiblichen Patientinnen gegenüber 36 (67 %) männlichen Patienten. Der jüngste behandelte Patient war 13 Jahre, der älteste Patient 68 Jahre alt. Der Altersmedian zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation lag bei 51 Jahren.

Alle untersuchten Patienten hatten eine myeloische oder lymphatische maligne hämatologische Grunderkrankung. 24 Patienten hatten eine Akute myeloische Leukämie (AML), 10 Patienten ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS), 9 Patienten ein B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL), 3 Patienten ein T-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (T-NHL), 3 Patienten ein Multiples Myelom (MM), 4 Patienten eine Myeloproliferative Neoplasie (MPN) und ein Patient hatte eine Akute lymphatische Leukämie (ALL). Tabelle 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Krankheitsentitäten.

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der Krankheitsentitäten

Erkrankung	Häufigkeit
Akute myeloische Leukämie (AML)	24 (44%)
Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	10 (18%)
B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL)	9 (17%)
T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (T-NHL)	3 (6%)
Multiples Myelom (MM)	3 (6%)
Myeloproliferative Neoplasie (MPN)	4 (7%)
Akute lymphatische Leukämie (ALL)	1 (2%)

Zur Vorbereitung auf die allogene Stammzelltransplantation erhielten alle Patienten eine chemotherapeutische und teilweise zusätzliche strahlentherapeutische Konditionierung. Von den insgesamt 54 Patienten wurden 12 Patienten (22%) myeloablativ mit Busulfan, Cyclophosphamid (n=9; 17%) und Melphalan (n=1; 2%), beziehungsweise Ganzkörperbestrahlung mit 8-12 Gy in Kombination mit Fludarabin (n=1; 2%) oder Etoposid (n=1; 2%) behandelt. Bei drei Patienten (n=3; 6%) wurde ein nicht-myeloablatives Konditionierungsregime mit Fludarabin und Cyclophosphamid angewendet. Die übrigen 39 Patienten (72%) wurden mit einem intensitätsreduziertem Konditionierungsregime behandelt, basierend auf dem Purinantagonisten Fludarabin in Kombination mit einem Alkylanz (Busulfan, Cyclophosphamid, Melphalan, Thiotepa oder Treosulfan). Bei Vorliegen eines T-NHL erfolgte die Konditionierung mit BEAM (BCNU=Carmustin, Etoposid, Cytosinarabinosid=Ara-C und Melphalan).

Eine detaillierte Aufschlüsselung über die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Konditionierungsregime gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: Konditionierung

Konditionierung	Entität	Therapeutika	Häufigkeitsverteilung n (%)
Myeloablativ (MAC)	AML, CML	Busulfan / Cyclophosphamid	9 (17%)
	MDS	Busulfan / Cyclophosphamid / Melphalan	1 (2%)
	AML	Total Body Irradiation / Fludarabin	1 (2%)
	ALL	Total Body Irradiation / Etoposid	1 (2%)
Nicht-myeloablativ (NMAC)	CLL, MCL	Fludarabin / Cyclophosphamid	3 (6%)
Intensitätsreduziert (RIC)	AML, MDS	Fludarabin / Carmustin / Melphalan	25 (46%)
	MDS	Fludarabin / Busulfan	2 (4%)
	CLL, B-NHL	Fludarabin / Busulfan / Cyclophosphamid	4 (7%)
	B-NHL, AML	Fludarabin / Melphalan	2 (4%)
	T-NHL	Carmustin / Etoposid / Cytarabin / Melphalan	3 (4%)
	MM, MPN	Fludarabin / Treosulfan	2 (4%)
	B-NHL	Fludarabin / Busulfan / Thiotepa	1 (2%)

Für die HSCT erhielten alle 54 Patienten CD34-positive mobilisierte periphere Blutstammzellen. Davon bekamen 16 Patienten periphere Blutstammzellen eines HLA-identen (10/10) Familienspenders (MRD), 22 Patienten erhielten periphere Blutstammzellen eines HLA-identen (10/10) Fremdspenders (MUD) und die übrigen 16 Patienten wurden mit peripheren Blutstammzellen eines nicht komplett HLA-identen ($\leq 9/10$) Fremdspenders (MMUD) transplantiert.

Das Engraftment mit Leukozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ und neutrophilen Granulozyten $\geq 500/\mu\text{l}$ erfolgte im Mittel an Tag +17 (Tag +11 bis Tag +24). Die Thrombozyten waren im Mittel ab Tag +18 (Tag +7 bis Tag +36) selbsterhaltend über $20.000/\mu\text{l}$. Es kam bei keinem der Patienten zu einer Transplantatabstoßungsreaktion. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der Patientenmerkmale aller untersuchten Patienten.

Tabelle 5: Patientenmerkmale von allen 54 mit Alemtuzumab behandelten Patienten

Pat. ID	Alter	Erkrankung	Spender	Konditionierung	GvHD Grad
					(St.: Haut/Leber/Darm)
1	37	CML	MUD	Bu/Cy/ATG	IV (3/4/4)
2	48	AML	MRD	Bu/Cy	IV (2/1/4)
3	47	MM	MUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	III (3/2/3)
4	66	AML	MUD	Flu/BCNU/Mel	IV (0/0/4)
5	42	MM	MRD	Flu/BCNU/Mel	III (3/0/3)
6	53	AML	MRD	Flu/Bu/ATG	IV (0/3/4)
7	63	MDS	MRD	Flu/Bu/ATG	III (1/0/3)
8	39	AML	MRD	Bu/Cy	III (3/2/3)
9	67	MDS	MUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	III (2/0/3)
10	55	CLL	MRD	Flu/Cy	IV (3/2/4)
11	13	MDS	MMUD	Bu/Cy/Mel/ATG	IV (1/1/4)
12	54	AML	MUD	Bu/Cy/ATG	IV (1/3/4)
13	52	MCL	MRD	Flu/Cy	IV (2/0/4)
14	53	CML	MUD	Bu/Cy/ATG	IV (4/4/4)
15	59	AML	MMUD	Flu/TBI/ATG	III (3/2/3)
16	26	AML	MUD	Bu/Cy/ATG	III (3/0/2)
17	64	MDS	MRD	Flu/BCNU/Mel/ATG	III (2/0/3)
18	48	ALL	MRD	TBI/Eto	III (0/0/3)
19	65	B-NHL	MUD	Flu/Mel/ATG	IV (3/2/4)
20	61	CLL	MUD	Bu/Flu/Cy/ATG	IV (3/4/4)
21	22	AML	MMUD	Bu/Cy/ATG	IV (3/2/4)
22	42	MDS	MMUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	IV (2/0/4)
23	41	AML	MUD	Bu/CY/ATG	IV (4/1/4)
24	60	MDS	MUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	III (2/3/3)
25	64	AML	MRD	Flu/BCNU/Mel/ATG	III (1/1/3)
26	20	AML	MMUD	Bu/Cy/ATG	III (0/0/3)
27	61	B-NHL	MUD	Flu/Bu/Cy/ATG	III (1/0/3)
28	55	AML	MRD	Flu/Mel/ATG	III (1/0/3)
29	57	AML	MRD	Flu/BCNU/Mel/ATG	III (0/2/3)
30	44	AML	MMUD	Flu/BCNU/Mel/Alem.	III (0/0/3)
31	62	MDS	MMUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	III (2/0/3)

Fortsetzung Tabelle 5.

Pat. ID	Alter	Erkrankung	Spender	Konditionierung	GvHD Grad (St.: Haut/Leber/Darm)
32	49	T-NHL	MUD	BEAM/Alem.	IV (0/4/4)
33	44	CLL	MMUD	Flu/Bu/Cy/ATG	IV (4/1/2)
34	65	AML	MMUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	III (3/0/3)
35	68	AML	MUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	IV (0/0/4)
36	56	CLL	MMUD	Flu/Bu/Cy/ATG	IV (2/0/4)
37	42	AML	MRD	Flu/BCNU/Mel/ATG	IV (0/0/4)
38	50	T-NHL	MMUD	BEAM/Alem.	III (2/0/3)
39	43	AML	MUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	III (0/0/3)
40	40	AML	MMUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	III (3/0/3)
41	63	AML	MRD	Flu/BCNU/Mel	IV (0/0/4)
42	63	OMF	MUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	IV (3/4/3)
43	18	AML	MMUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	IV (2/1/4)
44	64	MDS	MRD	Flu/BCNU/Mel/ATG	III (0/0/3)
45	66	MDS	MUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	IV (0/1/4)
46	66	AML	MMUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	IV (3/0/4)
47	67	MDS	MUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	IV (0/0/4)
48	60	MM	MRD	Flu/Treo ATG	IV (1/0/4)
49	61	MPN	MUD	Flu/Treo/ATG	IV (2/0/4)
50	50	AML	MUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	IV (2/0/4)
51	19	AML	MMUD	Flu/BCNU/Mel/ATG	IV (1/2/4)
52	53	T-PLL	MUD	BEAM/Alem.	III (0/0/3)
53	59	CLL	MUD	Flu/Cy/ATG	IV (0/2/4)
54	62	B-NHL	MMUD	Thio/Flu/Bu/Cy*	IV (4/0/4)

Cy* = Post-Tx-Cyclophosphamid; AML = Akute myeloische Leukämie; ALL = Akute lymphatische Leukämie; CML = Chronische myeloische Leukämie; CLL = Chronische lymphatische Leukämie; MM = Multiples Myelom; MDS = Myelodysplastisches Syndrom; MPN = Myeloproliferative Neoplasie; OMF = Osteomyelofibrose; B-NHL = B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; T-NHL = T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; T-PLL = T-Zell Prolymphozytenleukämie; MRD = Matched Related Donor; MUD = Matched Unrelated Donor; MMUD = Mismatched Unrelated Donor; ATG = Antithymozytenglobulin; Alem. = Alemtuzumab; Bu = Busulfan; Cy = Cyclophosphamid; BCNU = Carmustin; BEAM = BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; Eto = Etoposid; Flu = Fludarabin; Mel = Melphalan; TBI = Total Body Irradiation; Thio = Thiotepa; Treo = Treosulfan

3.2 Therapieansprechen auf Alemtuzumab

Bei 54 konsekutiven Patienten mit steroidrefraktärer aGvHD Grad III oder IV mit Darmmanifestationen wurde zwischen 2006 und 2018 Alemtuzumab zur Behandlung eingesetzt. Die durchschnittliche Zeit zwischen allogener HSCT und der Erstgabe von Alemtuzumab lag bei

66,9 Tagen (Tag +20 bis Tag +180), der Median lag bei Tag +50 nach HSCT. Die verabreichte Gesamtdosis von Alemtuzumab lag im Mittel bei 38,7 mg und im Median bei 27,5 mg. Anfänglich wurden höhere Alemtuzumabdosen verabreicht. Allerdings schienen hohen Dosen Alemtuzumab, bei quantitativ noch eher reduziertem Immunsystem post-transplantationem, für eine adäquate Immunsuppression nicht nötig zu sein, sodass die Alemtuzumabdosis sukzessive reduziert wurde (Schnitzler et al., 2009; Schub et al., 2011). So etablierte sich ein Dosierungsschema, dass initial 5 mg (3-10 mg) Alemtuzumab als Infusion über 4 Stunden vorsah, gefolgt von zwei, bis drei weiteren Einzelgaben mit je 5 mg (5-10 mg) im Abstand von 14 Tagen. Alle Patienten mit steroidrefraktärer aGvHD waren zum Zeitpunkt des Therapiestarts mit Alemtuzumab bereits unter massiver Immunsuppression. Diese immunsuppressive Therapie konnte in den meisten Fällen verringert werden, allerdings wurde die Immunsuppression mit Cyclosporin A oder Tacrolimus belassen.

35 Patienten (65%) zeigten ein so gutes Therapieansprechen auf Alemtuzumab, dass diese Patienten in der Folge aus der Klinik entlassen werden konnten. Ein unzureichendes Therapieansprechen auf Alemtuzumab führte bei 17 Patienten (31%) dazu, dass sie aufgrund der Schwere der aGvHD keinen Zustand erreichten, der für eine Entlassung notwendig gewesen wäre. Zwei Patienten (4%) wurden aufgrund eines Rezidivs fortwährend stationär behandelt. Von den 35 Patienten, die initial gut angesprochen haben und entlassen werden konnten, war bei 18 Patienten (51%) nach der Entlassung der aGvHD später eine weitere immunsuppressive Behandlung notwendig. Nur 17 Patienten (31%) entwickelten im Verlauf Symptome einer cGvHD. CMV-Reaktivierungen waren eine häufige Komplikation der Behandlung. In Tabelle 6 ist eine Übersicht zu den Behandlungscharakteristika aller untersuchten Patienten dargestellt.

Tabelle 6: Behandlungscharakteristika von allen 54 mit Alemtuzumab behandelten Patienten

Pat. ID	Alemtuzumab Gesamtdosis in mg	CMV D/R/Reak.	Tag bis Entlassung nach 1. Alemtuzumabgabe	OS nach 1. Alemtuzumab- gabe in Monaten	Rezidiv der Grund- erkrankung
1	110	+/+/+	–	6	N
2	100	-/+/-	93	7	N
3	61	+/-/-	24	143	J
4	103	+/-/+	321	139	N
5	16	-/+/-	8	9	N
6	100	-/-/-	–	71	J
7	8	+/-/+	32	122	N
8	163	-/+/-	84	71	N
9	83	+/-/+	54	5	N
10	63	+/-/+	–	3	N
11	33	+/-/+	91	43	J
12	53	-/-/-	108	7	N
13	6	-/+/-	–	1	N
14	82	-/+/-	86	5	N
15	11	-/-/-	–	2	J
16	6	-/-/-	17	87	N
17	17	-/-/-	32	91	N
18	60	+/-/-	104	14	N
19	10	+/-/+	–	0	N
20	33	+/-/-	–	1	N
21	33	-/-/-	35	101	N
22	62	-/-/-	–	12	N
23	18	-/-/-	51	98	N
24	10	-/+/-	–	0	N
25	18	-/-/-	44	77	N
26	13	-/-/-	67	85	N
27	8	-/+/-	21	91	N
28	18	-/-/-	67	73	N
29	25	+/-/-	405	6	N
30	45	-/+/-	193	17	J
31	15	-/+/-	39	6	N
32	2	-/+/-	–	2	N
33	45	-/+/-	–	1	N
34	20	+/-/-	35	68	N
35	8	-/+/-	99	66	N
36	43	-/+/-	–	2	N
37	25	+/-/+	102	75	N
38	33	-/+/-	–	2	N

Fortsetzung Tabelle 6.

