

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Michael Hallek

**Diskussion der Rolle der allogenen Stammzelltransplantation beim
rezidierten Hodgkin-Lymphom anhand der Ergebnisse einer
unizentrischen retrospektiven Analyse der Universitätsklinik Köln**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Anna-Lena Herrmann
aus Essen

promoviert am 11. Januar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. S. Sasse
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. M. Reiser

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

PD Dr. Stephanie Sasse
PD Dr. Udo Holtick
Ina Bühnen

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurde ohne meine Mitarbeit in der Klinik I für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln ermittelt.

Die Krankengeschichten wurden mit Unterstützung von PD Dr. S. Sasse von mir selbst ausgewertet. Nachuntersuchungen wurden nicht durchgeführt.

Das Zusammentragen der Daten wurde mit Unterstützung von PD Dr. S. Sasse und PD Dr. U. Holtick von mir geleistet. Die statistische Auswertung erfolgte durch Ina Bühnen von der German Hodgkin Study Group unter der Verwendung von SAS® Version 9.4 und mich selbst.

Die Erstellung des Manuskripts erfolgte zum überwiegenden Teil durch mich selbst mit Unterstützung von PD Dr. S. Sasse.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 21.03.2022



.....

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin PD Dr. Stephanie Sasse, die mir über die gesamte Dauer des Projekts mit hilfreichen Ratschlägen, außergewöhnlicher Motivation und umfangreichen Wissen zur Seite stand und ohne die ein Gelingen nicht möglich gewesen wäre. Darüber hinaus bedanke ich mich bei PD Dr. Udo Holtick für seine bereitwillige Hilfe bei den Feinheiten der Transplantationsambulanz und Ina Bühnen für ihre Fachkompetenz im Bereich der Statistik sowie besonders auch Prof. Dr. Dr. Christoph Scheid, der das Projekt überhaupt möglich gemacht hat.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir vom ersten bis zum letzten Schritt ermöglicht haben, das zu sein, was ich sowohl wissenschaftlich und beruflich als auch persönlich heute bin. Sie haben mich bei jeder großen und kleinen Hürde unterstützt und mir das Vertrauen gegeben, mein Vorhaben in die Tat umzusetzen, sowie das Urvertrauen, aufgefangen zu werden, falls ich scheitere.

gewidmet der Familie Herrmann
allen vergangenen, gegenwärtigen und zukünftigen Angehörigen

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1 ZUSAMMENFASSUNG	9
2 EINLEITUNG	11
2.1 Einführung in das Hodgkin Lymphom	11
2.1.1 Epidemiologie	11
2.1.2 Histopathologie und Pathogenese	11
2.1.3 Klinik und Diagnostik des Hodgkin-Lymphoms	12
2.2 Therapie und Prognose des Hodgkin-Lymphoms	13
2.2.1 Frühe Stadien	13
2.2.2 Intermediäre Stadien	13
2.2.3 Fortgeschrittene Stadien	13
2.2.4 Rezidivtherapie	14
2.2.5 Allogene Stammzelltransplantation	16
2.3 Rolle der allogenen Stammzelltransplantation beim rezidierten Hodgkin-Lymphom	19
3 MATERIAL UND METHODEN	20
3.1 Patientenkollektiv	20
3.2 Datenerhebung und statistische Auswertung	21
3.3 Studienparameter und Studienendpunkte	21
4 ERGEBNISSE	23
4.1 Allgemeine Patientencharakteristika	23
4.2 Therapielinien vor allogener Stammzelltransplantation	24
4.2.1 Erstlinientherapie	24
4.2.2 Rezidivtherapie	24
4.3 Allogene Stammzelltransplantation	26
4.3.1 Remissionsstatus zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation	26

4.3.2	Konditionierungsschemata und Immunsuppression	26
4.3.3	Donorstatus und Chimärismus	27
4.3.4	Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation: schwere Infektion und GVHD	27
4.4	Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation	28
5	DISKUSSION	30
6	LITERATURVERZEICHNIS	35
7	ANHANG	43
7.1	Tabellenverzeichnis	43
7.2	Abbildungsverzeichnis	44
7.3	Tabellen und Abbildungen	44

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABVD	Adriamycin (Doxorubicin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
AlloSCT	allogene Stammzelltransplantation (<i>siehe auch SZT</i>)
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin (Doxorubicin), Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
BEACOPPesk.	BEACOPPeskaliert
BEAM	BiCNU (Carmustin), Etoposid, AraC (A-Cytarabin), Melphalan
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BV	Brentuximab Vedotin
bzw.	beziehungsweise
cHL	„classical hodgkin lymphoma“, klassisches Hodgkin-Lymphom
CR	„clinical remission“, klinische Remission
CTCAE	„common terminology criteria for adverse events“, Kriterien für unerwünschte Ereignisse
DHAP	Dexamethason, Hochdosis-AraC (A-Cytarabin), Cisplatin
d. h.	das heißt
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDG	Fluordesoxyglucose
GHSG	German Hodgkin Study Group
GVL	„Graft-versus-Lymphoma“, Transplantat-gegen-Lymphom
GVHD	„Graft-versus-Host Disease“, Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung
aGVHD	akute Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung
cGVHD	chronische Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung

Gy	Gray
G-CSF	„Granulocyte-colony stimulating Factor“, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
HAPLO	haploidenter Spender
HDCT	Hochdosis-Chemotherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HRS-Zellen	Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
IGEV	Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin, Prednison
inkl.	inklusive
IS-RT	„Involved-Site-Radiatio“
MHC	„major Histocompatibility Complex“, Haupthistokompatibilitätskomplex
MRD	„matched related donor“, passender, verwandter Spender
MUD	„matched unrelated donor“, passender, nichtverwandter Spender
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIH	National Institutes of Health
NLPHL	Nodulär Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
NRM	„non-relapse mortality“, nicht-progressassoziierte Mortalität, <i>siehe auch</i> TRM
OS	„overall survival“, Gesamtüberleben
PD	„progressive disease“, Progress
PD-L1, PD1	„programmed death-ligand 1“, Oberflächenprotein
PET-CT	Positronenemissionstomographie-Computertomographie

PFS	„progress free survival“, progressionsfreies Überleben
PR	„partial remission“, partielle Remission
u. a.	unter anderem
SD	„stable disease“, stabile Erkrankung
SZT	Stammzelltransplantation
s.	siehe
s. u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
TRM	„transplant-related mortality“, auch „therapy-related mortality“, transplantations-/therapieassoziierte, nicht-progressassoziierte Mortalität
UK	Universitätsklinik Köln
USA	„United States of America“, Vereinigte Staaten von Amerika
v. a.	vor allem
z. B.	zum Beispiel