Pat. ID	Alemtuzumab Gesamtdosis in mg	CMV D/R/Reak.	Tag bis Entlassung nach 1. Alemtuzumabgabe	OS nach 1. Alemtuzumab- gabe in Monaten	Rezidiv der Grund- erkrankung
39	60	+/+/+	70	17	N
40	45	-/+/+	-	2	N
41	25	-/-/-	67	17	N
42	19	-/+/+	-	4	N
43	10	-/-/-	41	52	N
44	18	-/-/-	30	9	N
45	5	+/+/+	-	0	N
46	48	+/+/+	-	16	N
47	65	-/+/+	-	8	N
48	30	-/+/+	58	4	N
49	40	+/+/+	205	13	N
50	23	+/+/+	41	18	N
51	20	+/+/+	65	16	N
52	60	-/+/+	325	12	N
53	45	-/-/-	-	9	N
54	15	-/-/-	55	5	N

D = Donor; R = Rezipient; Reak. = Reaktivierung; N = Nein; J = Ja

3.3 CMV-Reaktivierung

Bei 14 Patienten (26%) war die CMV-Konstellation von Spender und Empfänger jeweils CMV-exponiert (positiv auf positiv). Bei 16 Patienten (30%) waren beide Personen CMV-naiv (negativ auf negativ). Bei 5 Patienten (9%) lag eine Niedrigrisikokonstellation mit CMV-IgG positiven Spender auf CMV-IgG negativen Empfänger vor, während bei 19 Patienten (35%) eine Hochrisikokonstellation mit CMV naiven Spender und CMV positiven Empfänger vorlag. Die CMV-Konstellation von Stammzellspender und Stammzellempfänger ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: CMV-Konstellation zwischen Spender und Empfänger

CMV Konstellation: Spender/Empfänger	Häufigkeitsverteilung n (%)
positiv/positiv	14 (26%)
positiv/negativ	5 (9%)
negativ/negativ	16 (30 %)
negativ/positiv (Hochrisiko)	19 (35%)

Im Rahmen der verstärkten Immunsuppression durch Alemtuzumab kam es bei 33 Patienten (61%), die bereits vor der HSCT eine CMV-Exposition hatten, zu nachweisbaren CMV-Reaktivierungen im Blut, darunter alle 19 Patienten mit CMV-Hochrisikokonstellation. Bei 29 Patienten konnte nur die CMV-Reaktivierung, nicht aber eine CMV-Erkrankung, nachgewiesen werden. Bei 3 Patienten konnte histologisch eine CMV Kolitis nachgewiesen werden. Bei einem Patienten ließ sich eine CMV Pneumonie sichern. Drei der vier Patienten mit nachgewiesener CMV-Erkrankung hatten eine CMV Hochrisikokonstellation (D/R -/+). Bei einem Patienten mit intermediärem CMV-Risiko (D/R +/+) wurde eine CMV Kolitis nachgewiesen. Alle 21 Patienten, bei denen es nicht zu einer CMV-Reaktivierung kam, hatten vor der Transplantation einen negativen CMV-Status und hatten entweder einen Spender mit ebenfalls negativen CMV-Status (n=16) oder mit bereits durchgemachter CMV Infektion (n=5).

3.4 Überleben nach Alemtuzumabtherapie

Die Grafiken in den Abbildungen 3 und 4 veranschaulichen das Gesamtüberleben des hier behandelten Patientenkollektivs. Sechs Monate nach Erstgabe von Alemtuzumab zeigt sich ein Gesamtüberleben von 69% (37 von 54 Pat.), nach 12 Monaten von 48% (26 von 54 Pat.) und

zwei Jahre nach Erstgabe von Alemtuzumab lebten noch 34 % der Patienten (18 von 53 Pat., ein Pat. konnte bei noch nicht erreichter 2-jähriger Nachbeobachtungszeit nicht abschließend evaluiert werden). Die Todesursache war bei 62 % der Patienten (33 Pat.), eine nicht kontrollierbare Infektion innerhalb der Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren, die häufig zu Multiorganversagen führte. Selten war die Erregerisolation erfolgreich. 17 Patienten (31%) konnten trotz Alemtuzumabtherapie nicht aus dem Krankenhaus entlassen werden und verstarben dort. Die mittlere Überlebenszeit bei den Patienten, die nicht ausreichend angesprochen haben, um entlassen zu werden, lag bei 3,4 Monaten. Trotz massiver Immunsuppression durch Alemtuzumab erlitten lediglich zwei Patienten (4%), innerhalb der 2 Jahre ein Rezidiv und verstarben hieran. In Abbildung 3 a-d ist die Entwicklung der Todesfälle durch therapieassoziierte Komplikation und das Überleben über 60 Monate nach Erstgabe Alemtuzumab in absoluten Zahlen dargestellt.

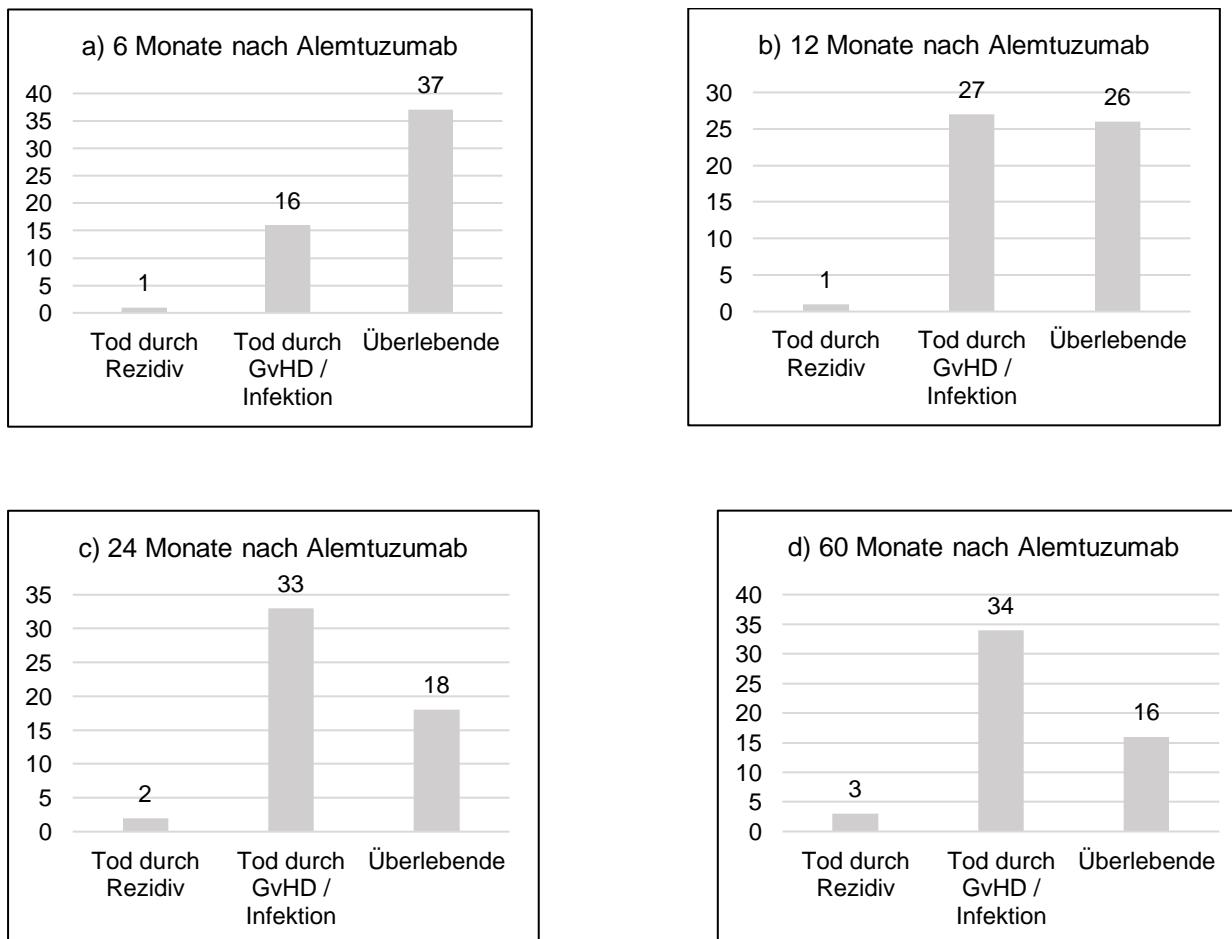


Abbildung 3 a-d: Überleben 6, 12, 24, und 60 Monate nach Erstgabe Alemtuzumab.

Die Abbildung 4 zeigt die graphische Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit gegen die Zeit nach allogener HSCT.

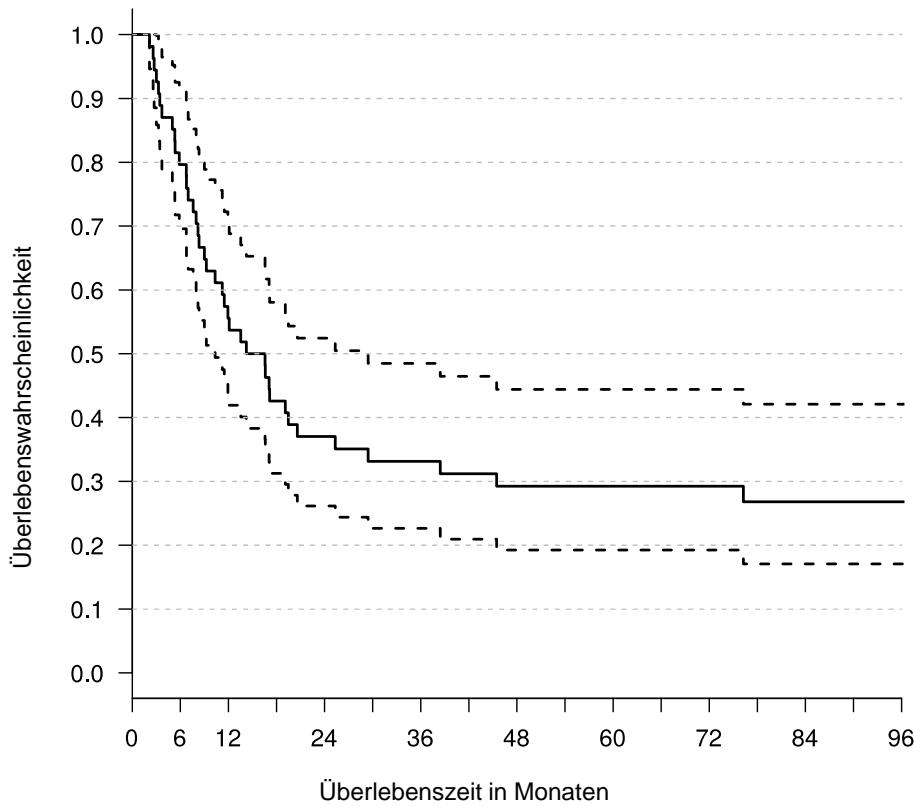


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve.
--- 95% Konfidenzintervall; — Überlebenszeit aller 54 Patienten

3.5 Rezidive

Trotz der ausgesprochen schlechten Prognose der steroidrefraktären aGvHD haben von 54 Transplantierten 37 Patienten (69%) länger als 6 Monate ab der Erstgabe Alemtuzumab überlebt. Obwohl die Alemtuzumabtherapie zu einer ausgeprägten Lymphopenie führt und somit auch die lymphozytäre Tumorüberwachung einschränkt, haben nur 4 Patienten (11%) im weiteren Verlauf ein Rezidiv entwickelt. Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum von 24 Monaten nach Erstgabe Alemtuzumab überlebten 33 von 37 Patienten (89%), ohne ein Rezidiv ihres malignen Grundleidens trotz der schweren Immunsuppression zu entwickeln. Da bei einem Patienten der Nachbeobachtungszeitraum lediglich etwas mehr als 12 Monate betrug, ist er in der

Überlebensstatistik nach 24 und 60 Monaten nicht aufgeführt. Insgesamt kam es nur bei 5 Patienten (9%) im gesamten Beobachtungszeitraum zu einem Rezidiv der Grunderkrankung. Betroffen waren drei Patienten mit einer Akuten myeloischen Leukämie, ein Patient mit einem Myelodysplastischen Syndrom und ein Patient mit einem Multiplen Myelom. Ein Patient mit AML zeigte kein Ansprechen der aGvHD auf Alemtuzumab, sondern rezidierte unmittelbar, sodass er zwei Monate nach der Erstgabe von Alemtuzumab verstarb, ohne das Krankenhaus nach der HSCT verlassen zu können. Vier Patienten sprachen mit ihrer steroidrefraktären schweren aGvHD auf die Therapie mit Alemtuzumab an, sodass sie entlassen werden konnten, rezidierten aber später. Der zeitliche Abstand von Erstgabe Alemtuzumab bis zum Todeszeitpunkt dieser vier Patienten lag im Mittel bei 54,8 Monaten, der früheste Todeszeitpunkt bei 17 Monaten, der späteste bei 143 Monaten. Die Abbildung 5 zeigt wie viele Patienten der sechs Monate nach Erstgabe von Alemtuzumab noch lebenden Patienten ein Rezidiv entwickelten.

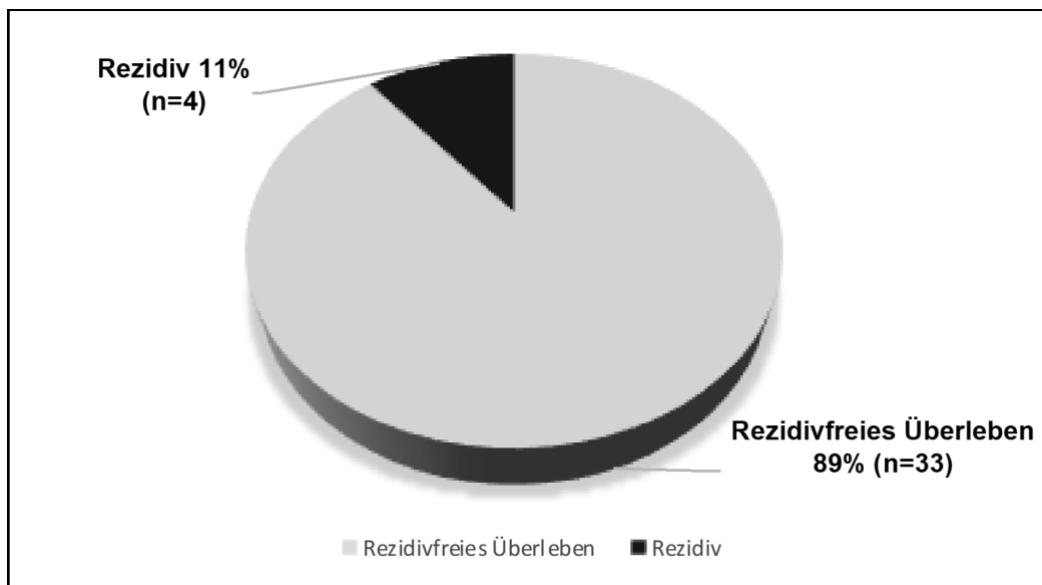


Abbildung 5: Anzahl der Rezidive der 6 Monate nach Erstgabe Alemtuzumab noch lebenden Patienten.

4 Diskussion

4.1 Steroidrefraktäre akute GvHD

Die Behandlung der steroidrefraktären aGvHD gehört zu den größten klinischen Herausforderungen nach der allogenen HSCT. Bislang gibt es hierfür keine standardisierte Therapieleitlinie. Bei einer Prävalenz der aGvHD, die mit 30 % bis 60 % in verschiedenen Studien angegeben wird und einer damit verbundenen NRM von 12% bis 30 %, ist die aGvHD die wichtigste Komplikation dieser Behandlungsform (D'Souza et al., 2020; Ferrara et al., 2009). Die Prognose korreliert mit dem Schweregrad der aGvHD (Ferrara et al., 2009). Zudem zeigt eine schwere aGvHD ein signifikant schlechteres Therapieansprechen auf die Primärtherapie mit Glucokortikoiden als eine leichte aGvHD (Martin et al. 1990; MacMillan et al. 2002 b; Weisdorf et al. 1990). Während eine schwere aGvHD Grad III noch ein prognostisches Langzeitüberleben von etwa 25 % aufweist, sinkt die Prognose bei aGvHD Grad IV und das Langzeitüberleben beträgt nur noch ca. 5 % (Cahn et al., 2005). Die Mortalität der steroidrefraktären aGvHD liegt bei über 90 % und das Ansprechen auf Zweit- und Drittlinientherapien nach der Initialtherapie mit Glukokortikoiden ist unbefriedigend (Arai et al., 2002; Pidala & Anasetti, 2010; Westin et al., 2011). Trotz vielfacher Behandlungsversuche und initialen Ansprechraten zwischen 44% bis 75%, je nach Behandlungsstrategie, bleibt die Prognose der steroidrefraktären aGvHD sehr schlecht und es werden dringend neue Therapieansätze benötigt (Schnitzler et al., 2009).

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten litten vor allem unter einer schweren aGvHD des Darms im Stadium III oder IV (23 bzw. 29 Pat.). Nur zwei Patienten hatten eine aGvHD des Darms niedriger als Stadium III, sind jedoch aufgrund schwerer aGvHD der Haut bei einem Gesamtgrad von III bzw. IV ebenfalls mit Alemtuzumab behandelt worden. Bei Patienten mit schwerer aGvHD des Darms, insbesondere in Kombination mit einer aGvHD der Haut, wurde bereits von MacMillan und Kollegen eine erhöhte Inzidenz der Steroidrefraktärheit beschrieben (MacMillan et al. 2002 b). Prognoserelevante Risikofaktoren wie Alter, erhöhtes Serumbilirubin, gastrointestinale Blutung und Steroidrefraktärheit gehen mit erhöhter Mortalität einher und sind für die weitere Therapieentscheidung wichtig (Castilla-Llorente et al., 2014). Einen positiven Einfluss auf den Therapieerfolg könnte möglicherweise eine frühzeitige Identifikation von Patienten haben, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine schwere Verlaufsform der aGvHD entwickeln werden. Derzeit wird evaluiert, ob Biomarker wie ST2 und REG3 α , früher und genauer Hinweise auf den klinischen Verlauf einer akuten Darm-GvHD geben, als dies bisher durch Stuhlfrequenz und Stuhlvolumen möglich war (Ferrara et al., 2011; Srinagesh et al., 2019). Durch eine frühe Identifikation von Hochrisikopatienten würden sich Therapien früher einleiten lassen, wodurch massive

Endorganschäden an Darm und Leber möglicherweise verhindert oder zumindest besser eingedämmt werden können. Problematisch bleibt stets das Risiko für schwere opportunistische Infektionen, da die Therapieprinzipien zur Behandlung der steroidrefraktären aGvHD in aller Regel auf immunsuppressiven und immunmodulatorischen Prinzipien beruhen.

4.2 Opportunistische Infektionen

Opportunistische Infektionen sind ein wesentlicher Faktor für die TRM bzw. NRM bei der allogenen Stammzelltransplantation. Häufig ist es schwierig festzulegen, ob die Patienten an einer Infektion oder den Folgen einer GvHD verstorben sind. Zudem leiden die immunsupprimierten Patienten nicht selten sowohl unter einer aGvHD als auch unter wiederkehrenden Infektionen. Wie gezeigt wurde, steigt die Häufigkeit der CMV-Reaktivierungen aufgrund der ausgeprägten und langanhaltenden Lymphozytendepletion unter der Therapie mit Alemtuzumab signifikant an (Resende et al. 2017; Morris et al. 2003). Eine wichtige Rolle für das Risiko einer CMV-Reaktivierung ist vor allem die CMV-Konstellation von Stammzellspender und -empfänger. In dieser Arbeit konnte bei keinem der Patienten mit CMV negativem Status vor HSCT nach der Behandlung mit Alemtuzumab CMV-DNA im Blut nachgewiesen werden. Eine CMV-Konstellation, bei der Spender und Empfänger einen negativen CMV-Status haben, vermeidet daher die Problematik einer durch die initiale, noch tiefe Immunsuppression begünstigte CMV-Reaktivierung. Bei Patienten mit CMV-Hochrisikokonstellation (Empfänger pos., Spender neg.) ist das PFS und OS auch ohne Alemtuzumab schon verkürzt (Vaughn et al., 2015). Allerdings konnte für eine CMV-Reaktivierung nach allogener HSCT auch eine bessere Tumorkontrolle gezeigt werden. Eine CMV-Infektion verändert das Mikromilieu von Tumorzellen und über Caspase-abhängige Apoptose werden HLA-Klasse-II-Moleküle auf Tumorzellen hochreguliert, sodass eine verstärkte antitumoröse Immunantwort vermittelt wird (Herbein & Nehme, 2020). Die Essener Arbeitsgruppe um Beelen und Kollegen konnte sogar ein vermindertes Rezidivrisiko bei Patienten mit B- und T-Zell NHL nachweisen, wenn die Patienten nach allogener HSCT frühzeitig CMV reaktivierten (Koldehoff et al., 2017).

Die hier präsentierten Daten reihen sich mit knapp über 60 % nachgewiesenen CMV Reaktivierungen gut in die bereits vorliegenden Untersuchungen ein (Morris et al. 2003; Vaughn et al. 2015; Resende et al. 2017). Aufgrund der meist jüngeren Fremdspender wurde mehr als die Hälfte, der hier untersuchten Patienten, in solch einer CMV-Hochrisikokonstellation transplantiert. Lediglich bei 12 % der Patienten konnte allerdings eine CMV-Erkrankung histologisch nachgewiesen werden. Ein Grund dafür kann sein, dass durch das präemptive CMV-Monitoring

mittels wöchentlicher quantitativer PCR (bei Hochrisikokonstellation 2 x wöchentlich) eine CMV-Reaktivierung frühzeitig erkannt wurde und zügig eine adäquate antivirale Therapie begonnen wurde. Dadurch ließ sich möglicherweise die CMV-Reaktivierung frühzeitig eindämmen und so die Anzahl der CMV-Erkrankungen niedrig halten. Mittlerweile sind zudem neue Medikamente zugelassen, welche die Prophylaxe bei Patienten mit CMV-Risikokonstellation verbessern. Zu nennen ist hier insbesondere die Prophylaxe mit Letermovir, wodurch der CMV-DNA-Terminase-Komplex gehemmt wird und damit die Spaltung und Verpackung viraler Nachkommen-DNA verhindert wird (Lischka et al., 2010; Marty et al., 2017). Das Risiko von opportunistischen Infektionen besteht grundsätzlich unter allen Medikamenten, die in der Therapie der aGVHD angewendet werden. Je tiefer die immunsuppression ist, desto geringer ist die Erregerkontrolle. Bereits die Erstlinientherapie mit hochdosierten Glucokortikoiden vertieft die bereits bestehende Immunsuppression und gibt Erregern die Gelegenheit sich zu vermehren und zu einer symptomatischen Infektion zu führen. Das Risiko schwerer opportunistischer Infektion unter der Therapie mit Alemtuzumab lässt sich möglicherweise durch geringere Dosen reduzieren (Schnitzler et al., 2009; Schub et al., 2011). Eine retrospektive Studie von Neumann et al. beispielsweise, ergab bei der Verwendung von niedrigdosiertem Alemtuzumab gegenüber ATG, als Teil des Konditionierungsregimes, keine signifikanten Unterschiede in der Rate der CMV-, EBV-Reaktivierungen und klinischer HHV-6-Infektionen innerhalb von zwei Jahren nach HSCT (Neumann et al., 2018). Hier schien der Grad der durch Alemtuzumab induzierten Immunsuppression gerade adäquat. Letztlich bleibt bei einer unter Immunsuppression auftretenden aGVHD nach allogener HSCT eine verstärkte Immunsuppression unerlässlich, wodurch ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen unvermeidbar ist.

4.3 Immunsuppression mit Alemtuzumab

Die initiale Therapie der steroidrefraktären aGVHD besteht aus hochdosierten Glucokortikoiden. Jedoch sprechen nur 30-50% der Patienten mit steroidrefraktärer aGVHD erfolgreich auf eine Erstlinientherapie mit hochdosierten Steroiden an (Deeg, 2007). Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind in dieser für die Patienten lebensbedrohlichen Situation dringend erforderlich. Aufgrund fehlender Therapiestandards bei Steroidrefraktarität wird die Zweit- und Drittlinientherapie individuell vom Transplantationszentrum gewählt. In Kiel hat sich der CD52-Antikörper Alemtuzumab vor allem in der Behandlung der schweren steroidrefraktären aGVHD des Darms etabliert. Die Wirksamkeit von Alemtuzumab bei der aGVHD wurde in mehreren Studien gezeigt (Gómez-Almaguer et al. 2008; Ruiz-Argüelles et al. 2008; Schnitzler et al. 2009; Schub et al. 2011). Pidala und Anasetti veröffentlichten im Jahr 2010 eine Übersichtsarbeit zu den

verschiedenen Therapieoptionen bei steroidrefraktärer aGvHD und den bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Studien. Dabei zeigten sich bei kleiner Fallzahl je nach Medikament Gesamtansprechraten zwischen 0% und 90%, die mittlere ORR aus 41 Studien lag bei ungefähr 58% (Pidala & Anasetti, 2010). Die bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit gezeigte Ansprechraten von 65 % ist somit günstig, insbesondere wenn man berücksichtigt, dass in anderen Studien häufig Patienten mit steroidrefraktärer aGvHD Grad II und somit besserer Gesamtprognose eingeschlossen wurden.

Alemtuzumab wirkt vorwiegend in flüssigen Kompartimenten, verursacht jedoch in kleinsten Dosen eine hochwirksame ADCC vermittelte Immunantwort (Mould et al., 2007; Riechmann et al., 1988). Bis klinische Symptome der aGvHD auftreten, vergehen meist zwei bis drei Wochen in denen viele immunologische Kaskaden wie Proliferation, Migration in das Zielgewebe und letztlich die Destruktion des Gewebes bereits stattgefunden haben (Bäuerlein et al., 2013). Daher ist ein früher Einsatz bei aGvHD, bevor sich der große Teil der immunreaktiven Zellen im Gewebe eingenistet hat, womöglich sinnvoll. Der Einsatz könnte beispielsweise durch effektive Biomarker (ST2 und REG3 α) zur Früherkennung gelenkt werden. Ein frühzeitiger Einsatz von Alemtuzumab, d.h. bevor sich die Effektorzellen in großer Zahl im Darmgewebe eingenistet haben, könnte möglicherweise den therapeutischen Effekt maximieren. Möglicherweise kann auch ein frühzeitiger Einsatz von Vedolizumab zusammen mit Alemtuzumab einen synergistischen Effekt erzielen, da die Integration der reaktiven Lymphozyten in die Darmmukosa durch Vedolizumab gehemmt wird und die im Blut befindlichen reaktiven Lymphozyten effektiv durch geringe Dosen Alemtuzumab reduziert werden können. Hier bleibt zunächst abzuwarten, welche Ergebnisse Vedolizumab in der klinischen Studie zur Prophylaxe der aGvHD des Darms erzielt (NCT03657160). Dennoch ist bisher unklar, ob durch die ausgeprägte T- und B-Zell Depletion, die durch Alemtuzumab vermittelt wird, eine Unterdrückung des GvL-Effektes verursacht wird. In einer Arbeit aus Großbritannien von Brierley et al. zeigte sich bei Patienten, die eine RIC-Alemtuzumab-HSCT erhielten, zumindest eine Tendenz, dass Alemtuzumab-Dosen über 50 mg häufiger zu Rezidiven führen (Brierley et al., 2019).

4.4 Balance zwischen GvL-Effekt und GvHD

Der therapeutische Effekt der allogenen HSCT beruht neben dem einmaligen zytoreduktiven Effekt der Chemo- und / oder Strahlentherapie unter der Konditionierung auf dem immunologisch vermittelten GvL-Effekt. Dass die Entwicklung einer GvHD Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs nach allogener HSCT hat, wurde bereits 1989 von Sullivan und Kollegen

gezeigt. Dabei lag das Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln, bei Patienten, die keine GvHD zeigten, bei bis zu 74%, während Patienten, die entweder eine aGvHD oder eine cGvHD entwickelten, mit circa 35% ein deutlich niedrigeres Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs aufzeigten (Sullivan et al., 1989). So erklärt sich, dass eine syngene HSCT das Risiko eines Rezidivs erhöht, eine T-Zell-Depletion im Transplantat oder Empfänger vor der HSCT die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer GvHD senkt, aber gleichzeitig zu einem erhöhten Rezidivrisiko führt (Negrin, 2015). Auch die Infusion von Donor-Lymphozyten (DLI) nach allogener HSCT, sei es prophylaktisch oder bei Rezidiv, lässt langanhaltende Remissionen erreichen (Collins et al. 1997). In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass auch therapierefraktäre Erkrankungen auf eine allogene HSCT ansprechen können und damit die Prognose verbessert werden kann (Cook et al., 2010; Ito et al., 2013; Oyekunle et al., 2006; Vaughn et al., 2015). Aufgrund des engen, möglicherweise nicht trennbaren, Zusammenhangs zwischen GvL-Effekt und GvHD ist in den meisten Fällen eine leichte GvHD durchaus hinnehmbar. Es kann vermutet werden, dass die Symptome der GvHD auch eine immunologische Reaktion gegen die Grunderkrankung widerspiegeln. In einer großen retrospektiven Studie wurde das beste RFS bei Patienten mit aGvHD Grad I beobachtet, während die TRM mit zunehmendem Schweregrad der aGvHD erheblich anstieg (Ringdén et al. 1996). Der Übergang zu einer überschießenden Immunantwort mit den Folgen der Entwicklung einer schweren aGvHD ist fließend und mit einer Prävalenz von 30% bis 60% angegeben (Ferrara et al., 2009). Ab einem Schweregrad II ist mit einem deutlichen Verlust von Lebensqualität und einem erhöhtem Mortalitätsrisiko zu rechnen (Lee et al. 2006; Pidala et al. 2009). Wie gezeigt wurde, ermöglicht eine starke prophylaktische Inhibition, bzw. Depletion, alloreaktiver T-Zellen zwar eine effektive GvHD Prophylaxe, führt jedoch zu einer erhöhten Rate an Transplantatabstoßung und Rezidiven (Ash et al., 1991; Marmont et al., 1991; Small et al., 1997). So kommt es unter höheren CSA-Dosen von 5 mg/kg KG im Vergleich zur Standardprophylaxe (1-3 mg/kg KG) häufiger zu Rezidiven (Bacigalupo et al. 1991; Michallet et al. 1999). Zudem konnten Michallet et al. zeigen, dass bei Patienten mit GvHD das Risiko zu rezidivieren geringer war als bei Patienten, die keine GvHD entwickelten (25% vs. 41%). Allerdings ergab sich aufgrund der erhöhten NRM durch die GvHD kein Überlebensvorteil und die Balance zwischen Immunantwort und der Immununterdrückung bleibt kritisch zu betrachten.

Entscheidend für die erfolgreiche Durchführung einer allogenen HSCT als kurative Therapie mit Erhalt bzw. Gewinn von Lebensqualität ist es, die optimale Einstellung zwischen ausreichender Immunsuppression zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen und gleichzeitig kraftvoller Immunantwort zur Tumorkontrolle zu finden. Die vergleichsweise geringe Zahl an Rezidiven in der vorliegenden Arbeit hängt möglicherweise mit der Schwere der ausgeprägten aGvHD zusammen.

Es ist zu vermuten, dass durch massive Immunreaktion im Rahmen der aGvHD auch ein starker GvL-Effekt ausgelöst wird, der für eine langandauernde immunologische Tumorkontrolle sorgt. Die anschließende starke Immunsuppression zur Behandlung der aGvHD scheint im weiteren Verlauf keine wesentliche negative Auswirkung auf die Tumorkontrolle zu haben, wie die hier vorgelegten Daten suggerieren.