1 Zusammenfassung

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eine überwiegend im jungen Erwachsenenalter auftretende seltene Erkrankung. Es zeichnet sich durch einen sehr geringen Anteil der malignen Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen (HRS-Zellen) in einem „Microenvironment“ aus immunologischen Zellen aus. Die Heilungschancen mittels kombinierter Chemo- und Strahlentherapie sind in allen Stadien gemessen an anderen Tumorerkrankungen sehr gut, jedoch ist die Prognose beim Auftreten von Rezidiven deutlich schlechter. Die Standardtherapie beim ersten Rezidiv des Hodgkin-Lymphoms besteht aus einer intensiven Reinduktionschemotherapie und einer konsolidierenden Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologer Stammzelltransplantation (ASCT). Bei Auftreten eines Rezidivs nach autologer Stammzelltransplantation gibt es bis heute keinen festen Standard. Mit der Entwicklung des Anti-CD30-Immunkonjugats Brentuximab Vedotin (BV) und des immunmodulatorischen Ansatzes der Anti-PD1-Antikörper stehen seit einigen Jahren in diesem Patientenkollektiv Optionen zur Verfügung, die mit einer hohen Ansprechrate einhergehen. Die Langzeitergebnisse bleiben jedoch abzuwarten. Ein persistierendes Ansprechen erreicht vermutlich

nur ein geringer Anteil der mit Brentuximab Vedotin bzw. mit einem Anti-PD1-Antikörper behandelten Patienten. Die einzige potenziell kurative Therapieoption für den überwiegenden Teil der nach HDCT und ASCT rezidierten Patienten stellt die allogene Stammzelltransplantation (AlloSCT) dar. Unter Inkaufnahme der immer noch hohen Begleitmorbidität und -mortalität besteht dadurch eine kurative Therapie auch für intensiv vorbehandelte Patienten. Allerdings ging die Reduktion der Intensität der Konditionierung mit einer höheren Rezidivrate einher. Analysen, die das Kollektiv der allogenen transplantierten Patienten und damit einhergehend die aktuellen Entwicklungen in der Rezidivtherapie des HL, der Konditionierung und der supportiven Therapie detailliert aufarbeiten, sind rar. Diesen Fragen und der Einordnung in die berichteten Daten haben wir uns mit der retrospektiven Analyse der von 2009 bis 2018 an der Uniklinik Köln allogenen transplantierten HL-Patienten gewidmet.

An der Universitätsklinik (UK) Köln wurde von 2009 bis 2018 bei 29 Patienten im Alter von 18 bis 51 Jahren mit der Grunderkrankung eines Hodgkin-Lymphoms eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt. Jeweils etwa die Hälfte der Patienten befand sich bei der Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium. Fast alle analysierten Patienten erhielten eine autologe Stammzelltransplantation als Rezidivtherapie.

Nur 5 von 29 Patienten (17,2 %) wiesen vor AlloSCT eine klinische Remission auf. Das Gesamtansprechen nach AlloSCT lag jedoch bei 88,4 % (23/26 Patienten), 14 Patienten entwickelten einen Progress oder ein Rezidiv nach AlloSCT. Eine schwere Infektion trat bei ebenfalls 14 Patienten (48,3 %) auf. 16 Patienten (57,1 %) entwickelten eine akute Graft-versus-Host-Disease (GVHD) und 13 Patienten (50 %) eine chronische GVHD, hiervon 32,1 % eine schwere akute GVHD (mindestens Stadium III) und 46,2 % eine chronische GVHD im Stadium moderate oder höher. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 16,3 Monaten nach der AlloSCT lag das geschätzte 3-Jahres-PFS („progression free survival“, progressionsfreies Überleben) bei 30,5 % (95 % Konfidenzintervall 11,8 % bis 49,2 %). Das geschätzte 3-Jahres-OS („overall survival“, Gesamtüberleben) lag bei einer medianen Beobachtungszeit von 58,6 Monaten bei 60,6 % (95 % Konfidenzintervall 40,9 % bis 80,2 %). 12 Patienten (41,4 %) verstarben während der Beobachtungszeit, darunter 7 (24,1 %) an den Folgen der Transplantation und 3 (10,3 %) an einem Progress oder Rezidiv des HL.

Patienten mit Rezidiv nach AlloSCT erhielten in der Mehrheit der Fälle zielgerichtete Therapien wie den Anti-CD30-Immunkonjugat Brentuximab Vedotin oder Donorlymphozyten, teilweise kombiniert mit lokaler Bestrahlung. Anti-PD1-Antikörper kamen bei Patienten sowohl vor als auch nach allogener Stammzelltransplantation zum Einsatz.

2 Einleitung

2.1 Einführung in das Hodgkin Lymphom

2.1.1 Epidemiologie

Das Hodgkin-Lymphom ist eine den Keimzentren der Lymphknoten entstammende, auf eine Entwicklungsstufe der B-Lymphozyten zurückzuführende maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, welche vor allem junge Erwachsene betrifft. Es gehört mit einer Inzidenz von etwa 2-3/100.000 zu den seltenen Erkrankungen und macht 0,5 % der jährlichen Krebsneuerkrankungen aus, jedoch gehen in der Altersgruppe 15 – 29 Jahre 10 % aller Krebserkrankungen auf das Hodgkin-Lymphom zurück. Aufgrund der zweigipfligen Altersverteilung liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 43 Jahren. Im frühen Altersgipfel um das dreißigste Lebensjahr herum ist das Geschlechterverhältnis ausgeglichen, hingegen sind im zweiten Altersgipfel ab 60 Jahren (Peak 75 – 84) Männer häufiger betroffen. Die Prognose ist insbesondere bei den jungen Patienten mit einem hohen und in den letzten Jahren nochmals gebesserten 5-Jahres-Überleben sehr gut, ausgenommen sind die älteren Patienten, bei denen die Heilungschance noch deutlich schlechter ist. Aufgrund der hohen Heilungsraten steht die Reduktion der therapie-assoziierten Toxizität, insbesondere die Reduktion therapieinduzierter Sekundärneoplasien, Organtoxizität und Fatigue-Symptomatik zunehmend im Fokus aktueller klinischer Studien.¹⁻³

2.1.2 Histopathologie und Pathogenese

Man unterscheidet histopathologisch das überwiegend vorliegende klassische Hodgkin-Lymphom (cHL, 95 % der Fälle), welches durch das Vorliegen von Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen charakterisiert ist, und das Noduläre Lymphozyten-Prädominante Hodgkin-Lymphom (NLPHL, 5 % der Fälle). Das cHL wird entsprechend des Anteils an HRS-Zellen, an Lymphozyten und an Bindegewebe nochmals in 4 Subtypen differenziert, diese Differenzierung hat jedoch keinen Einfluss auf die therapeutische Entscheidung. Auffällig für alle Subtypen des klassischen HL ist das Verhältnis von Tumorzellen zu umgebenden Gewebezellen, wobei die pathognomonischen Tumorzellen mit einem Anteil von in der Regel 1 % (bis etwa 10 % in Ausnahmefällen) anders als bei anderen malignen Lymphomen nur einen sehr geringen Teil ausmachen. Der überwiegende Teil der HL-Manifestationen besteht aus Immunzellen, die die HRS-Zellen umgeben, wobei neben B-Lymphozyten, Plasmazellen, Mastzellen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und Makrophagen T-Lymphozyten den größten Anteil ausmachen. Die Genese dieses bei keiner anderen Tumorentität so ausgeprägt vorliegenden inflammatorischen „Microenvironment“ und die Interaktion der Zellen des Microenvironment untereinander ist noch nicht vollständig geklärt.