4.5 Das Auftreten der Rezidive

Bislang wurde die Auswirkung von Alemtuzumab in der Therapie der schweren steroidrefraktären aGvHD auf das Auftreten von Rezidiven und möglicher Auswirkungen auf den GvL-Effekt nicht explizit untersucht. Die hier vorgelegten Daten legen nahe, dass Alemtuzumab in der Therapie der schweren steroidrefraktären aGvHD einsetzbar ist, ohne dass ein vermehrtes Auftreten von Rezidiven befürchtet werden muss. Obwohl, sowohl für die aGvHD als auch die cGvHD ein antileukämischer Effekt beschrieben ist, wird häufig der cGvHD ein besonderer Stellenwert beigemessen und ist als unabhängiger Faktor für ein besseres RFS beschrieben (Horowitz et al., 1990; Nordlander et al., 2004; Weiden et al., 1981). So konnte in einer retrospektiven Studie der Arbeitsgruppe von Storb ausschließlich für die extensive cGvHD ein signifikanter GvL-Effekt nachgewiesen werden (Baron et al. 2005; Storb et al. 2013). Bezogen auf das Gesamtüberleben war aufgrund der mit extensiver cGvHD verbundenen zunehmenden NRM die Patientengruppe mit cGvHD nicht im Vorteil. Für die aGvHD Grad II bis IV konnte hier kein positiver Effekt hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven oder Tumorprogress, sondern nur eine höhere NRM und Gesamtsterblichkeit gezeigt werden. Es wurde gefolgert, dass die aGvHD keine wesentliche Rolle in der Tumorkontrolle spielt. In beiden Studien lag die Zahl der eingeschlossenen Patienten mit schwerer aGvHD Grad IV jedoch nur bei ca. 3 %. Auch bleibt undeutlich, wie viele der eingeschlossenen Patienten eine steroidrefraktäre aGvHD aufwiesen. Kato und Kollegen untersuchten den Einfluss von GvHD auf Rezidive und Gesamtüberleben bei pädiatrischen Patienten mit ALL und AML (Kato et al., 2018). Sie beobachteten, dass die Patienten, die keine oder nur eine leichte GvHD Grad I hatten, das höchste Rezidivrisiko aufwiesen, Patienten mit schwerer GvHD Grad IV hingegen mit 2,6 % das mit Abstand niedrigste Rezidivrisiko hatten. Ein Überlebensvorteil ergab sich dadurch allerdings nicht. Das OS bei den Patienten mit schwerer aGvHD Grad III oder IV war aufgrund der hohen TRM am schlechtesten. Die cGvHD schien auch hier das Rezidivrisiko zu vermindern, aufgrund der erhöhten TRM ergab sich aber kein Überlebensvorteil. In einer großen retrospektiven Studie der EBMT mit über 48.000 Transplantierten schien der protektive Effekt der aGvHD Grad III bis IV jedoch gleichwertig mit der einer extensiven cGvHD (Stern et al., 2014). Eine Arbeit von Boyiadzis und Kollegen

untersuchte ausschließlich Patienten, die 1 Jahr nach HSCT krankheitsfrei waren und nur Symptome einer cGvHD jedoch keine Zeichen einer aGvHD aufwiesen, um die Auswirkung der cGVHD auf die Entwicklung von Spätrezidiven zu ermitteln. Dabei konnte lediglich ein signifikanter protektiver Effekt der cGvHD für CML-Patienten gezeigt werden, nicht jedoch für Patienten die an AML, ALL oder MDS erkrankt waren (Boyiadzis et al., 2015). Patienten mit CML werden seit der Einführung der Tyrosinkinaseinhibitoren jedoch nur noch selten allogen transplantiert. Letztlich sind die genauen Zusammenhänge zwischen GvHD und GvL-Effekt zum jetzigen Standpunkt der Forschung nicht vollkommen geklärt.

Die häufigste Erkrankung, die in Europa und den USA zur allogenen Stammzelltransplantation führt, ist die AML, ca. 40 %. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv war dies mit 44% AML-Patienten nicht anders. Die relative Häufigkeit für das Auftreten von Rezidiven nach allogener Stammzelltransplantation bei AML liegt je nach Literatur zwischen 30-50% (Barrett & Battiwalla, 2010; de Lima et al., 2014). Drei der 5 rezidivierten Patienten waren an einer AML erkrankt. Bezogen auf die Gesamtzahl der transplantierten Patienten mit AML entspricht dies einer Rezidivhäufigkeit von ca. 13 % und liegt damit deutlich unter der aus der Literatur erwarteten Häufigkeit für das Auftreten von Rezidiven. Die in dieser Arbeit zusammengefassten Daten zeigen, dass Alemtuzumab die Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven nicht begünstigt, war doch die Rezidivrate mit 11% (n=4) bei 37 Patienten, die 6 Monate nach Erstgabe von Alemtuzumab noch nicht verstorben sind, niedrig.

In dieser Arbeit sind ausschließlich Patienten mit einer steroidrefraktären aGvHD Grad III oder IV eingeschlossen worden. Diese Daten der Alemtuzumabtherapie bei schwerer steroidrefraktärer aGvHD legen nahe, dass frühzeitig ein starker GvL-Effekt vermittelt wird bei Auftreten einer schweren aGvHD Grad III oder IV. Diese frühe Tumorzellreduktion scheint dann eine langfristige Krankheitskontrolle zu erlauben. Auch die durch Alemtuzumab vermittelte tiefe Lymphozytendepletion kann dann nicht mehr zu einer substanziellen Häufung von Rezidiven führen. Zu berücksichtigen ist, dass die meisten Patienten, die nach der Behandlung mit Alemtuzumab aus der Klinik entlassen werden konnten, keine komplette Remission der aGvHD aufwiesen. Ein substanzieller Teil der Patienten ging vielmehr in eine cGvHD über, was möglicherweise zur immunologischen Tumorkontrolle bei diesem Teil der Patienten beigetragen hat.

5 Zusammenfassung

Die steroidrefraktäre akute GvHD ist eine schwerwiegende Komplikation der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantationen und ein wesentlicher Faktor für die behandlungsbedingte Mortalität. Bislang existieren für diese lebensbedrohliche Komplikation keine einheitlichen Therapiestandards. In mehreren Studien wurde bereits eine Wirksamkeit des Lymphozyten deplettierenden CD52-Antikörpers Alemtuzumab in der Therapie der steroidrefraktären aGvHD gezeigt. Die Therapie mit Alemtuzumab geht aufgrund dieser Lymphozytenreduktion mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen einher. Dies muss bei der Behandlung von Patienten mit vorangegangener CMV Infektion berücksichtigt werden. Da GvHD und GvL-Effekt eng zusammenhängen, war mit dem Einsatz von Alemtuzumab das vermehrte Auftreten von Rezidiven zu befürchten. Hierzu wurden retrospektiv die Daten von 54 Patienten mit steroidrefraktärer aGvHD Grad III-IV ausgewertet, die konsekutiv zwischen 2006 und 2018 mit Alemtuzumab behandelt wurden. Das 2-Jahres- Überleben nach HSCT lag bei 34%. Sechs Monate nach der ersten Gabe Alemtuzumab lebten noch 76 % der Patienten. Ein Patient hatte ein frühes Rezidiv und verstarb innerhalb von 2 Monaten. Von den Langzeitüberlebenden entwickelten nur 4 Patienten (11%) ein Rezidiv innerhalb von 17 bis 143 Monaten nach der Erstgabe von Alemtuzumab. Diese Daten legen nahe, dass eine schwere akute GvHD zu einer starken immunvermittelten Tumorkontrolle führt, die auch durch eine anschließende schwere Lymphozytendepletion unter Alemtuzumab nicht aufgehoben wird.

V Literaturverzeichnis

Alam, N., Atenafu, E. G., Tse, G., Viswabandya, A., Gupta, V., Kim, D., Lipton, J. H., Messner, H. A. & Kuruvilla, J. (2013). Limited benefit of pentostatin salvage therapy for steroid-refractory grade III-IV acute graft-versus-host disease. *Clinical Transplantation*, 27 (6), 930–937. doi:10.1111/ctr.12268

Anasetti, C., Hansen, J. A., Waldmann, T. A., Appelbaum, F. R., Davis, J., Deeg, H. J., Doney, K., Martin, P. J., Nash, R. & Storb, R. (1994). Treatment of acute graft-versus-host disease with humanized anti-Tac: an antibody that binds to the interleukin-2 receptor. *Blood*, 84 (4), 1320–1327.

Aoudjhane, M., Labopin, M., Gorin, N. C., Shimoni, A., Ruutu, T., Kolb, H.-J., Frassoni, F., Boiron, J. M., Yin, J. L., Finke, J., Shouten, H., Blaise, D., Falda, M., Fausser, A. A., Esteve, J., Polge, E., Slavin, S., Niederwieser, D., Nagler, A. & Rocha, V. (2005). Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia*, 19 (12), 2304–2312. doi:10.1038/sj.leu.2403967

Apisarthanarax, N., Donato, M., Körbling, M., Couriel, D., Gajewski, J., Giralt, S., Khouri, I., Hosing, C., Champlin, R., Duvic, M. & Anderlini, P. (2003). Extracorporeal photopheresis therapy in the management of steroid-refractory or steroid-dependent cutaneous chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: feasibility and results. *Bone Marrow Transplantation*, 31 (6), 459–465. doi:10.1038/sj.bmt.1703871

Arai, S., Margolis, J., Zahurak, M., Anders, V. & Vogelsang, G. B. (2002). Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 8 (3), 155–160. doi:10.1053/bbmt.2002.v8.pm11939605

Ash, R. C., Horowitz, M. M., Gale, R. P., van Bekkum, D. W., Casper, J. T., Gordon-Smith, E. C., Henslee, P. J., Kolb, H. J., Lowenberg, B. & Masaoka, T. (1991). Bone marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings: effect of T cell depletion. *Bone Marrow Transplantation*, 7 (6), 443–452.

Atilla, E., Ataca Atilla, P. & Demirer, T. (2017). A Review of Myeloablative vs Reduced Intensity/Non-Myeloablative Regimens in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantations. *Balkan Medical Journal*, 34 (1), 1–9. doi:10.4274/balkanmedj.2017.0055

Bacigalupo, A., Ballen, K., Rizzo, D., Giralt, S., Lazarus, H., Ho, V., Apperley, J., Slavin, S., Pasquini, M., Sandmaier, B. M., Barrett, J., Blaise, D., Lowski, R. & Horowitz, M. (2009). DEFINING THE INTENSITY OF CONDITIONING REGIMENS: working definitions. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 15 (12), 1628–1633. doi:10.1016/j.bbmt.2009.07.004

Bacigalupo, A., Van Lint, M. T., Occhini, D., Gualandi, F., Lamparelli, T., Sogno, G., Tedone, E., Frassoni, F., Tong, J. & Marmont, A. M. (1991). Increased risk of leukemia relapse with high-dose cyclosporine A after allogeneic marrow transplantation for acute leukemia. *Blood*, 77 (7), 1423–

- Bader, P., Kuçi, Z., Bakhtiar, S., Basu, O., Bug, G., Dennis, M., Greil, J., Barta, A., Kállay, K. M., Lang, P., Lucchini, G., Pol, R., Schulz, A., Sykora, K.-W., von Luettichau, I., Herter-Sprie, G., Uddin, M. A., Jenkin, P., Alsultan, A., Buechner, J., Stein, J., Kelemen, A., Jarisch, A., Soerensen, J., Salzmann-Manrique, E., Hutter, M., Schäfer, R., Seifried, E., Klingebiel, T., Bonig, H. & Kuçi, S. (2018). Effective treatment of steroid and therapy-refractory acute graft-versus-host disease with a novel mesenchymal stromal cell product (MSC-FFM). *Bone Marrow Transplantation*, 53 (7), 852–862. doi:10.1038/s41409-018-0102-z
- Barge, R. M. Y., Starrenburg, C. W. J., Falkenburg, J. H. F., Fibbe, W. E., Marijt, E. W. & Willemze, R. (2006). Long-term follow-up of myeloablative allogeneic stem cell transplantation using Campath 'in the bag' as T-cell depletion: the Leiden experience. *Bone Marrow Transplantation*, 37 (12), 1129–1134. Nature Publishing Group. doi:10.1038/sj.bmt.1705385
- Barnes, D. W. H. & Loutit, J. F. (1957). Treatment of Murine Leukaemia with X-Rays and Homologous Bone Marrow: II. *British Journal of Haematology*, 3 (3), 241–252. doi:10.1111/j.1365-2141.1957.tb05793.x
- Baron, F., Baker, J. E., Storb, R., Gooley, T. A., Sandmaier, B. M., Maris, M. B., Maloney, D. G., Heimfeld, S., Oparin, D., Zellmer, E., Radich, J. P., Grumet, F. C., Blume, K. G., Chauncey, T. R. & Little, M.-T. (2004). Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood*, 104 (8), 2254–2262. doi:10.1182/blood-2004-04-1506
- Baron, F., Labopin, M., Blaise, D., Lopez-Corral, L., Vigouroux, S., Craddock, C., Attal, M., Jindra, P., Goker, H., Socié, G., Chevallier, P., Browne, P., Sandstedt, A., Duarte, R. F., Nagler, A. & Mohty, M. (2014). Impact of in vivo T-cell depletion on outcome of AML patients in first CR given peripheral blood stem cells and reduced-intensity conditioning allo-SCT from a HLA-identical sibling donor: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 49 (3), 389–396. doi:10.1038/bmt.2013.204
- Baron, F., Maris, M. B., Sandmaier, B. M., Storer, B. E., Sorror, M., Diaconescu, R., Woolfrey, A. E., Chauncey, T. R., Flowers, M. E. D., Mielcarek, M., Maloney, D. G. & Storb, R. (2005). Graft-Versus-Tumor Effects After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation With Nonmyeloablative Conditioning. *Journal of Clinical Oncology*, 23 (9), 1993–2003. doi:10.1200/JCO.2005.08.136
- Barrett, A. J. & Battiwalla, M. (2010). Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert review of hematology*, 3 (4), 429–441. doi:10.1586/ehm.10.32
- Bäuerlein, C. A., Riedel, S. S., Baker, J., Brede, C., Garrote, A.-L. J., Chopra, M., Ritz, M., Beilhack, G. F., Schulz, S., Zeiser, R., Schlegel, P. G., Einsele, H., Negrin, R. S. & Beilhack, A. (2013). A diagnostic window for the treatment of acute graft-versus-host disease prior to visible clinical symptoms in a murine model. *BMC Medicine*, 11 (1), 134. doi:10.1186/1741-7015-11-134
- Bertz, H., Spyridonidis, A., Wäsch, R., Grüllich, C., Egger, M. & Finke, J. (2009). A Novel GVHD-Prophylaxis with Low-Dose Alemtuzumab in Allogeneic Sibling or Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation: The Feasibility of Deescalation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15 (12), 1563–1570. doi:10.1016/j.bbmt.2009.08.002
- Billingham, R. E. (1966). The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lectures*, 62, 21–78.

Boyiadzis, M., Arora, M., Klein, J. P., Hassebroek, A., Hemmer, M., Urbano-Ispizua, A., Antin, J. H., Bolwell, B. J., Cahn, J.-Y. Y., Cairo, M. S., Cutler, C. S., Flowers, M. E., Gale, R. P., Herzig, R., Isola, L. M., Jacobsohn, D. A., Jagasia, M. H., Klumpp, T. R., Lee, S. J., Petersdorf, E. W., Santarone, S., Spellman, S. R., Schouten, H. C., Verdonck, L. F., Wingard, J. R., Weisdorf, D. J., Horowitz, M. M. & Pavletic, S. Z. (2015). Impact of chronic graft-versus-host disease on late relapse and survival on 7489 patients after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for leukemia. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 21 (9), 2020–2028. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0586

Brierley, C. K., Jones, F. M., Hanlon, K., Peniket, A. J., Hatton, C., Collins, G. P., Schuh, A., Medd, P., Clark, A., Ward, J., Chaganti, S., Malladi, R., Parker, A., Craddock, C., Danby, R. & Rocha, V. (2019). Impact of graft-versus-lymphoma effect on outcomes after reduced intensity conditioned-alemtuzumab allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with mature lymphoid malignancies. *British Journal of Haematology*, 184 (4), 547–557. doi:10.1111/bjh.15685

Brüggemann, M., Winter, G., Waldmann, H. & Neuberger, M. S. (1989). The immunogenicity of chimeric antibodies. *Journal of Experimental Medicine*, 170 (6), 2153–2157. The Rockefeller University Press. doi:10.1084/jem.170.6.2153

Byers, V., Henslee, P., Kernan, N., Blazar, B., Gingrich, R., Phillips, G., LeMaistre, C., Gilliland, G., Antin, J. & Martin, P. (1990). Use of anti-pan T-lymphocyte ricin A chain immunotoxin in steroid resistant graft versus host disease. *Blood*, 75, 1426–32. doi:10.1182/blood.V75.7.1426.bloodjournal7571426

Cahn, J.-Y., Klein, J. P., Lee, S. J., Milpied, N., Blaise, D., Antin, J. H., Leblond, V., Ifrah, N., Jouet, J.-P., Loberiza, F., Ringden, O., Barrett, A. J., Horowitz, M. M. & Socié, G. (2005). Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood*, 106 (4), 1495–1500. doi:10.1182/blood-2004-11-4557

Carella, A. M., Beltrami, G., Scalzulli, P. R., Carella, A. M. & Corsetti, M. T. (2004). Alemtuzumab can successfully treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGVHD). *Bone Marrow Transplantation*, 33 (1), 131–132. doi:10.1038/sj.bmt.1704322

Carpenter, P. A., Lowder, J., Johnston, L., Frangoul, H., Khoury, H., Parker, P., Jerome, K. R., McCune, J. S., Storer, B., Martin, P., Appelbaum, F., Abonour, R., Westervelt, P. & Anasetti, C. (2005). A Phase II Multicenter Study of Visilizumab, Humanized Anti-CD3 Antibody, to Treat Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 11 (6), 465–471. doi:10.1016/j.bbmt.2005.03.002

Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M. & Kröger, N. (Hrsg.). (2019). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-030-02278-5

Castilla-Llorente, C., Martin, P. J., McDonald, G. B., Storer, B. E., Appelbaum, F. R., Deeg, H. J., Mielcarek, M., Shulman, H., Storb, R. & Nash, R. A. (2014). Prognostic factors and outcomes of severe gastrointestinal graft-vs.-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 49 (7), 966–971. doi:10.1038/bmt.2014.69

Chakrabarti, S., MacDonald, D., Hale, G., Holder, K., Turner, V., Czarnecka, H., Thompson, J., Fegan, C., Waldmann, H. & Milligan, D. W. (2003). T-cell depletion with Campath-1H 'in the bag'

for matched related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation is associated with reduced graft-versus-host disease, rapid immune constitution and improved survival. *British Journal of Haematology*, 121 (1), 109–118. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04228.x

Chakraverty, R., Orti, G., Roughton, M., Shen, J., Fielding, A., Kottaridis, P., Milligan, D., Collin, M., Crawley, C., Johnson, P., Clark, A., Parker, A., Bloor, A., Pettengell, R., Snowden, J., Pettitt, A., Clark, R., Hale, G., Peggs, K., Thomson, K., Morris, E. & Mackinnon, S. (2010). Impact of in vivo alemtuzumab dose before reduced intensity conditioning and HLA-identical sibling stem cell transplantation: pharmacokinetics, GVHD, and immune reconstitution. *Blood*, 116 (16), 3080–3088. American Society of Hematology. doi:10.1182/blood-2010-05-286856

Chen, A. I., McMillan, A., Negrin, R. S., Horning, S. J. & Laport, G. G. (2008). Long-Term Results Of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation For Peripheral T Cell Lymphoma: The Stanford Experience. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 14 (7), 741–747. doi:10.1016/j.bbmt.2008.04.004

Coles, A. J., Wing, M., Smith, S., Coraddu, F., Greer, S., Taylor, C., Weetman, A., Hale, G., Chatterjee, V. K., Waldmann, H. & Compston, A. (1999). Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 354 (9191), 1691–1695. doi:10.1016/S0140-6736(99)02429-0

Collins, R. H., Shpilberg, O., Drobyski, W. R., Porter, D. L., Giralt, S., Champlin, R., Goodman, S. A., Wolff, S. N., Hu, W., Verfaillie, C., List, A., Dalton, W., Ognoskie, N., Chetrit, A., Antin, J. H. & Nemunaitis, J. (1997). Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 15 (2), 433–444. doi:10.1200/JCO.1997.15.2.433

Cook, G., Smith, G. M., Kirkland, K., Lee, J., Pearce, R., Thomson, K., Morris, E., Orchard, K., Rule, S., Russell, N., Craddock, C. & Marks, D. I. (2010). 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16 (10), 1419–1427. doi:10.1016/j.bbmt.2010.04.006

Cornelissen, J. J., Gratwohl, A., Schlenk, R. F., Sierra, J., Bornhäuser, M., Juliusson, G., Råcil, Z., Rowe, J. M., Russell, N., Mohty, M., Löwenberg, B., Socié, G., Niederwieser, D. & Ossenkoppela, G. J. (2012). The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9 (10), 579–590. doi:10.1038/nrclinonc.2012.150

Couriel, D. R., Hosing, C., Saliba, R., Shpall, E. J., Anderlini, P., Rhodes, B., Smith, V., Khouri, I., Giralt, S., de Lima, M., Hsu, Y., Ghosh, S., Neumann, J., Andersson, B., Qazilbash, M., Hymes, S., Kim, S., Champlin, R. & Donato, M. (2006). Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood*, 107 (8), 3074–3080. doi:10.1182/blood-2005-09-3907

Czajczynska, A., Günther, A., Repp, R., Humpe, A., Schub, N., Raff, T., Nickelsen, M., Schrauder, A., Schrappe, M., Kneba, M. & Gramatzki, M. (2013). Allogeneic Stem Cell Transplantation with BEAM and Alemtuzumab Conditioning Immediately after Remission Induction Has Curative Potential in Advanced T-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 19 (11), 1632–1637. doi:10.1016/j.bbmt.2013.07.003

Danylesko, I., Bukauskas, A., Paulson, M., Peceliunas, V., D.y, T. G.-D., Shimoni, A., Shouval,

R., Griskevicius, L., Floisand, Y. & Nagler, A. (2019). Anti- α 4 β 7 integrin monoclonal antibody (vedolizumab) for the treatment of steroid-resistant severe intestinal acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*, 54 (7), 987–993. doi:10.1038/s41409-018-0364-5

Dearden, C. E., Matutes, E., Cazin, B., Tjønnfjord, G. E., Parreira, A., Nomdedeu, B., Leoni, P., Clark, F. J., Radia, D., Rassam, S. M. B., Roques, T., Ketterer, N., Brito-Babapulle, V., Dyer, M. J. S. & Catovsky, D. (2001). High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood*, 98 (6), 1721–1726. doi:10.1182/blood.V98.6.1721

Deeg, H. J. (2007). How I treat refractory acute GVHD. *Blood*, 109 (10), 4119–4126. doi:10.1182/blood-2006-12-041889

Deeg, H. J., Blazar, B. R., Bolwell, B. J., Long, G. D., Schuening, F., Cunningham, J., Rifkin, R. M., Abhyankar, S., Briggs, A. D., Burt, R., Lipani, J., Roskos, L. K., White, J. M., Havrilla, N., Schwab, G. & Heslop, H. E. (2001). Treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease with anti-CD147 monoclonal antibody ABX-CBL. *Blood*, 98 (7), 2052–2058. doi:10.1182/blood.V98.7.2052

Dickinson, A. M., Norden, J., Li, S., Hromadnikova, I., Schmid, C., Schmetzer, H. & Jochem-Kolb, H. (2017). Graft-versus-Leukemia Effect Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukemia. *Frontiers in Immunology*, 8, 496. doi:10.3389/fimmu.2017.00496

Dickinson, A. M., Wang, X.-N., Sviland, L., Vyth-Dreese, F. A., Jackson, G. H., Schumacher, T. N. M., Haanen, J. B. A. G., Mutis, T. & Goulmy, E. (2002). In situ dissection of the graft-versus-host activities of cytotoxic T cells specific for minor histocompatibility antigens. *Nature Medicine*, 8 (4), 410–414. doi:10.1038/nm0402-410

Dignan, F. L., Greenblatt, D., Cox, M., Cavenagh, J., Oakervee, H., Apperley, J. F., Fielding, A. K., Pagliuca, A., Mufti, G., Raj, K., Marks, D. I., Amrolia, P., Peniket, A., Medd, P., Potter, M. N., Shaw, B. E. & Scarisbrick, J. J. (2012). Efficacy of bimonthly extracorporeal photopheresis in refractory chronic mucocutaneous GVHD. *Bone Marrow Transplantation*, 47 (6), 824–830. doi:10.1038/bmt.2011.186

Doney, K. C., Weiden, P. L., Storb, R. & Thomas, E. D. (1981). Treatment of graft-versus-host disease in human allogeneic marrow graft recipients: a randomized trial comparing antithymocyte globulin and corticosteroids. *American Journal of Hematology*, 11 (1), 1–8. doi:10.1002/ajh.2830110102

D'Souza, A., Fretham, C., Lee, S. J., Arora, M., Brunner, J., Chhabra, S., Devine, S., Eapen, M., Hamadani, M., Hari, P., Pasquini, M. C., Perez, W., Phelan, R. A., Riches, M. L., Rizzo, J. D., Saber, W., Shaw, B. E., Spellman, S. R., Steinert, P., Weisdorf, D. J. & Horowitz, M. M. (2020). Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 26 (8), e177–e182. doi:10.1016/j.bbmt.2020.04.013

Dugan, M. J., DeFor, T. E., Steinbuch, M., Filipovich, A. H. & Weisdorf, D. J. (1997). ATG plus corticosteroid therapy for acute graft-versus-host disease: predictors of response and survival. *Annals of Hematology*, 75 (1), 41–46. doi:10.1007/s002770050310

Dumont, F. J. (2001). Alemtuzumab (Millennium/ILEX). *Current Opinion in Investigational Drugs (London, England: 2000)*, 2 (1), 139–160.

Dyer, M. J., Hale, G., Hayhoe, F. G. & Waldmann, H. (1989). Effects of CAMPATH-1 antibodies in vivo in patients with lymphoid malignancies: influence of antibody isotype. *Blood*, 73 (6), 1431–1439. doi:10.1182/blood.V73.6.1431.bloodjournal7361431

Enblad, G., Hagberg, H., Erlanson, M., Lundin, J., MacDonald, A. P., Repp, R., Schetelig, J., Seipelt, G. & Osterborg, A. (2004). A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood*, 103 (8), 2920–2924. doi:10.1182/blood-2003-10-3389

Falkenburg, J. H. F. & Jedema, I. (2017). Graft versus tumor effects and why people relapse. *ASH Education Program Book*, 2017 (1), 693–698. doi:10.1182/asheducation-2017.1.693

Ferrara, J. L. M., Harris, A. C., Greenson, J. K., Braun, T. M., Holler, E., Teshima, T., Levine, J. E., Choi, S. W. J., Huber, E., Landfried, K., Akashi, K., Vander Lugt, M., Reddy, P., Chin, A., Zhang, Q., Hanash, S. & Paczesny, S. (2011). Regenerating islet-derived 3-alpha is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*, 118 (25), 6702–6708. doi:10.1182/blood-2011-08-375006

Ferrara, J. L. M., Levine, J. E., Reddy, P. & Holler, E. (2009). Graft-versus-Host Disease. *Lancet*, 373 (9674), 1550–1561. doi:10.1016/S0140-6736(09)60237-3

Filipovich, A. H., Weisdorf, D., Pavletic, S., Socie, G., Wingard, J. R., Lee, S. J., Martin, P., Chien, J., Przepiorka, D., Couriel, D., Cowen, E. W., Dinndorf, P., Farrell, A., Hartzman, R., Henslee-Downey, J., Jacobsohn, D., McDonald, G., Mittleman, B., Rizzo, J. D., Robinson, M., Schubert, M., Schultz, K., Shulman, H., Turner, M., Vogelsang, G. & Flowers, M. E. D. (2005). National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 11 (12), 945–956. doi:10.1016/j.bbmt.2005.09.004

Fliedner, M.-T. (1961). Hämatologische Untersuchungen bei einem Strahlenunfall im mittleren Letalbereich. *ResearchGate*. doi:http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-96027-7_139

Fløisand, Y., Lazarevic, V. L., Maertens, J., Mattsson, J., Shah, N. N., Zachée, P., Taylor, A., Akbari, M., Quadri, S., Parfionovas, A. & Chen, Y.-B. (2019). Safety and Effectiveness of Vedolizumab in Patients with Steroid-Refractory Gastrointestinal Acute Graft-versus-Host Disease: A Retrospective Record Review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25 (4), 720–727. doi:10.1016/j.bbmt.2018.11.013

Ghimire, S., Weber, D., Mavin, E., Wang, X. nong, Dickinson, A. M. & Holler, E. (2017). Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications. *Frontiers in Immunology*, 8. doi:10.3389/fimmu.2017.00079

Gilleece, M. H. & Dexter, T. M. (1993). Effect of Campath-1H antibody on human hematopoietic progenitors in vitro. *Blood*, 82 (3), 807–812. doi:10.1182/blood.V82.3.807.807

Giralt, S., Estey, E., Albitar, M., Besien, K. van, Rondón, G., Anderlini, P., O'Brien, S., Khouri, I., Gajewski, J., Mehra, R., Claxton, D., Andersson, B., Beran, M., Przepiorka, D., Koller, C., Kornblau, S., Körbling, M., Keating, M., Kantarjian, H. & Champlin, R. (1997). Engraftment of Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cells With Purine Analog-Containing Chemotherapy: Harnessing Graft-Versus-Leukemia Without Myeloablative Therapy. *Blood*, 89 (12), 4531–4536.

Gómez-Almaguer, D., Ruiz-Argüelles, G. J., del Carmen Tarín-Arzaga, L., González-Llano, O.,

Gutiérrez-Aguirre, H., Cantú-Rodríguez, O., Jaime-Pérez, J., Carrasco-Yalán, A. & Giralt, S. (2008). Alemtuzumab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 14 (1), 10–15. doi:10.1016/j.bbmt.2007.08.052

Goulmy, E., Schipper, R., Pool, J., Blokland, E., Falkenburg, F., Vossen, J., Gratwohl, A., Vogelsang, G. B., van Houwelingen, H. C. & van Rood, J. J. (1996). Mismatches of Minor Histocompatibility Antigens between HLA-Identical Donors and Recipients and the Development of Graft-Versus-Host Disease after Bone Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 334 (5), 281–285. doi:10.1056/NEJM199602013340501

Gratwohl, A., Brand, R., Apperley, J., Biezen, A. v., Bandini, G., Devergie, A., Schattenberg, A., Frassoni, F., Guglielmi, C., Iacobelli, S., Michallet, M., Kolb, H.-J., Ruutu, T., Niederwieser, D. & Transplantation (CLWP-EBMT), for the C. L. W. P. of the E. G. for B. and M. (2002). Graft-versus-host disease and outcome in HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 100 (12), 3877–3886. American Society of Hematology. doi:10.1182/blood.V100.12.3877

Gratwohl, A., Pasquini, M. C., Aljurf, M., Atsuta, Y., Baldomero, H., Foeken, L., Gratwohl, M., Bouzas, L. F., Confer, D., Frauendorfer, K., Gluckman, E., Greinix, H., Horowitz, M., Iida, M., Lipton, J., Madrigal, A., Mohty, M., Noel, L., Novitzky, N., Nunez, J., Oudshoorn, M., Passweg, J., van Rood, J., Szer, J., Blume, K., Appelbaum, F. R., Kodera, Y., Niederwieser, D. & Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). (2015). One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *The Lancet. Haematology*, 2 (3), e91-100. doi:10.1016/S2352-3026(15)00028-9

Green, K., Pearce, K., Sellar, R. S., Jardine, L., Nicolson, P. L., Nagra, S., Bigley, V., Jackson, G., Dickinson, A. M., Thomson, K., Mackinnon, S., Craddock, C., Peggs, K. S. & Collin, M. (2017). Comparison of graft versus host disease with three different alemtuzumab schedules in unrelated donor fludarabine and melphalan allografts. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 23 (5), 805–812. doi:10.1016/j.bbmt.2017.02.007

Greinix, H. T., Knobler, R. M., Worel, N., Schneider, B., Schneeberger, A., Hoecker, P., Mitterbauer, M., Rabitsch, W., Schulenburg, A. & Kalhs, P. (2006). The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica*, 91 (3), 405–408. Haematologica.