Die HRS-Zellen sezernieren Zytokine und andere Mediatoren und exprimieren Oberflächeneiweiße, welche ein anerges inflammatorisches Microenvironment induzieren⁴. Es konnte gezeigt werden, dass die HRS-Zellen nur im inflammatorischen Gewebe fortbestehen können und auf die Signale der Immunzellen angewiesen sind. Pathogenetisch geht man aktuell davon aus, dass die HRS-Zellen aus mutierten B-Zellen des Keimzentrums der Lymphknoten entstehen, welche den Immunphänotyp der B-Lymphozyten vollständig verloren haben und die Apoptose umgehen konnten. Die Pathogenese des HL und die auslösenden Faktoren sind noch nicht vollständig bekannt.⁴⁻⁷

2.1.3 Klinik und Diagnostik des Hodgkin-Lymphoms

Symptomatisch werden die meisten Patienten über eine schmerzlose Lymphadenopathie. Zudem können unspezifische Symptome wie Fieber, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust (B-Symptomatik) oder Juckreiz auftreten.^{1,7}

Entsprechend den aktualisierten Empfehlungen der S3-Leitlinie zum Hodgkin-Lymphom von 2020 sollte jede unklare Lymphknotenschwellung, die mindestens 4 Wochen besteht, histopathologisch abgeklärt werden.^{1,7-9}

Nach histopathologischer Verifizierung der Diagnose muss eine ausführliche Stagingdiagnostik stattfinden. Hierzu ist neben der Basisdiagnostik mit Anamneseerhebung, körperlicher Untersuchung und laborchemischer Diagnostik von Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Organfunktionen und virologischer Diagnostik (inkl. HIV- und EBV-Serologie; Humanes Immundefizienz-Virus, Epstein-Barr-Virus) die Bildgebung von übergeordneter Bedeutung für die spätere Stadien- und Risikogruppeneinteilung (s. u.). Der Goldstandard zur Ermittlung des exakten Tumorstadiums ist die Positronenemissionstomographie (PET-CT).^{1,7,8,10}

Zudem sollte in Hinblick auf das überwiegend vorliegende junge Patientenkollektiv mit möglicherweise noch nicht abgeschlossener Familienplanung Diagnostik bezüglich der Fertilität erfolgen und fertilitätsprotektive bzw. reproduktionsmedizinische Maßnahmen in Erwägung gezogen werden. Die gesamte prätherapeutische Diagnostik sollte innerhalb eines Zeitraums von maximal 4 Wochen erfolgen, um einen zeitnahen Therapiebeginn zu ermöglichen. Basierend auf der Stagingdiagnostik erfolgt die Bestimmung des Stadiums mithilfe der Klassifikation nach Ann Arbor (siehe Tab. 1). Anhand des Stadiums und der Risikostratifizierung mit einem großen Mediastinaltumor, erhöhter BSG, B-Symptomatik oder extranodalem Befall als Risikofaktoren der German Hodgkin Study Group (GHSG) wird der Patient einer von 3 Risikogruppen zugeordnet (frühes, intermediäres oder fortgeschrittenes Stadium, siehe auch Abb. 1), auf deren Grundlage die stadienadaptierte Therapie festgelegt wird.⁷⁻⁹

2.2 Therapie und Prognose des Hodgkin-Lymphoms

Bei der Therapie des HL findet der histologische Subtyp weitestgehend keine Berücksichtigung. Eine Ausnahme stellt hier das NLPHL im frühen Stadium IA dar, welches mit alleiniger Involved-Site-Radiatio (IS-RT mit 30 Gy) behandelt wird^{11,12}. Zum Einsatz kommen stadienabhängig die Polychemotherapieprotokolle ABVD (Doxorubicin (Adriamycin®), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) und BEACOPP mit intensivierter Dosis von Cyclophosphamid, Etoposid und Doxorubicin (BEACOPPesk.: Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin (Onkovin®), Procarbazin und Prednisolon) und der zusätzlichen Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem-Faktor (G-CSF) im Vergleich zu dem initial entwickeltem BEACOPP (BEACOPPbasis).¹³

2.2.1 Frühe Stadien

Die Standardtherapie in frühen Stadien besteht unabhängig vom Patientenalter (bzw. bis zu einem Alter von 75 Jahren) in der Anwendung von 2 Zyklen ABVD mit anschließender Involved-Site-Radiatio mit 20 Gy („combined modality“). Eine Reduktion von ABVD um eine Therapiesubstanz oder das Weglassen der Bestrahlung geht mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher, kann in Einzelfällen jedoch unter PET-CT-morphologischen Kontrollen abgewogen werden, insbesondere bei Bestrahlung im Bereich der Mamma und Axilla sowie des Herzens. Bei Anwendung dieser Standardtherapie liegt das 5-Jahres-PFS bei durchschnittlich > 90 % und das 5-Jahres-OS bei über 95 %.^{7,14-16}

2.2.2 Intermediäre Stadien

Im intermediären Stadium des HL soll eine Kombinationstherapie mit insgesamt 4 Zyklen Polychemotherapie und darauffolgender lokaler Bestrahlung mit 30 Gy angewendet werden. Die „2+2“-Therapie mit jeweils 2 Zyklen BEACOPPesk. und 2 Zyklen ABVD zeigte sich in Bezug auf die Tumorkontrolle überlegen gegenüber den vorrangig in den USA angewandten 4 Zyklen ABVD und auch gegenüber dem in der HD11-Studie getesteten Konzept mit 4 Zyklen BEACOPPbasis (5-Jahres-PSF von 95,4 % gegenüber 89,1 % bzw. 86,0 %). Wie in der HD17-Studie gezeigt werden konnte, ermöglicht die Anwendung von „2+2“ bei Erreichen einer PET-Negativität auch den Verzicht auf die konsolidierende Strahlentherapie¹⁷. Bezüglich des OS zeigt die Kombinationstherapie mit „2+2“ jedoch keine signifikante Verbesserung (5-Jahres-OS 97,2 % gegenüber 96,8 %) ¹⁷. Dementsprechend können bei Patienten mit Kontraindikationen gegen BEACOPPesk. (Komorbiditäten, Patientenalter) stattdessen 4 Zyklen ABVD bzw. 2 Zyklen ABVD und 2 Zyklen AVD im Fall von älteren Patienten mit konsolidierender Strahlentherapie angewendet werden.^{1,14,15,17-20}

2.2.3 Fortgeschrittene Stadien

Basierend auf den Ergebnissen einiger randomisierter Studien und einer großen Metaanalyse ist für Patienten unter 60 Jahren mit einem in fortgeschrittenem Stadium diagnostizierten HL die Therapie mit BEACOPPesk. mit PET-basierter Strahlentherapie FDG-positiver Reste (FDG = Fluordesoxyglucose) als Standard in den meisten europäischen Ländern festgelegt worden¹. Für BEACOPPesk. konnte in einigen randomisierten Studien eine im Vergleich zu ABVD höhere Rate an kompletten Remissionen und eine geringere Rezidivrate dokumentiert werden; eine große Metaanalyse bestätigte außerdem den Überlebensvorteil für die Therapie mit BEACOPPesk. gegenüber ABVD. Nach Etablierung des BEACOPPesk.-Schemas wurden zunächst acht Zyklen verabreicht.^{1,13,21,22}

In der HD-15-Studie konnte die Zyklenzahl auf 6, in der HD-18-Studie bei den Patienten mit PET-Negativität nach 2 Zyklen bei gleicher Tumorkontrolle auf 4 Zyklen BEACOPPesk. reduziert werden. Entsprechend den aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie soll nach 2 Zyklen BEACOPPesk. ein Zwischenstaging mittels PET-CT erfolgen. Bei Nachweis einer vollständigen metabolischen Remission sind insgesamt 4 Zyklen BEACOPPesk. zu verabreichen, andernfalls sollten die Patienten 5 Zyklen erhalten (5-Jahres-PFS bei 4 Zyklen 92,2 % gegenüber 88,3 % bei 5 Zyklen, 5-Jahres-OS 97,7 % und 95,5 % in der HD18-Studie).^{1,8,22-24}

Bei Patienten über 60 Jahren sollte BEACOPPesk. aufgrund der hohen Toxizität nicht angewendet werden (therapieassoziierte Mortalität von 14,3 % im Vgl. zu maximal 3,8 % bei Patienten unter 60 Jahren)¹.