Greinix, H. T., Volc-Platzer, B., Kalhs, P., Fischer, G., Rosenmayr, A., Keil, F., Hönigsmann, H. & Knobler, R. M. (2000). Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood*, 96 (7), 2426–2431.

Gyurkocza, B. & Sandmaier, B. M. (2014). Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*, 124 (3), 344–353. doi:10.1182/blood-2014-02-514778

Hale, G., Bright, S., Chumbley, G., Hoang, T., Metcalf, D., Munro, A. J. & Waldmann, H. (1983). Removal of T cells from bone marrow for transplantation: a monoclonal antilymphocyte antibody that fixes human complement. *Blood*, 62 (4), 873–882.

Hale, G., Clark, M. R., Marcus, R., Winter, G., Dyer, M. J. S., Phillips, J. M., Riechmann, L. & Waldmann, H. (1988). REMISSION INDUCTION IN NON-HODGKIN LYMPHOMA WITH RESHAPED HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY CAMPATH-1H (Originally published as

Volume 2, Issue 8625). *The Lancet*, 332 (8625), 1394–1399. doi:10.1016/S0140-6736(88)90588-0

Hale, G., Cobbold, S. P., Waldmann, H., Easter, G., Matejtschuk, P. & Coombs, R. R. (1987). Isolation of low-frequency class-switch variants from rat hybrid myelomas. *Journal of Immunological Methods*, 103 (1), 59–67. doi:10.1016/0022-1759(87)90242-0

Hale, G., Jacobs, P., Wood, L., Fibbe, W. E., Barge, R., Novitzky, N., Toit, C., Abrahams, L., Thomas, V., Bunjes, D., Duncker, C., Wiesneth, M., Selleslag, D., Hidajat, M., Starobinski, M., Bird, P. & Waldmann, H. (2000). CD52 antibodies for prevention of graft-versus-host disease and graft rejection following transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplantation*, 26 (1), 69–76. Nature Publishing Group. doi:10.1038/sj.bmt.1702477

Hale, G. & Waldmann, H. (1994). Control of graft-versus-host disease and graft rejection by T cell depletion of donor and recipient with Campath-1 antibodies. Results of matched sibling transplants for malignant diseases. *Bone Marrow Transplantation*, 13 (5), 597–611.

Harris, A. C., Young, R., Devine, S., Hogan, W. J., Ayuk, F., Bunworasate, U., Chanswangphuwan, C., Efebera, Y. A., Holler, E., Litzow, M., Ordemann, R., Qayed, M., Renteria, A. S., Reshef, R., Wölfl, M., Chen, Y.-B., Goldstein, S., Jagasia, M., Locatelli, F., Mielke, S., Porter, D., Schechter, T., Shekhovtsova, Z., Ferrara, J. L. M. & Levine, J. E. (2016). International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22 (1), 4–10. doi:10.1016/j.bbmt.2015.09.001

Herbein, G. & Nehme, Z. (2020). Tumor Control by Cytomegalovirus: A Door Open for Oncolytic Virotherapy? *Molecular Therapy Oncolytics*, 17, 1–8. doi:10.1016/j.omto.2020.03.004

Hillmen, P., Skotnicki, A. B., Robak, T., Jaksic, B., Dmoszynska, A., Wu, J., Sirard, C. & Mayer, J. (2007). Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25 (35), 5616–5623. doi:10.1200/JCO.2007.12.9098

Ho, V. T., Zahrieh, D., Hochberg, E., Micale, E., Levin, J., Reynolds, C., Steckel, S., Cutler, C., Fisher, D. C., Lee, S. J., Alyea, E. P., Ritz, J., Soiffer, R. J. & Antin, J. H. (2004). Safety and efficacy of denileukin diftitox in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 104 (4), 1224–1226. doi:10.1182/blood-2004-01-0028

Hoda, D., Pidala, J., Salgado-Vila, N., Kim, J., Perkins, J., Bookout, R., Field, T., Perez, L., Ayala, E., Ochoa-Bayona, J. L., Raychaudhuri, J., Alsina, M., Greene, J., Janssen, W., Fernandez, H. F., Anasetti, C. & Kharfan-Dabaja, M. A. (2010). Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*, 45 (8), 1347–1351. doi:10.1038/bmt.2009.343

Hopfinger, G., Busch, R., Barbara, E., Paula, C., Gabriele, K., Gunther, F.-R., Anna-Maria, F., Stephan, S. & Michael, H. (2007). TPLL-1 Protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG) - A Prospective Phase II Trial of Fludarabine Phosphate, Mitoxantrone and Cyclophosphamide (FMC) Followed by Alemtuzumab Consolidation in T-PLL. *Blood*, 110 (11), 2039–2039. American Society of Hematology. doi:10.1182/blood.V110.11.2039.2039

Horowitz, M. M., Gale, R. P., Sondel, P. M., Goldman, J. M., Kersey, J., Kolb, H. J., Rimm, A. A.,

Ringdén, O., Rozman, C. & Speck, B. (1990). Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*, 75 (3), 555–562.

Hu, Y., Turner, M. J., Shields, J., Gale, M. S., Hutto, E., Roberts, B. L., Siders, W. M. & Kaplan, J. M. (2009). Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology*, 128 (2), 260–270. doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03115.x

Ishiwata, K., Nishida, A., Ota, H., Ikebe, T., Tsuji, M., Yamamoto, H., Asano-Mori, Y., Uchida, N., Izutsu, K. & Taniguchi, S. (2011). Infliximab Treatment for Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease After Reduced-Intensity Cord Blood Transplantation in Adults. *Blood*, 118 (21), 4553–4553. doi:10.1182/blood.V118.21.4553.4553

Ito, Y., Miyamoto, T., Kamimura, T., Takase, K., Henzan, H., Sugio, Y., Kato, K., Ohno, Y., Eto, T., Teshima, T. & Akashi, K. (2013). Clinical outcomes of allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory follicular lymphoma: a retrospective analysis by the Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group. *International Journal of Hematology*, 98 (4), 463–471. doi:10.1007/s12185-013-1430-9

Jacobs, P., Wood, L., Fullard, L., Waldmann, H. & Hale, G. (1994). T cell depletion by exposure to Campath-1G in vitro prevents graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*, 13 (6), 763–769.

Jagasia, M., Ali, H., Schroeder, M. A., Shah, N. N., Chen, Y.-B., Dawkins, F., Arbuschites, M., Tian, C. & Perales, M.-A. (2019). Ruxolitinib in Combination with Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Vs-Host Disease: Results from the Phase 2 REACH1 Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25 (3), S52. doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.130

Jagasia, M., Arora, M., Flowers, M. E. D., Chao, N. J., McCarthy, P. L., Cutler, C. S., Urbano-Ispizua, A., Pavletic, S. Z., Haagenson, M. D., Zhang, M.-J., Antin, J. H., Bolwell, B. J., Bredeson, C., Cahn, J.-Y., Cairo, M., Gale, R. P., Gupta, V., Lee, S. J., Litzow, M., Weisdorf, D. J., Horowitz, M. M. & Hahn, T. (2012). Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 119 (1), 296–307. doi:10.1182/blood-2011-06-364265

Jagasia, M. H., Greinix, H. T., Arora, M., Williams, K. M., Wolff, D., Cowen, E. W., Palmer, J., Weisdorf, D., Treister, N. S., Cheng, G.-S., Kerr, H., Stratton, P., Duarte, R. F., McDonald, G. B., Inamoto, Y., Vigorito, A., Arai, S., Datiles, M. B., Jacobsohn, D., Heller, T., Kitko, C. L., Mitchell, S. A., Martin, P. J., Shulman, H., Wu, R. S., Cutler, C. S., Vogelsang, G. B., Lee, S. J., Pavletic, S. Z. & Flowers, M. E. D. (2015). National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 21 (3), 389-401.e1. doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.001

Jagasia, M., Zeiser, R., Arbuschites, M., Delaite, P., Gadbaw, B. & Bubnoff, N. von. (2018). Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. *Immunotherapy*, 10 (5), 391–402. doi:10.2217/imt-2017-0156

Jamani, K., Russell, J. A., Daly, A., Stewart, D., Savoie, L., Duggan, P. & Storek, J. (2013). Prognosis of grade 3–4 acute GVHD continues to be dismal. *Bone Marrow Transplantation*, 48 (10), 1359–1361. doi:10.1038/bmt.2013.59

Juliusson, G., Antunovic, P., Derolf, Å., Lehmann, S., Möllgård, L., Stockelberg, D., Tidefelt, U.,

Wahlin, A. & Höglund, M. (2009). Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*, 113 (18), 4179–4187. doi:10.1182/blood-2008-07-172007

Kato, M., Kurata, M., Kanda, J., Kato, Koji, Tomizawa, D., Kudo, K., Yoshida, N., Watanabe, K., Shimada, H., Inagaki, J., Koh, K., Goto, H., Kato, Keisuke, Cho, Y., Yuza, Y., Ogawa, A., Okada, K., Inoue, M., Hashii, Y. & Atsuta, Y. (2018). Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 54. doi:10.1038/s41409-018-0221-6

Keating, M. J., Flinn, I., Jain, V., Binet, J.-L., Hillmen, P., Byrd, J., Albitar, M., Brettman, L., Santabarbara, P., Wacker, B. & Rai, K. R. (2002). Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*, 99 (10), 3554–3561. doi:10.1182/blood.v99.10.3554

Kennedy, G. A., Butler, J., Western, R., Morton, J., Durrant, S. & Hill, G. R. (2006). Combination antithymocyte globulin and soluble TNF α inhibitor (etanercept) +/- mycophenolate mofetil for treatment of steroid refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*, 37 (12), 1143–1147. doi:10.1038/sj.bmt.1705380

Kennedy, M. S., Deeg, H. J., Storb, R., Doney, K., Sullivan, K. M., Witherspoon, R. P., Appelbaum, F. R., Stewart, P., Sanders, J. & Buckner, C. D. (1985). Treatment of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. Randomized study comparing corticosteroids and cyclosporine. *The American Journal of Medicine*, 78 (6 Pt 1), 978–983. doi:10.1016/0002-9343(85)90221-9

Kernan, N. A., Collins, N. H., Juliano, L., Cartagena, T., Dupont, B. & O'Reilly, R. J. (1986). Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-v-host disease. *Blood*, 68 (3), 770–773.

Köhler, G. & Milstein, C. (2005). Pillars Article: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 1975, 256 (5517): 495–497. *The Journal of Immunology*, 174 (5), 2453–2455.

Koldehoff, M., Ross, S. R., Dührsen, U., Beelen, D. W. & Elmaagacli, A. H. (2017). Early CMV-replication after allogeneic stem cell transplantation is associated with a reduced relapse risk in lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, 58 (4), 822–833. doi:10.1080/10428194.2016.1217524

Koning, J. D., Bekkum, D. W. V., Dicke, K. A., Dooren, L. J., Rood, J. J. V. & Rádl, J. (1969). TRANSPLANTATION OF BONE-MARROW CELLS AND FETAL THYMUS IN AN INFANT WITH LYMPHOPENIC IMMUNOLOGICAL DEFICIENCY. *The Lancet*, 293 (7608), 1223–1227. doi:10.1016/S0140-6736(69)92112-6

Kottaridis, P. D., Milligan, D. W., Chopra, R., Chakraverty, R. K., Chakrabarti, S., Robinson, S., Peggs, K., Verfuerth, S., Pettengell, R., Marsh, J. C. W., Schey, S., Mahendra, P., Morgan, G. J., Hale, G., Waldmann, H., Goldstone, A. H. & Mackinnon, S. (2000). In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation, 96 (7), 8.

Kroeger, N., Iacobelli, S., Koster, L., Niederwieser, D., Platzbecker, U., Huebel, K., Scheid, C., Weber, T., Stelljes, M., Afanasiev, B., Heim, D., Deliliers, G. L., Onida, F., Dreger, P., Pini, M., Guidi, S., Volin, L., Guenther, A., Bethge, W., Poire, X., Kobbe, G., Os, M. van, Yakoub-Agha, I. & Robin, M. (2018). Reduced Intensity Vs. Myeloablative Conditioning Followed By Allogeneic

Stem Cell Transplantation for Patients with Myelodysplastic Syndrome: Long Term Follow-up of a Prospective Randomized EBMT Phase III Study (RICMAC-Trial). *Blood*, 132 (Suppl 1), 1019–1019. doi:10.1182/blood-2018-99-113340

Le Blanc, K., Rasmusson, I., Sundberg, B., Götherström, C., Hassan, M., Uzunel, M. & Ringdén, O. (2004). Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet (London, England)*, 363 (9419), 1439–1441. doi:10.1016/S0140-6736(04)16104-7

Lee, S. J. & Flowers, M. E. D. (2008). Recognizing and Managing Chronic Graft-Versus-Host Disease. *ASH Education Program Book*, 2008 (1), 134–141. doi:10.1182/asheducation-2008.1.134

Lee, S. J., Kim, H. T., Ho, V. T., Cutler, C., Alyea, E. P., Soiffer, R. J. & Antin, J. H. (2006). Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*, 38 (4), 305–310. Nature Publishing Group. doi:10.1038/sj.bmt.1705434

Li, Z., Richards, S., Surks, H. K., Jacobs, A. & Panzara, M. A. (2018). Clinical pharmacology of alemtuzumab, an anti-CD52 immunomodulator, in multiple sclerosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 194 (3), 295–314. doi:10.1111/cei.13208

de Lima, M., Porter, D. L., Battiwalla, M., Bishop, M. R., Giralt, S. A., Hardy, N. M., Kröger, N., Wayne, A. S. & Schmid, C. (2014). Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: part III. Prevention and treatment of relapse after allogeneic transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 20 (1), 4–13. doi:10.1016/j.bbmt.2013.08.012

Lischka, P., Hewlett, G., Wunberg, T., Baumeister, J., Paulsen, D., Goldner, T., Ruebsamen-Schaeff, H. & Zimmermann, H. (2010). In Vitro and In Vivo Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound AIC246. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54 (3), 1290–1297. doi:10.1128/AAC.01596-09

Lockwood, C. M., Thiru, S., Stewart, S., Hale, G., Isaacs, J., Wraight, P., Elliott, J. & Waldmann, H. (1996). Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanized monoclonal antibodies. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 89 (12), 903–912. doi:10.1093/qjmed/89.12.903

Lundin, J., Hagberg, H., Repp, R., Cavallin-Ståhl, E., Fredén, S., Juliusson, G., Rosenblad, E., Tjønnfjord, G., Wiklund, T. & Österborg, A. (2003). Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood*, 101 (11), 4267–4272. doi:10.1182/blood-2002-09-2802

MacMillan, M. L., Couriel, D., Weisdorf, D. J., Schwab, G., Havrilla, N., Fleming, T. R., Huang, S., Roskos, L., Slavin, S., Shadduck, R. K., DiPersio, J., Territo, M., Pavletic, S., Linker, C., Heslop, H. E., Joachim Deeg, H. & Blazar, B. R. (2007). A phase 2/3 multicenter randomized clinical trial of ABX-CBL versus ATG as secondary therapy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood*, 109 (6), 2657–2662. doi:10.1182/blood-2006-08-013995

MacMillan, M. L., Weisdorf, D. J., Davies, S. M., DeFor, T. E., Burns, L. J., Ramsay, N. K. C., Wagner, J. E. & Blazar, B. R. (2002 a). Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 8 (1), 1–6. doi:10.1016/S1083-4514(01)80001-2

Transplantation, 8 (1), 40–46. doi:10.1053/bbmt.2002.v8.pm11858189

MacMillan, M. L., Weisdorf, D. J., Wagner, J. E., DeFor, T. E., Burns, L. J., Ramsay, N. K. C., Davies, S. M. & Blazar, B. R. (2002 b). Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: Comparison of grading systems. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 8 (7), 387–394. doi:10.1053/bbmt.2002.v8.pm12171485

Marmont, A. M., Horowitz, M. M., Gale, R. P., Sobocinski, K., Ash, R. C., van Bekkum, D. W., Champlin, R. E., Dicke, K. A., Goldman, J. M. & Good, R. A. (1991). T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood*, 78 (8), 2120–2130.

Martin, P. J., Schoch, G., Fisher, L., Byers, V., Anasetti, C., Appelbaum, F. R., Beatty, P. G., Doney, K., McDonald, G. B. & Sanders, J. E. (1990). A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood*, 76 (8), 1464–1472.

Martin, P. J., Schoch, G., Fisher, L., Byers, V., Appelbaum, F. R., McDonald, G. B., Storb, R. & Hansen, J. A. (1991). A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood*, 77 (8), 1821–1828.

Martínez, C., Solano, C., Ferrá, C., Sampol, A., Valcárcel, D., Pérez-Simón, J. A. & Spanish Group for Stem Cell Transplantation (Grupo Español de Trasplante Hemopoyético y Terapia Celular). (2009). Alemtuzumab as treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: results of a phase II study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 15 (5), 639–642. doi:10.1016/j.bbmt.2009.01.014

Marty, F. M., Ljungman, P., Chemaly, R. F., Maertens, J., Dadwal, S. S., Duarte, R. F., Haider, S., Ullmann, A. J., Katayama, Y., Brown, J., Mullane, K. M., Boeckh, M., Blumberg, E. A., Einsele, H., Snydman, D. R., Kanda, Y., DiNubile, M. J., Teal, V. L., Wan, H., Murata, Y., Kartsonis, N. A., Leavitt, R. Y. & Badshah, C. (2017). Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 377 (25), 2433–2444. Massachusetts Medical Society. doi:10.1056/NEJMoa1706640

Mathieson, P. W., Cobbold, S. P., Hale, G., Clark, M. R., Oliveira, D. B., Lockwood, C. M. & Waldmann, H. (1990). Monoclonal-antibody therapy in systemic vasculitis. *The New England Journal of Medicine*, 323 (4), 250–254. doi:10.1056/NEJM199007263230407

McClune, B. L., Weisdorf, D. J., Pedersen, T. L., Tunes da Silva, G., Tallman, M. S., Sierra, J., DiPersio, J., Keating, A., Gale, R. P., George, B., Gupta, V., Hahn, T., Isola, L., Jagasia, M., Lazarus, H., Marks, D., Maziarz, R., Waller, E. K., Bredeson, C. & Giralt, S. (2010). Effect of Age on Outcome of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission or With Myelodysplastic Syndrome. *Journal of Clinical Oncology*, 28 (11), 1878–1887. doi:10.1200/JCO.2009.25.4821

McDonald, G. B. (2010). Hepatobiliary Complications of Hematopoietic Cell Transplantation, 40 Years On. *Hepatology*, 51 (4), 1450–1460. doi:10.1002/hep.23533

McSweeney, P. A., Niederwieser, D., Shizuru, J. A., Sandmaier, B. M., Molina, A. J., Maloney, D. G., Chauncey, T. R., Gooley, T. A., Hegenbart, U., Nash, R. A., Radich, J., Wagner, J. L., Minor, S., Appelbaum, F. R., Bensinger, W. I., Bryant, E., Flowers, M. E. D., Georges, G. E., Grumet, F. C., Kiem, H.-P., Torok-Storb, B., Yu, C., Blume, K. G. & Storb, R. F. (2001). Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood*, 97 (11), 3390–3400.

doi:10.1182/blood.V97.11.3390

Meij, P., Jedema, I., Hoorn, M. A. W. G. van der, Bongaerts, R., Cox, L., Wafelman, A. R., Marijt, E. W. A., Willemze, R. & Falkenburg, J. H. F. (2012). Generation and administration of HA-1-specific T-cell lines for the treatment of patients with relapsed leukemia after allogeneic stem cell transplantation: a pilot study. *Haematologica*, 97 (8), 1205–1208. doi:10.3324/haematol.2011.053371

Michallet, M., Perrin, M.-C., Belhabri, A., Molina, L., Nicolini, F., Tigaud, J., Sotto, J.-J., Guyotat, D., Fièvre, D. & Archimbaud, E. (1999). Impact of cyclosporine and methylprednisolone dose used for prophylaxis and therapy of graft-versus-host disease on survival and relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 23 (2), 145–150. doi:10.1038/sj.bmt.1701529

Mielcarek, M., Storer, B. E., Boeckh, M., Carpenter, P. A., McDonald, G. B., Deeg, H. J., Nash, R. A., Flowers, M. E. D., Doney, K., Lee, S., Marr, K. A., Furlong, T., Storb, R., Appelbaum, F. R. & Martin, P. J. (2009). Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood*, 113 (13), 2888–2894. doi:10.1182/blood-2008-07-168401

Mohty, M. (2007). Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia*, 21 (7), 1387–1394. Nature Publishing Group. doi:10.1038/sj.leu.2404683

Mohty, M., Malard, F. & Savani, B. N. (2015). High-Dose Total Body Irradiation and Myeloablative Conditioning before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Time to Rethink? *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21 (4), 620–624. doi:10.1016/j.bbmt.2014.09.010

Morris, E. C., Rebello, P., Thomson, K. J., Peggs, K. S., Kyriakou, C., Goldstone, A. H., Mackinnon, S. & Hale, G. (2003). Pharmacokinetics of alemtuzumab used for in vivo and in vitro T-cell depletion in allogeneic transplantations: relevance for early adoptive immunotherapy and infectious complications. *Blood*, 102 (1), 404–406. doi:10.1182/blood-2002-09-2687

Mould, D. R., Baumann, A., Kuhlmann, J., Keating, M. J., Weitman, S., Hillmen, P., Brettman, L. R., Reif, S. & Bonate, P. L. (2007). Population pharmacokinetics–pharmacodynamics of alemtuzumab (Campath®) in patients with chronic lymphocytic leukaemia and its link to treatment response. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 64 (3), 278–291. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02914.x

Müller, C., Mytilineos, J., Ottinger, H., Arnold, R., Bader, P., Beelen, D., Bornhäuser, M., Dreger, P., Eiermann, T., Einsele, H., Faé, I., Fischer, G., Füssel, M., Holler, E., Holzberger, G., Horn, P., Kröger, N., Lindemann, M., Seidl, C., Spriewald, B., Süsal, C., Blasczyk, R. & Finke, J. (2014). Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. *Transfusionsmedizin - Immunhämatologie, Hämotherapie, Immungenetik, Zelltherapie*, 4 (04), 190–196. doi:10.1055/s-0034-1383141

Negrin, R. S. (2015). Graft-versus-host disease versus graft-versus-leukemia. *Hematology*, 2015 (1), 225–230. doi:10.1182/asheducation-2015.1.225

Neumann, T., Schneidewind, L., Thiele, T., Pink, D., Schulze, M., Schmidt, C. & Krüger, W. (2018). No indication of increased infection rates using low-dose alemtuzumab instead of anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prophylaxis before allogeneic stem cell transplantation. *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society*, 20 (1).

doi:10.1111/tid.12822

Nevo, S., Enger, C., Swan, V., Wojno, K. J., Fuller, A. K., Altomonte, V., Braine, H. G., Noga, S. J. & Vogelsang, G. B. (1999). Acute bleeding after allogeneic bone marrow transplantation: association with graft versus host disease and effect on survival. *Transplantation*, 67 (5), 681–689.

Niederwieser, D., Maris, M., Shizuru, J. A., Petersdorf, E., Hegenbart, U., Sandmaier, B. M., Maloney, D. G., Storer, B., Lange, T., Chauncey, T., Deininger, M., Pönisch, W., Anasetti, C., Woolfrey, A., Little, M.-T., Blume, K. G., McSweeney, P. A. & Storb, R. F. (2003). Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood*, 101 (4), 1620–1629. doi:10.1182/blood-2002-05-1340

Nordlander, A., Mattsson, J., Ringdén, O., Leblanc, K., Gustafsson, B., Ljungman, P., Svenberg, P., Svennilson, J. & Remberger, M. (2004). Graft-versus-host disease is associated with a lower relapse incidence after hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 10 (3), 195–203. doi:10.1016/j.bbmt.2003.11.002

Oyekunle, A. A., Kröger, N., Zabelina, T., Ayuk, F., Schieder, H., Renges, H., Fehse, N., Waschke, O., Fehse, B., Kabisch, H. & Zander, A. R. (2006). Allogeneic stem-cell transplantation in patients with refractory acute leukemia: a long-term follow-up. *Bone Marrow Transplantation*, 37 (1), 45–50. Nature Publishing Group. doi:10.1038/sj.bbmt.1705207

Pangalis, G. A., Dimopoulou, M. N., Angelopoulou, M. K., Tsekouras, C., Vassilakopoulos, T. P., Vaiopoulos, G. & Siakantaris, M. P. (2001). Campath-1H (anti-CD52) monoclonal antibody therapy in lymphoproliferative disorders. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 18 (2), 99–107. doi:10.1385/mo:18:2:99

Park, J. H., Lee, H. J., Kim, S. R., Song, G. W., Lee, S. K., Park, S. Y., Kim, K. C., Hwang, S. H. & Park, J. S. (2014). Etanercept for steroid-refractory acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 29 (5), 630–636. doi:10.3904/kjim.2014.29.5.630

Passweg, J. R., Baldomero, H., Bader, P., Bonini, C., Cesaro, S., Dreger, P., Duarte, R. F., Dufour, C., Kuball, J., Farge-Bancel, D., Gennery, A., Kröger, N., Lanza, F., Nagler, A., Sureda, A. & Mohty, M. (2016). Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplantation*, 51 (6), 786–792. doi:10.1038/bmt.2016.20

Penack, O., Marchetti, M., Ruutu, T., Aljurf, M., Bacigalupo, A., Bonifazi, F., Ciceri, F., Cornelissen, J., Malladi, R., Duarte, R. F., Giebel, S., Greinix, H., Holler, E., Lawitschka, A., Mielke, S., Mohty, M., Arat, M., Nagler, A., Passweg, J., Schoemann, H., Socié, G., Solano, C., Vrhovac, R., Zeiser, R., Kröger, N. & Basak, G. W. (2020). Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet Haematology*, 7 (2), e157–e167. Elsevier. doi:10.1016/S2352-3026(19)30256-X

Perfetti, P., Carlier, P., Strada, P., Gualandi, F., Occhini, D., Van Lint, M. T., Ibatici, A., Lamparelli, T., Bruno, B., Raiola, A. M., Dominietto, A., Di Grazia, C., Bregante, S., Zia, S., Ferrari, G. M.,

Stura, P., Pogliani, E. & Bacigalupo, A. (2008). Extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplantation*, 42 (9), 609–617. Nature Publishing Group. doi:10.1038/bmt.2008.221

Petersdorf, E. W., Gooley, T., Malkki, M., Horowitz, M. & International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. (2007). Clinical significance of donor-recipient HLA matching on survival after myeloablative hematopoietic cell transplantation from unrelated donors. *Tissue Antigens*, 69 Suppl 1, 25–30. doi:10.1111/j.1399-0039.2006.759_2.x

Pidala, J. & Anasetti, C. (2010). Glucocorticoid-Refactory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16 (11), 1504–1518. doi:10.1016/j.bbmt.2010.01.007

Pidala, J., Anasetti, C. & Jim, H. (2009). Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 114 (1), 7–19. doi:10.1182/blood-2008-10-182592

Przepiorka, D., Phillips, G. L., Ratanatharathorn, V., Cottler-Fox, M., Sehn, L. H., Antin, J. H., LeBherz, D., Awwad, M., Hope, J. & McClain, J. B. (1998). A Phase II Study of BTI-322, a Monoclonal Anti-CD2 Antibody, for Treatment of Steroid-Resistant Acute Graft-Versus-Host Disease. *Blood*, 92 (11), 4066–4071. doi:10.1182/blood.V92.11.4066.423k27_4066_4071

Rebello, P., Hale, G., Friend, P., Cobbold, S. & Waldmann, H. (1999). ANTI-GLOBULIN RESPONSES TO RAT AND HUMANIZED CAMPATH-1 MONOCLONAL ANTIBODY USED TO TREAT TRANSPLANT REJECTION1. *Transplantation*, 68 (9), 1417–1419.

Resende, C. B., Rezende, B. M., Bernardes, P. T. T., Teixeira, G. M., Teixeira, M. M., Pinho, V. & Bittencourt, H. (2017). Alemtuzumab as graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis strategy in a developing country: lower rate of acute GVHD, increased risk of cytomegalovirus reactivation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas*, 50 (2), e5566. doi:10.1590/1414-431X20165566

Riechmann, L., Clark, M., Waldmann, H. & Winter, G. (1988). Reshaping human antibodies for therapy. *Nature*, 332 (6162), 323–327. doi:10.1038/332323a0

Rubio, M. T., Labopin, M., Blaise, D., Socié, G., Contreras, R. R., Chevallier, P., Sanz, M. A., Vigouroux, S., Huynh, A., Shimon, A., Bulabois, C.-E., Caminos, N., López-Corral, L., Nagler, A. & Mohty, M. (2015). The impact of graft-versus-host disease prophylaxis in reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplant in acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*, 100 (5), 683–689. doi:10.3324/haematol.2014.119339

Ruiz-Argüelles, G. J., Gil-Beristain, J., Magaña, M. & Ruiz-Delgado, G. J. (2008). Alemtuzumab-induced resolution of refractory cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 14 (1), 7–9. doi:10.1016/j.bbmt.2007.09.013

Ruutu, T., Gratwohl, A., de Witte, T., Afanasyev, B., Apperley, J., Bacigalupo, A., Dazzi, F., Dreger, P., Duarte, R., Finke, J., Garderet, L., Greinix, H., Holler, E., Kröger, N., Lawitschka, A., Mohty, M., Nagler, A., Passweg, J., Ringdén, O., Socié, G., Sierra, J., Sureda, A., Wiktor-Jedrzejczak, W., Madrigal, A. & Niederwieser, D. (2014). Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplantation*, 49 (2), 168–173. doi:10.1038/bmt.2013.107

Salisbury, J. R., Rapson, N. T., Codd, J. D., Rogers, M. V. & Nethersell, A. B. (1994). Immunohistochemical analysis of CDw52 antigen expression in non-Hodgkin's lymphomas. *Journal of Clinical Pathology*, 47 (4), 313. doi:10.1136/jcp.47.4.313

Schnitzer, T. J., Yocum, D. E., Michalska, M., Balias, R., Snider, M. E., Hays, A., Thurmond, L. M. & Johnston, J. M. (1997). Subcutaneous administration of CAMPATH-1H: clinical and biological outcomes. *The Journal of Rheumatology*, 24 (6), 1031–1036.