2.2.4 Rezidivtherapie

Kommt es zu einem Rezidiv des HL (bis zu 20 % aller Patienten), sollte eine erneute histologische Sicherung erfolgen, da die Möglichkeit der Transformation in ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) besteht und die weitere Therapie auf einer gesicherten Diagnose erfolgen sollte. Die kurative Standardtherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL besteht in einer Reinduktionschemotherapie gefolgt von einer myeloablativen hochdosierten Chemotherapie (HDCT) nach dem BEAM-Protokoll (BCNU (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea, auch Carmustin), Etoposid, Cytarabin, Melphalan) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation, sofern ein guter Allgemeinzustand und erhaltene Organfunktionen es erlauben. Leidglich in seltenen Fällen bei Patienten mit Spätrezidiv, welche in der Erstlinientherapie auf ein frühes Stadium behandelt wurden, kann überlegt werden, eine intensivere konventionelle Chemotherapie durchzuführen. Vor der Hochdosistherapie sollte eine Reinduktionschemotherapie (Salvage-Therapie) z. B. nach dem DHAP-Protokoll (Dexamethason, Hochdosis-Cytarabin, Cisplatin) erfolgen. Alternativ können Regime wie IGEV (Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin, Prednisolon) oder ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) zur Anwendung kommen, um eine Remission zu

erreichen. Aufgrund eines Mangels an randomisierten Studien zum Vergleich der verschiedenen Regimes gibt es keine klaren Empfehlungen, sodass die Auswahl individuell nach Patient und Erfahrung der Behandler erfolgen soll. Dieser Therapiestandard führt zu einem Gesamtansprechen von bis zu 50 %, d. h. es können ca. 50 % der Patienten mit dieser Therapie geheilt werden. Bei Patienten über 60 Jahre sollte das biologische Alter betrachtet und individuell entschieden werden.^{1,7,8,25,26}

Bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko nach HDCT/ASCT sollte eine Erhaltungstherapie mit dem Anti-CD30-Immunkonjugat Brentuximab Vedotin ergänzend nach der HDCT und ASCT angeboten werden. Zu den Risikofaktoren gehören ein Stadium IV im Rezidiv, Auftreten des Rezidivs ≤ 3 Monate nach Ende der Erstlinientherapie, ECOG ≥ 1 (Performance-Status der Eastern Cooperative Onkology Group), Tumorbild ≥ 5 cm und schlechtes Ansprechen auf die Salvage-Therapie²⁷. Zur Konsolidierung kann neben der Gabe von Brentuximab Vedotin, welches ebenfalls als Rezidivtherapie für Patienten geeignet ist, die bereits 2 vorangegangene Therapien erhalten hatten und aufgrund der Komorbiditäten keine ASCT erhalten können, eine zweite Hochdosistherapie erfolgen. Brentuximab Vedotin konnte in der AETHERA-Studie ein verbessertes PFS von 42,9 Monaten gegenüber dem Placebo mit 24,1 Monaten erzielen, jedoch keine Unterschiede bezüglich des OS.^{1,25,27,28}

Für Rezidive nach ASCT kamen bis zu der Etablierung weiterer zielgerichteter bzw. immuntherapeutischer Therapieansätze konventionelle Chemotherapeutika in Kombination mit Strahlentherapie oder die alleinige Strahlentherapie zum Einsatz. Die Anwendung erfolgte vornehmlich in palliativer Intention und wies eine zum überwiegenden Teil unbefriedigende Ansprechrate auf. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die häufigsten Therapieansätze und ihre Effektivität (aus Bröckelmann et al.²⁵). Für Rezidive nach ASCT und sogar für ein Versagen der Therapie mit Brentuximab Vedotin stehen seit einigen Jahren neue, zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung.²⁵

Im Rahmen der genetischen Forschung am Hodgkin-Lymphom mit Augenmerk auf das begleitende Microenvironment konnten Aberrationen im Locus 9p24.1 in Form einer erhöhten Kopienzahl definierter, im Bereich von 9p24.1 lokalisierter Gene identifiziert werden. Zu diesen Genen zählt der Ligand PD-L1, der infolge der erhöhten Kopienzahl u. a. auf HRS-Zellen in höherer Dichte exprimiert wird. Der PD-Ligand1 wird aber auch auf Makrophagen exprimiert und interagiert mit dem inhibitorischen „Checkpoint“ Molekül PD1 („programmed death protein“), das auf T- und B-Lymphozyten, Monozyten und Natürlichen-Killer-Zellen (NK-Zellen) exprimiert wird und nach Interaktion mit dem entsprechenden Liganden als inhibierender Faktor des Immunsystems agiert, indem die Aktivität der entsprechenden PD1-exprimierenden Immunzellen (z. B. der T-Lymphozyten) herunter-

gefahren wird. Auf diese Weise schützen sich viele Tumore vor der physiologischen antitumoralen Immunantwort, insbesondere das HL. Diesen „Checkpoint“-Mechanismus hat man sich bei der Entwicklung von Anti-PD1-Antikörpern zunutze gemacht (u. a. Nivolumab, Pembrolizumab). In den Phase II-Studien CHECKMATE 205 und KEYNOTE 087 konnte für beide Anti-PD1-Antikörper ein Gesamtansprechen von fast 70 % (Nivolumab 66 % bis 72 %, Pembrolizumab 69 %) erreicht werden²⁹⁻³¹; die Rate an erreichten kompletten Remissionen („complete responses“ oder „clinical remission“, CR) betrug für Nivolumab 16 % und Pembrolizumab 22 %. Die hohen Ansprechraten auch bei intensiv vorbehandelten HL-Patienten (unabhängig von der vorherigen Therapie mit Brentuximab Vedotin) sind die Grundlage dafür, dass die Anwendung von Anti-PD1-Antikörpern in der aktuellen Leitlinie als Therapie bei Rezidiven nach BV-Therapie empfohlen und dass in aktuellen Studien der Einsatz von Anti-PD1-Antikörpern auch in der Erstlinientherapie evaluiert wird.^{1,25,29-34}

Das Ansprechen auf die PD1-Blockade scheint mit der Höhe der Expression von PD-L1 und der MHCII-Expression („Major-Histocompatibility-Complex“-Gene Klasse II) auf HRS-Zellen zu korrelieren.³⁴

Trotz der beeindruckenden Ansprechraten deuten die aktuellen Studien und die Praxisbezogenen Daten darauf hin, dass weder die Therapie mit Brentuximab Vedotin noch die Therapie mit einem Anti-PD1-Antikörper bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit rezidiviertem HL eine kurative Option darstellt und daher bei den meisten Patienten keine langfristige Remission erreicht wird. Das 5-Jahres-PFS liegt bei etwa 52 % für alle Patienten mit CR unter Brentuximab Vedotin-Therapie, und das 2-Jahres-PFS beträgt 40 % bei den Patienten, die unter Nivolumab-Therapie eine CR erreicht haben.^{35,36} Insbesondere die Anti-PD1-Antikörper erzielen eine relativ hohe Ansprechrate bei geringer bis moderater CR-Rate (Nivolumab 16 % CR-Rate, s. o.); bei der Mehrzahl der Patienten tritt unter Anti-PD1-Therapie ein Rezidiv auf.³⁵⁻³⁷

2.2.5 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation ist ein Standardverfahren bei einer Vielzahl hämatologischer Erkrankungen sowie bei nicht-malignen Knochenmarkserkrankungen wie der Aplastischen Anämie³⁸. Das Konzept besteht darin, die hämatopoietischen Stammzellen, d. h. die Progenitorzellen der Hämatopoese, des Patienten gegen die des Spenders auszutauschen und damit auch immunkompetente lymphatische Zellen zu transferieren, die eine antitumorale Immunantwort, einen sogenannten „graft versus leukemia“ bzw. „graft versus lymphoma“-Effekt (GVL-Effekt) vermitteln. Somit handelt es sich bei der allogenen Stammzelltransplantation um einen immuntherapeutischen und um einen potenziell

kurativen Therapieansatz, der im besten Fall eine vollständige und dauerhafte Heilung von der Grunderkrankung ermöglicht.^{38,39}

Bei der Spendersuche steht die HLA-Kompatibilität im Vordergrund (HLA = Humanes Leukozytenantigen der MHC). Es wird zwischen den MHC-Klassen I auf allen kernhaltigen Zellen (HLA-A, HLA-B und HLA-C) und Klasse II unterschieden (HLA-DQ und HLA-DR), sodass sich insgesamt jeweils 5 Merkmale ergeben, welche von jedem Elternteil vererbt werden. Idealerweise sollten alle 10 HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen, was häufiger bei Geschwister- oder Familienspendern der Fall ist („matched related donor“, MRD), aber auch bei Fremd Spendern vorkommen kann („matched unrelated donor“, MUD). Findet sich kein solcher Spender, kann auch ein haploidenter Spender („HAPLO“), z. B. in Form eines Kindes oder eines Elternteils des Patienten in Frage kommen, der in weniger als 10/10 HLA-Merkmalen mit dem Empfänger übereinstimmt, ohne dass es zu negativen Auswirkungen auf die nicht-rezidivassoziierte Mortalität („non-relapse mortality“, NRM) kommt.^{40,41}

Damit die Patienten sich vor der Transplantation zumindest in partieller Remission befinden („partial remission“, PR) oder eine ausreichende Krankheitskontrolle besteht, wird in der Regel eine (Re)induktionschemotherapie durchgeführt. Sowohl zur Vorbereitung des Knochenmarks auf die darauffolgende Etablierung der gespendeten Stammzellen (Graft), d. h. zur Verhinderung einer Abstoßung des Transplantats, als auch als antitumorale Therapie wird zudem vor der Transplantation eine Konditionierung – im Falle von Lymphomen in der Regel eine intensitätsreduzierte oder nicht-myeloablative Konditionierung – durchgeführt. Im Anschluss wird das Allograft transplantiert und die Patienten in der durch die Konditionierung hervorgerufenen sog. Aplasiephase stationär überwacht und supportiv behandelt. Die therapieassoziierte Morbidität und Mortalität werden zu einem großen Teil durch das Auftreten einer Reaktion des Transplantats gegen das körpereigene Gewebe des Empfängers, einer sog. „Graft-versus-Host Disease“ (GVHD, Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion, s. u.), bestimmt, weswegen die Patienten obligat eine immunsuppressive Prophylaxe erhalten müssen. Hier kommen verschiedene Schemata zum Einsatz, welche häufig schon vor dem Tag der Transplantation des Allografts beginnen.^{38,42}

Bei der GVHD handelt es sich um eine pathologische Immunreaktion zwischen immun-kompetenten Zellen des Transplantats und immunsupprimiertem Empfängergewebe. Die akute Form kommt bei etwa 30 % bis 50 % aller Transplantationen vor und betrifft zumeist Haut, Leber oder Gastrointestinaltrakt, kann aber insgesamt alle Schleimhäute befallen⁴³. Die chronische GVHD (cGVHD) kann sich klinisch wie nahezu jede Autoimmunerkrankung präsentieren. Führend sind bei der cGVHD jedoch strukturelle Veränderungen, die weniger

entzündlich als fibrotisch oder sklerotisch erscheinen, wie gastrointestinale Strikturen und Stenosen mit Malabsorptions- bis hin zum Wasting-Syndrom, Entzündungen oder Sicca-Syndrom der Schleimhäute sowie Kontrakturen und Sklerose von Gelenken und Muskelfaszien. Führend ist mit 80 % bis 90 % aller Betroffenen jedoch der Hautbefall, welcher sich neben einer Vielzahl an Effloreszenzen mit Poikilodermie, lichenoiden Veränderungen und sklerodermiformen Phänomenen manifestiert. Eine cGVHD der Lunge tritt häufig in Form einer Bronchiolitis obliterans auf und ist in der Regel als schwerere Verlaufsform der cGVHD einzuordnen. Die cGVHD entwickelt sich oft auf dem Boden einer akuten GVHD (aGVHD), welche damit den stärksten Risikofaktor für die Entstehung einer cGVHD darstellt. Morphologisch und histologisch sowie insbesondere therapeutisch handelt es sich jedoch um zwei verschiedene Krankheitsbilder.^{42,44}

Entsprechend der Ätiologie der GVHD stellt die chronische GVHD durch den damit assoziierten GVL-Effekt einen protektiven Faktor für das Auftreten von Rezidiven der Grunderkrankung dar und geht im Falle einer milden Verlaufsform oder eines limitierten Befalls mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens einher. Bei der moderaten Form bleibt die Mortalität unverändert, da es zu einem Ausgleich der GVHD-assoziierten Mortalität durch die verringerte krankheitsassoziierte Mortalität kommt, wohingegen bei der schweren Ausprägungsform der cGVHD das Gesamtüberleben deutlich verringert ist.⁴⁵

Der Anteil an Patienten, die eine cGVHD entwickeln, ist in den letzten Jahren zunehmend; dazu trägt vermutlich der höhere Anteil an älteren transplantierten Patienten bei, aber auch die häufigere Transplantation von peripheren Stammzellen und die häufigere Verwendung einer nicht-myeloablativen Konditionierung.^{42,46}

Sowohl die akute als auch die chronische Form wird in Schweregrade unterteilt. Die 2005 von den US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) veröffentlichte, überarbeitete Einteilung der GVHD richtet sich sowohl nach dem Zeitpunkt des Auftretens als auch nach der Symptomatik sowie dem Schweregrad der GVHD und umfasst 4 verschiedene Formen⁴⁴. Die Tabellen 3, 4 und 5 geben einen Überblick über die verschiedenen Klassifikationsmöglichkeiten der GVHD.^{42,47}

Insgesamt trägt das Auftreten jedweder Form einer GVHD zu einem großen Teil zu der Morbidität und Mortalität der allogenen Stammzelltransplantation bei. Je nach Spendertyp (verwandter oder nichtverwandter Spender) ist die GVHD für 8 % bis 16 % der Todesfälle bei Patienten nach AlloSCT verantwortlich (8 % bis 11 % der Todesfälle später als 100 Tage nach Transplantation).^{42,48}

Umso wichtiger ist eine konsequente GVHD-Prophylaxe in Form von Immunsuppression. Hier kommen zumeist Kombinationen aus Calcineurininhibitoren wie Ciclosporin A oder