Schnitzler, M., Hasskarl, J., Egger, M., Bertz, H. & Finke, J. (2009). Successful treatment of severe acute intestinal graft-versus-host resistant to systemic and topical steroids with alemtuzumab. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 15 (8), 910–918. doi:10.1016/j.bbmt.2009.04.002

Schoemans, H. M., Lee, S. J., Ferrara, J. L., Wolff, D., Levine, J. E., Schultz, K. R., Shaw, B. E., Flowers, M. E., Ruutu, T., Greinix, H., Holler, E., Basak, G., Duarte, R. F. & Pavletic, S. Z. (2018). EBMT–NIH–CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplantation*, 53 (11), 1401. doi:10.1038/s41409-018-0204-7

Schub, N., Günther, A., Schrauder, A., Claviez, A., Ehrlert, C., Gramatzki, M. & Repp, R. (2011). Therapy of steroid-refractory acute GVHD with CD52 antibody alemtuzumab is effective. *Bone Marrow Transplantation*, 46 (1), 143–147. doi:10.1038/bmt.2010.68

Scott, B. L., Pasquini, M. C., Logan, B. R., Wu, J., Devine, S. M., Porter, D. L., Maziarz, R. T., Warlick, E. D., Fernandez, H. F., Alyea, E. P., Hamadani, M., Bashey, A., Giralt, S., Geller, N. L., Leifer, E., Le-Rademacher, J., Mendizabal, A. M., Horowitz, M. M., Deeg, H. J. & Horwitz, M. E. (2017). Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35 (11), 1154–1161. doi:10.1200/JCO.2016.70.7091

Sengsayadeth, S., Savani, B. N., Blaise, D., Malard, F., Nagler, A. & Mohty, M. (2015). Reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia in complete remission - a review from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica*, 100 (7), 859–869. doi:10.3324/haematol.2015.123331

Shimabukuro-Vornhagen, A., Hallek, M. J., Storb, R. F. & von Bergwelt-Bailedon, M. S. (2009). The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Blood*, 114 (24), 4919–4927. doi:10.1182/blood-2008-10-161638

Shulman, H. M., Sullivan, K. M., Weiden, P. L., McDonald, G. B., Striker, G. E., Sale, G. E., Hackman, R., Tsoi, M.-S., Storb, R. & Donnall Thomas, E. (1980). Chronic graft-versus-host syndrome in man: A long-term clinicopathologic study of 20 seattle patients. *The American Journal of Medicine*, 69 (2), 204–217. doi:10.1016/0002-9343(80)90380-0

Small, T. N., Avigan, D., Dupont, B., Smith, K., Black, P., Heller, G., Polyak, T. & O'Reilly, R. J. (1997). Immune reconstitution following T-cell depleted bone marrow transplantation: effect of age and posttransplant graft rejection prophylaxis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 3 (2), 65–75.

Smith, E. P., Sniecinski, I., Dagus, A. C., Parker, P. M., Snyder, D. S., Stein, A. S., Nademanee, A., O'Donnell, M. R., Molina, A., Schmidt, G. M., Stepan, D. E., Kapoor, N., Niland, J. C. & Forman, S. J. (1998). Extracorporeal photochemotherapy for treatment of drug-resistant graft-vs.-host

disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 4 (1), 27–37. doi:10.1016/s1083-8791(98)90007-6

Socié, G., Stone, J. V., Wingard, J. R., Weisdorf, D., Henslee-Downey, P. J., Bredeson, C., Cahn, J.-Y., Passweg, J. R., Rowlings, P. A., Schouten, H. C., Kolb, H.-J., Bender-Götze, C., Camitta, B. M., Godder, K., Horowitz, M. M., Wayne, A. S. & Klein, J. P. (1999). Long-Term Survival and Late Deaths after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 341 (1), 14–21. Massachusetts Medical Society. doi:10.1056/NEJM199907013410103

Soiffer, R. J., LeRademacher, J., Ho, V., Kan, F., Artz, A., Champlin, R. E., Devine, S., Isola, L., Lazarus, H. M., Marks, D. I., Porter, D. L., Waller, E. K., Horowitz, M. M. & Eapen, M. (2011). Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood*, 117 (25), 6963–6970. American Society of Hematology. doi:10.1182/blood-2011-01-332007

Spoerl, S., Mathew, N. R., Bscheider, M., Schmitt-Graeff, A., Chen, S., Mueller, T., Verbeek, M., Fischer, J., Otten, V., Schmickl, M., Maas-Bauer, K., Finke, J., Peschel, C., Duyster, J., Poeck, H., Zeiser, R. & von Bubnoff, N. (2014). Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood*, 123 (24), 3832–3842. doi:10.1182/blood-2013-12-543736

Srinagesh, H. K., Özbek, U., Kapoor, U., Ayuk, F., Aziz, M., Ben-David, K., Choe, H. K., DeFilipp, Z., Etra, A., Grupp, S. A., Hartwell, M. J., Hexner, E. O., Hogan, W. J., Karol, A. B., Kasikis, S., Kitko, C. L., Kowalyk, S., Lin, J.-Y., Major-Monfried, H., Mielke, S., Merli, P., Morales, G., Ordemann, R., Pulsipher, M. A., Qayed, M., Reddy, P., Reshef, R., Rösler, W., Sandhu, K. S., Schechter, T., Shah, J., Sigel, K., Weber, D., Wölfel, M., Wudhikarn, K., Young, R., Levine, J. E. & Ferrara, J. L. M. (2019). The MAGIC algorithm probability is a validated response biomarker of treatment of acute graft-versus-host disease. *Blood Advances*, 3 (23), 4034–4042. doi:10.1182/bloodadvances.2019000791

Stern, Stern, M., de Wreede, L. C., Brand, R., van Biezen, A., Dreger, P., Mohty, M., de Witte, T. M., Kröger, N. & Ruutu, T. (2014). Sensitivity of hematological malignancies to graft-versus-host effects: an EBMT megafile analysis. *Leukemia*, 28 (11), 2235–2240. doi:10.1038/leu.2014.145

Storb, R., Gyurkocza, B., Storer, B. E., Sorror, M. L., Blume, K., Niederwieser, D., Chauncey, T. R., Pulsipher, M. A., Petersen, F. B., Sahebi, F., Agura, E. D., Hari, P., Bruno, B., McSweeney, P. A., Maris, M. B., Maziarz, R. T., Langston, A. A., Bethge, W., Vindeløv, L., Franke, G.-N., Laport, G. G., Yeager, A. M., Hübel, K., Deeg, H. J., Georges, G. E., Flowers, M. E. D., Martin, P. J., Mielcarek, M., Woolfrey, A. E., Maloney, D. G. & Sandmaier, B. M. (2013). Graft-Versus-Host Disease and Graft-Versus-Tumor Effects After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 31 (12), 1530–1538. doi:10.1200/JCO.2012.45.0247

Sullivan, K. M., Weiden, P. L., Storb, R., Witherspoon, R. P., Fefer, A., Fisher, L., Buckner, C. D., Anasetti, C., Appelbaum, F. R. & Badger, C. (1989). Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia. *Blood*, 73 (6), 1720–1728.

Thomas, E. D., Storb, R., Clift, R. A., Fefer, A., Johnson, F. L., Neiman, P. E., Lerner, K. G., Glucksberg, H. & Buckner, C. D. (1975). Bone-Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 292 (16), 832–843. doi:10.1056/NEJM197504172921605

Van Lint, M. T., Uderzo, C., Locasciulli, A., Majolino, I., Scimé, R., Locatelli, F., Giorgiani, G., Arcese, W., Iori, A. P., Falda, M., Locatelli, F., Bosi, A., Miniero, R., Alessandrino, P., Dini, G.,

Rotoli, B. & Bacigalupo, A. (1998). Early Treatment of Acute Graft-Versus-Host Disease With High- or Low-Dose 6-Methylprednisolone: A Multicenter Randomized Trial From the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood*, 92 (7), 2288–2293. doi:10.1182/blood.V92.7.2288

Vaughn, J., Sorror, M. L., Storer, B. E., Chauncey, T. R., Pulsipher, M. A., Maziarz, R. T., Maris, M. B., Hari, P., Laport, G. G., Franke, G. N., Agura, E. D., Langston, A. A., Rezvani, A., Storb, R., Sandmaier, B. M. & Maloney, D. G. (2015). Long-Term Sustained Disease Control in Patients with Mantle Cell Lymphoma With or Without Active Disease after Treatment with Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Nonmyeloablative Conditioning. *Cancer*, 121 (20), 3709–3716. doi:10.1002/cncr.29498

Vogelsang, G. B., Lee, L. & Bensen-Kennedy, D. M. (2003). Pathogenesis and Treatment of Graft-Versus-Host Disease After Bone Marrow Transplant. *Annual Review of Medicine*, 54 (1), 29–52. doi:10.1146/annurev.med.54.101601.152339

Waldmann, H. & Hale, G. (2005). CAMPATH: from concept to clinic. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360 (1461), 1707–1711. doi:10.1098/rstb.2005.1702

Waldmann, H., Polliak, A., Hale, G., Or, R., Cividalli, G., Weiss, L., Weshler, Z., Samuel, S., Manor, D. & Brautbar, C. (1984). Elimination of graft-versus-host disease by in-vitro depletion of alloreactive lymphocytes with a monoclonal rat anti-human lymphocyte antibody (CAMPATH-1). *Lancet (London, England)*, 2 (8401), 483–486. doi:10.1016/s0140-6736(84)92564-9

Wandroo, F., Auguston, B., Cook, M., Craddock, C. & Mahendra, P. (2004). Successful use of Campath-1H in the treatment of steroid refractory liver GvHD. *Bone Marrow Transplantation*, 34 (3), 285–287. doi:10.1038/sj.bmt.1704573

Weiden, P. L., Flournoy, N., Thomas, E. D., Prentice, R., Fefer, A., Buckner, C. D. & Storb, R. (1979). Antileukemic Effect of Graft-versus-Host Disease in Human Recipients of Allogeneic-Marrow Grafts. *New England Journal of Medicine*, 300 (19), 1068–1073. doi:10.1056/NEJM197905103001902

Weiden, P. L., Sullivan, K. M., Flournoy, N., Storb, R. & Thomas, E. D. (1981). Antileukemic Effect of Chronic Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine*, 304 (25), 1529–1533. Massachusetts Medical Society. doi:10.1056/NEJM198106183042507

Weidmann, E., Hess, G., Chow, K. U., Krause, S. W., Subklewe, M., Kruse, J., Weisel, K. C., Soekler, M., Kim, S.-Z., Napieralski, S., Rech, J., Dreyling, M., Jäger, E. & Mitrou, P. S. (2010). A phase II study of alemtuzumab, fludarabine, cyclophosphamide, and doxorubicin (Campath-FCD) in peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia & Lymphoma*, 51 (3), 447–455. doi:10.3109/10428190903580402

Weisdorf, D. J., Haake, R. J., Blazar, B. R., Miller, W., Mcglave, P. B., Ramsay, N. K. C., Kersey, J. H. & Filipovich, A. H. (1990). Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood*, 75 (4), 1024–1030. doi:10.1182/blood.v75.4.1024.1024

Weisenburger, D. D., Savage, K. J., Harris, N. L., Gascoyne, R. D., Jaffe, E. S., MacLennan, K. A., Rüdiger, T., Pileri, S., Nakamura, S., Nathwani, B., Campo, E., Berger, F., Coiffier, B., Kim, W.-S., Holte, H., Federico, M., Au, W. Y., Tobinai, K., Armitage, J. O., Vose, J. M. & International Peripheral T-cell Lymphoma Project. (2011). Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*, 117 (12),

3402–3408. doi:10.1182/blood-2010-09-310342

Westin, J. R., Saliba, R. M., De Lima, M., Alousi, A., Hosing, C., Qazilbash, M. H., Khouri, I. F., Shpall, E. J., Anderlini, P., Rondon, G., Andersson, B. S., Champlin, R. & Couriel, D. R. (2011). Steroid-Refractory Acute GVHD: Predictors and Outcomes. *Advances in Hematology*, 2011. doi:10.1155/2011/601953

Zeiser, R., von Bubnoff, N., Butler, J., Mohty, M., Niederwieser, D., Or, R., Szer, J., Wagner, E. M., Zuckerman, T., Mahuzier, B., Xu, J., Wilke, C., Gandhi, K. K. & Socié, G. (2020). Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine*, 382 (19), 1800–1810. Massachusetts Medical Society. doi:10.1056/NEJMoa1917635

Zent, C. S., Secreto, C. R., LaPlant, B. R., Bone, N. D., Call, T. G., Shanafelt, T. D., Jelinek, D. F., Tschumper, R. C. & Kay, N. E. (2008). Direct and Complement Dependent Cytotoxicity in CLL Cells from Patients with High Risk Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Treated with Alemtuzumab and Rituximab. *Leukemia research*, 32 (12), 1849–1856. doi:10.1016/j.leukres.2008.05.014

Zinzani, P. L., Corradini, P., Gallamini, A., Grossi, A., Lazzarino, M., Marchetti, M., Martelli, M., Rossi, G. & Vitolo, U. (2012). Overview of alemtuzumab therapy for the treatment of T-cell lymphomas. *Leukemia & Lymphoma*, 53 (5), 789–795. doi:10.3109/10428194.2011.629701

Danksagung

Der berufliche Einstieg in meine ärztliche Laufbahn begann in der Stammzelltransplantation, was für mich zu diesem Zeitpunkt ein Buch mit sieben Siegeln war. Dank des wunderbaren Teams des Dr. Mildred-Scheel-Haus konnte ich mein Verständnis dieser Therapie in einem enorm freundlichen und hilfsbereiten Umfeld formen, wodurch mein Interesse für die hämatologische Onkologie nachhaltig geprägt wurde. Daher danke ich allen Mitarbeitern der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie.

Die wesentlichen Anreize zur Entstehung und Fertigstellung dieser Arbeit kamen von meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin Gramatzki. Durch ihn wurde mir die Tür zum wissenschaftlichen Arbeiten geöffnet. Sein Enthusiasmus für die hämatologische Onkologie und die Wissenschaft sowie der ständige Wille die Therapie für die Patienten und Patientinnen zu verbessern hat mich begeistert und mir geholfen alle Hindernisse während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit zu überwinden. Ohne seine stete Unterstützung, Offenheit und regelmäßige Motivation wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen. Dafür mein ganz besonderer Dank, lieber Martin!

Der Weg bis zum Abschluss des Medizinstudiums und Beginn dieser Arbeit war lang und wäre ohne die Unterstützung meiner Eltern nicht möglich gewesen. Vielen Dank, dass ihr mir diesen Weg geebnet habt und ihr stets hinter mir steht!

Meinem lieben Bruder möchte ich dafür danken, dass ich mit allen Problemen zu ihm kommen darf und er mir immer eine Lösung anbietet, die mir weiterhilft. Er ist immer ein Vorbild für mich und ich schaue stets zu ihm auf. Danke, dass ich mich immer auf dich verlassen kann!

Zu guter Letzt gilt mein besonderer Dank meiner wundervollen Frau Sarah. Sie hat mich stets angetrieben und inspiriert die Arbeit voranzubringen, mir den Rücken freigehalten, wenn es zu viel wurde und alle Höhen und Tiefen im Laufe der Entstehung dieser Arbeit abgefedert. Du machst jeden meiner Tage zu einem besseren!

Publikationen

Philippen, L., Schub, N., Günther, A., Valerius, T., Repp, R., Cario, G., Schrappe, M., Gramatzki, M. (2019) *Despite intervention with Alemtuzumab steroid-refractory acute GvHD leads to tumor control.* Poster P991. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Berlin, 11. - 14. Oktober 2019: Abstracts. *Oncology Research and Treatment*, 42 (Suppl. 4), Seite 282. Karger Publishers. doi:10.1159/000502425