Tacrolimus mit Mycophenolatmofetil, Methotrexat oder Cyclophosphamid zum Einsatz. Cyclophosphamid wird neben Kombinationen mit den oben genannten auch einzeln eingesetzt⁴⁹. Zudem konnte mit der Anwendung von Antithymozytenglobulin (ATG) das Risiko für die Entwicklung einer chronischen GVHD gesenkt werden.^{38,49,50}

Weitere Ursachen für die therapieassoziierte Mortalität liegen den erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen zugrunde. Die durch die Konditionierungs- und Hochdosischemotherapie hervorgerufene Knochenmarksaplasie führt zu einer hohen Infektanfälligkeit, insbesondere auch für opportunistische Infektionen. Zudem weisen die verwendeten Substanzen pulmonal, renal und hepatisch, aber auch kardial und zentralnervös toxische Wirkungen auf. Besonders in der unmittelbaren Phase während der AlloSCT, aber auch in der darauffolgenden Immunsuppression kann es zu schweren Infektionen mit septischem Verlauf und/oder (Multi)organversagen kommen.^{51,52}

2.3 Rolle der allogenen Stammzelltransplantation beim rezidierten Hodgkin-Lymphom

Während die AlloSCT vor allem bei Akuter myeloischer Leukämie (AML), Myelodysplastischem Syndrom (MDS), Akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und Non-Hodgkin-Lymphomen regelhaft angewandt wird, konnte sich das Verfahren der AlloSCT beim HL bisher nicht als Standardtherapie im Rezidiv durchsetzen und ist bisher einer geringen Zahl selektierter Patienten mit rezidiertem HL vorbehalten. Die Indikationsstellung erfolgt somit sehr individuell. Die Leitlinie gibt nur eine offene Empfehlung bezüglich der Durchführung einer AlloSCT nach nicht-myeloablativer Konditionierung bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und Rezidiv nach ASCT.^{1,38}

Die hohe therapieassoziierte Mortalität („Transplant related mortality“ oder „Therapy related mortality“ = TRM) unter der Anwendung einer myeloablativen Konditionierung verlieh dem Therapieansatz ein inakzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis (3-Jahres-TRM von bis zu über 60 %) bei gleichzeitig fraglichem GVL-Effekt^{53,54}. Vor den ersten Überlegungen, eine intensitätsreduzierte Konditionierung anzuwenden, waren für die Therapie des rezidierten oder refraktären HL von Patienten, die eine ASCT bereits erhalten oder aufgrund von chemoresistenten HL-Verläufen für eine ASCT nicht in Frage kamen, daher konventionelle Chemotherapeutika oder experimentelle Studien vorbehalten und es lag damit in der Regel ein palliatives Konzept vor.⁵³⁻⁵⁵

Das Vorhandensein eines GVL-Effekts auch beim HL konnte durch die Induktion von Remissionen im Zusammenhang mit der Gabe von Spenderlymphozyten nachgewiesen und damit die Rationale der Anwendung der AlloSCT beim HL unterstützt werden³⁹. Die Einführung der nicht-myeloablativen Konditionierung ermöglichte die Durchführung einer AlloSCT beim HL mit einer signifikant niedrigeren TRM. In einer retrospektiven multi-

zentrischen Studie konnten Sureda et al. 2008 eine signifikant niedrigere NRM, d. h. eine niedrigere TRM, ohne erhöhte Rezidivrate darlegen (1-Jahres-NRM 23 % im Vergleich zu 46 %). Hier konnte bereits ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer GVHD und dem geringeren Risiko des Auftretens eines Rezidivs nachgewiesen werden. Dennoch zeigten auch bei diesem Konzept der AlloSCT Patienten mit chemoresistentem Lymphom, d. h. Patienten, die auf die Reinduktionschemotherapie nicht angesprochen hatten und zum Zeitpunkt der AlloSCT nicht in Remission waren, ein schlechteres Outcome. Die AlloSCT bleibt für das HL aufgrund des Mangels randomisierter Studien ein individuell abzuwägendes Verfahren, welches das Betrachten des Patientenallgemeinzustandes und -alters, der vorherigen Therapien, des Remissionsstatus' vor AlloSCT und des soziopsychologischen Umfelds notwendig macht.^{39,56,57}

Mit der Einführung der neuen zielgerichteten Therapien in Form des Anti-CD30-Antikörpers Brentuximab Vedotin und der Anti-PD1-Antikörper gelang ein Durchbruch in der Therapie des rezidierten oder therapierefraktären Hodgkin-Lymphoms. Wie oben bereits aufgeführt können mit Brentuximab Vedotin oder mit Anti-PD1-Antikörpern auch bei intensiv vorbehandelten und insbesondere chemoresistenten Patienten bei deutlich geringerer Toxizität und NRM hohe Ansprechraten erzielt werden^{1,25}. Jedoch ergibt sich auch bei der Therapie mit Brentuximab Vedotin nur in ca. 30 % der Fälle eine langfristige Remission; unter Therapie mit Anti-PD1-Antikörpern scheint dieser Anteil noch geringer zu sein (je nach Status vor Therapiebeginn und Vortherapien teilweise nur 18,2 %)⁵⁸. Daher stellt sich weiterhin oder sogar umso mehr die Frage nach der Rolle der AlloSCT. Eine prospektive Phase II-Studie an der UK Köln untersucht gegenwärtig den Einsatz von Brentuximab Vedotin zur Konsolidierungstherapie nach AlloSCT, Gopal et al. konnten 2012 bereits einen möglichen Nutzen in einer multizentrischen prospektiven Studie aufzeigen.^{1,25,58,59}

Um die vorhandene Datenlage der Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation beim rezidierten HL unter Berücksichtigung der Anwendung neuer Konditionierungsschemata und der Verfügbarkeit neuer Rezidivtherapien zu ergänzen, um die im Transplantationszentrum der Universitätsklinik Köln erzielten Ergebnisse mit den publizierten Daten zu vergleichen und um weitere Ansätze der Optimierung der Versorgung dieses Patientenkollektivs zu erarbeiten, haben wir die vorliegende unizentrische retrospektive Analyse der von 2009 bis 2018 an der UK Köln allogenen transplantierten HL-Patienten durchgeführt.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Als Patientenkollektiv für unsere retrospektive Analyse wurden Patienten mit einem Rezidiv eines HL und einer zwischen 2009 und 2018 an der Universitätsklinik Köln durchgeführten

AlloSCT definiert. 10 Patienten mit rezidiviertem HL, welche vor 2009 einer AlloSCT unterzogen worden waren, mussten von der Analyse ausgeschlossen werden, da der Datensatz nicht ausreichend zu erheben war. Auf diese Weise ergab sich ein Kollektiv von 29 auswertbaren Patienten. Voraussetzung für den Einschluss in die Datenanalyse war die Grunderkrankung eines Hodgkin-Lymphoms und eine abgeschlossene allogene Stammzelltransplantation.

3.2 Datenerhebung und statistische Auswertung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv mittels Analyse der in der UK Köln vorliegenden Patientenakten. Die Informationen wurden über die Sichtung von radiologischen, pathologischen, laborchemischen und rechtsmedizinischen und in seltenen Fällen psychologischen Befunden sowie internen und externen Arztbriefen und mithilfe der Therapiedokumentation im Softwaresystem der UK Köln ermittelt. Bei zeitlich vor der Digitalisierung der Patientenakten liegenden Behandlungszeiträumen wurden zusätzlich die analogen Patientenakten im Archiv des Uniklinikums gesichtet. Nach Pseudonymisierung der erhobenen Daten durch Ersetzen des Namens mit einer Kodierungsnummer wurden die Daten mittels Microsoft Excel tabellarisch zusammengefasst und zur Auswertung an die Mitarbeiter aus dem Team der Statistik und Informationstechnologie der GHSG weitergegeben. Die Analyse der Daten erfolgte deskriptiv mithilfe des Programms SAS® Version 9.4; erhoben wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten sowie Streu- und Lagemaße. Zur Abschätzung des PFS und OS wurden Kaplan-Meier-Analysen erstellt.

3.3 Studienparameter und Studienendpunkte

Vor Beginn der Datenerhebung wurden die Patientencharakteristika und Endpunkte festgelegt, welche im Rahmen der Analyse erhoben und deskriptiv ausgewertet werden sollten. Mit dem Ziel einer möglichst umfassenden Charakterisierung der Patienten mithilfe der Transplantationsdaten und der Erhebung der Ergebnisse der Transplantation inkl. Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben, TRM sowie Lebensqualitätsparameter wurden nicht nur medizinische Fakten, sondern auch psychologische und soziologische Merkmale betrachtet.

Die vollständige Liste der 31 Studienparameter zeigt Tabelle 6. Sie lassen sich in 5 Datenkategorien einteilen. Die erste Datenkategorie umfasst die Patientencharakteristika. Zu diesen gehören u. a. das Stadium bei Erstdiagnose, Anzahl und Zeitpunkt der Manifestation sowie Therapie der Rezidive sowie deren Ansprechen inkl. Remissionsstatus unmittelbar vor AlloSCT. Bei Betrachtung der Vortherapien wurde insbesondere darauf geachtet, ob die Patienten bereits vor AlloSCT einer Therapie mit Brentuximab Vedotin und/oder Anti-PD1-Antikörpern erhalten hatten.

Die Einteilung der Rezidive nach der Erstlinientherapie erfolgte in die Kategorien „primärer Progress“, wenn ein Rezidiv weniger als 3 Monate nach Therapieende festgestellt wurde, „Frührezidiv“ im Zeitraum von 3 bis 12 Monaten und „Spätrezidiv“, wenn es später als 12 Monate nach Therapieende auftrat. Der Remissionsstatus wurde als CR, PR, stabiler Krankheitszustand („stable disease“ (SD)) und Progress („progressive disease“ (PD)) anhand der Cheson-Kriterien von 2007 definiert⁶⁰.

Zudem wurden die Konditionierungsschemata erhoben, der Spenderstatus (MRD, MUD, HAPLO) sowie der CMV-Status (Cytomegalie-Virus) von Spender und Empfänger und die Schemata der prophylaktischen Immunsuppression.

Die zweite Datenkategorie umfasste das beste Ansprechen auf die Transplantation, das Auftreten von Rezidiven oder Progressen, die angewandten Rezidivtherapien und das Überleben sowie das PFS der Patienten nach AlloSCT. Das PFS wurde ab Tag 0, dem Tag der Transplantation, ermittelt und ist als Überleben ohne Ereignis definiert, wobei als Ereignis das Eintreten des Todes oder die Feststellung eines Rezidivs bzw. Progresses anzusehen ist. Die Überlebenszeit (OS) nach AlloSCT wurde ebenfalls ab Tag 0 ermittelt, wobei als Ereignis definiert wurde, dass am Ende des Beobachtungszeitraums kein Todesdatum sowie keine Hinweise auf ein Versterben des Patienten ohne weitere Informationen zu erheben waren.

Für die Ermittlung des PFS und OS wurden die Kontrollpunkte der Therapienachsorge herangezogen. Für die Erhebung des Remissionsstatus' nach AlloSCT wurde der CT-morphologische Befund an Tag 100 post Transplantation betrachtet.

Zudem wurde der Chimärismus des Knochenmarks an Tag 30 post Transplantation erhoben. Vollständiger Chimärismus ist definiert als die Eigenschaft des Empfänger-Knochenmarks, dass nach stattgehabter Transplantation die Hämatopoese vollständig und ausschließlich aus Zellen des Spenders besteht. Es wird als Maß für das erfolgreiche Anwachsen, das sogenannte „Engraftment“, der Spenderzellen verwendet und stellt einen potenziellen prädiktiven Marker für ein Rezidiv des HL nach AlloSCT dar.⁶¹

In einer weiteren Datenkategorie wurde die Toxizität der Transplantation evaluiert. Dafür wurden das Auftreten einer schweren Infektion während des stationären Aufenthalts der AlloSCT, die Manifestation und Ausprägung einer akuten oder chronischen GVHD und die TRM erfasst. Für die Beurteilung einer schweren Infektion wurden die U.S.-amerikanischen Kriterien für unerwünschte Ereignisse („common terminology criteria for adverse events“ (CTCAE)) herangezogen. Eine Infektion wurde dann als schwer eingestuft, wenn sie in mindestens CTCAE Grad 3 einzuordnen war, definiert als ein schweres oder medizinisch signifikantes, aber nicht unmittelbar lebensbedrohliches Ereignis sowie ein Ereignis, das

den Krankenhausaufenthalt erforderlich machte oder verlängerte oder zu einer Behinderung des Patienten oder Einschränkung in der Alltagsfähigkeit führte. CTCAE Grad 4 ist definiert als ein Ereignis mit lebensbedrohlichen Konsequenzen, das ein unmittelbares Eingreifen notwendig macht.⁶²

Zur Analyse der psychosozialen Faktoren der vierten Kategorie wurden Merkmale betrachtet, welche vorrangig der Erfassung der Lebensqualität inkl. der Alltagsfähigkeit und des Wohlbefindens dienen. Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der ECOG-Performance-Status verwendet, welcher in Abhängigkeit von der Alltagsfähigkeit und dem Wohlbefinden der Patienten skaliert ist. 0 Punkte stehen hier für erhaltene Selbständigkeit ohne physische oder psychische Einschränkungen, wogegen die Punktzahl 4 einen vollkommen fremdabhängigen, immobilen Patienten und Maximalpunktzahl 5 einen toten Patienten beschreibt.⁶³ Zusätzlich sollte ermittelt werden, ob und wann die Patienten ihre Berufsfähigkeit wiedererlangten, ein Sexualleben oder generelles Interesse an einem solchen aufwiesen, im häuslichen und privaten Umfeld unterstützungsbedürftig waren und ob sie unter Fatigue litten. Des Weiteren wurde analysiert, über welche Zeiträume die Patienten stationär behandelt wurden und wie lange die Einnahme der Immunsuppressiva andauerte.

4 Ergebnisse

Die vor Beginn der Datenerhebung geplanten Studienparameter sollten die Bereiche allgemeine Patientencharakteristika, Konditionierung und Immunsuppression, Ansprechen und „Outcome“, sowie Toxizität der Therapie und Lebensqualität umfassen (siehe Tab. 6). Nach ausführlicher Recherche in den Patientenakten, wie in Kapitel 3.2 unter Material und Methoden beschrieben, zeigte sich jedoch, dass die Dokumentationen großflächige Lücken in Bezug auf die Parameter aus dem Bereich der Lebensqualität aufwiesen. Während laborchemische oder klinische Nebenwirkungen wie beispielsweise Hautbefall einer GVHD oder serologisches Nierenversagen präzise beschrieben worden waren, gab es keine oder kaum messbare Daten über psychosoziale Nebenwirkungen, und auch der ECOG-Status war allenfalls partiell dokumentiert. Aus diesem Grund musste die geplante Erhebung und Auswertung des *ECOG-Performance-Status*, des *beruflichen Wieder-einstiegs*, der *Lebensqualitätsparameter Fatigue-Symptomatik*, *häusliche Unterstützungs-bedürftigkeit* und *Sexualität* verworfen werden. Tabelle 7 zeigt die endgültige Liste der Studienparameter, für die eine ausreichende Menge an Daten zur Analyse erhoben werden konnten.

4.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Von den 29 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom, die in dem untersuchten Zeitraum an der Universitätsklinik Köln eine allogene Stammzelltrans-

plantation erhalten haben, waren 21 (72,4 %) männlichen Geschlechts. Für keinen Patienten wurde eine Identifikation mit einem diversen Geschlecht dokumentiert. Das Alter bei Erstdiagnose reichte von 11 bis 48 Jahren, der Median lag bei 27 Jahren. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der AlloSCT lag bei 31,7 Jahren mit einem Median von 30 Jahren, insgesamt waren die Patienten zwischen 18 und 51 Jahren alt (siehe Tab. 8).

Das Krankheitsstadium nach Ann Arbor bei Erstdiagnose war für 24 Patienten (82,8 %) dokumentiert, hiervon fehlte bei 3 Patienten (12,5 %) die Dokumentation über das Suffix A/B bezüglich der Ausbildung von B-Symptomatik. Von den 24 Patienten mit dokumentiertem Stadium bei Erstdiagnose hatten 12 Patienten ein Stadium IV (50 %). 6 Patienten (25 %) befanden sich in dem Stadium IIA, für 3 Patienten (12,5 %) war das Stadium IIB dokumentiert und für 2 Patienten (8,3 %) Stadium IIIB, zudem befand sich ein zusätzlicher Patient im Stadium III. Die Dokumentation weiterer Risikofaktoren war unzureichend. Tabelle 8 zeigt einen Überblick über die allgemeinen Patientencharakteristika.

4.2 Therapielinien vor allogener Stammzelltransplantation

4.2.1 Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapie teilt sich auf ABVD- (14/29, d.h. 48,3 % der analysierten Patienten) und auf BEACOPP-basierte Therapieregime (13/29, d.h. 44,8 % der analysierten Patienten) relativ gleichmäßig auf. 41,4 % der Patienten erhielten eine konsolidierende Strahlentherapie. Ein Patient erhielt im Rahmen der HD18-Studie Rituximab zusätzlich zu BEACOPP⁶⁴. Das Ansprechen auf die Erstlinientherapie war für 16 Patienten dokumentiert (55,2 %) und ist in Tabelle 9 aufgeführt. Von diesen haben 50 % eine CR, und 6,3 % (ein Patient) eine PR erreicht. Bei 43,8 % (7 Patienten) wurde ein Progress nach der Erstlinientherapie dokumentiert (siehe Tab. 10 und Tab. 9, Erstlinientherapie und -ansprechen).

Fast die Hälfte der Patienten (13/28 Patienten), für die der Zeitpunkt des ersten Rezidivs dokumentiert war (28 Patienten, 96,6 %), hatte ein Spätrezidiv, d. h. später als 12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie (s. Tab. 11). 5 der Patienten (17,9 %) waren primär progredient innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie, und 10 Patienten (35,7 %) hatten ein Frührezidiv im Zeitraum von 3 bis 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie.

4.2.2 Rezidivtherapie

In Tabelle 12 und Tabelle 13 ist eine Übersicht aller Therapien vor AlloSCT aufgeführt.

Tabelle 14 zeigt, dass als Rezidivtherapie nach Versagen der Erstlinientherapie bei einem großen Teil der Patienten eine HDCT mit anschließender autologer Stammzelltransplantation durchgeführt wurde (18 Patienten, 61,2 %). Jedoch erhielt auch ein signifi-

kanter Teil der Patienten diverse Chemotherapieprotokolle ohne Hochdosistherapie als Rezidivtherapie (9 Patienten, 31 %). Als intensive Induktionstherapie mit dem Ziel der konsolidierenden Hochdosischemotherapie und autologen SZT (Stammzelltransplantation) wurde bei 17 Patienten DHAP (58,6 %), bei 3 Patienten IGEV (10,3 %) und bei 2 Patienten ICE (6,9 %) angewandt. Bei 6 Patienten (20,7 %) kam zusätzlich, bei 2 Patienten (6,9 %) als Monotherapie eine Bestrahlungstherapie zur Anwendung. In jeweils 2 Fällen (jeweils 6,9 %) wurden an ABVD oder BEACOPP angelehnte Chemotherapieprotokolle zur Rezidivtherapie angewandt.

Bei 9 Patienten, bei denen im ersten Rezidiv keine HDCT und ASCT angewandt wurde, geschah dies bei einem späteren Rezidiv, sodass insgesamt zum Zeitpunkt der AlloSCT 26 Patienten einer HDCT und ASCT unterzogen (89,7 %, siehe auch Tab. 13) worden waren. Bei einem Patienten musste aufgrund einer frustranen Stammzellmobilisation auf die ASCT verzichtet werden, bei einem Patienten waren diesbezüglich keine detaillierten Informationen zu ermitteln.

Zur Reinduktionschemotherapie direkt vor AlloSCT wurde in 51,7 % der Fälle das IGEV-Schema angewandt (15 Patienten). 8 Patienten erhielten Brentuximab Vedotin (27,6 %) als letzte Therapie vor AlloSCT und 2 Patienten erhielten eine andere zielgerichtete bzw. immunmodulatorische Therapie (6,9 %, Anti-PD1-Antikörper und Lenalidomid). Bei einem Patienten (3,4 %) war die HDCT und ASCT sowohl die Therapie des ersten Rezidivs als auch die letzte Therapie vor AlloSCT. 4 Patienten erhielten andere Chemotherapieprotokolle zur Reinduktionschemotherapie (13,8 %; Trofosamid, B-ALL-Protokoll, Ifosfamid in Kombination mit Dexamethason, Vinorelbin in Kombination mit Gemcitabin und Doxorubicin). Tabelle 15 zeigt die Reinduktionschemotherapien.

Kumulativ erhielten 75,9 % der Patienten DHAP, 62,1 % IGEV und 10,3 % ICE sowie 11/29 Patienten Brentuximab Vedotin (37,9%), 3 Patienten einen Anti-PD1-Antikörper (10,3 %) und 2 Patienten den bispezifischen Antikörper AFM13 (6,9 %⁶⁵) zur Rezidivtherapie vor allogener SZT; zudem kamen weitere Mono- oder Kombinationschemotherapien sowie Radiotherapie (8 Patienten, 27,6 %) zum Einsatz. In wenigen Fällen wurde auf die Erstlinientherapieprotokolle mit ABVD- oder BEACOPP-ähnlichen Regimes zurückgegriffen (2/29 (6,9 %) und 4/29 (13,8 %)). 5 Patienten (17,2 %) erhielten eine andere zielgerichtete Therapie mit Substanzen wie z. B. Ruxolitinib (im Rahmen von klinischen Studien)⁶⁶. Die mediane Anzahl an Vortherapien vor AlloSCT lag bei 4 Therapielinien. Die Tabellen 12, 13 und 16 geben einen Überblick über alle Therapien vor AlloSCT.

4.3 Allogene Stammzelltransplantation

4.3.1 Remissionsstatus zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation

Nach der Induktionstherapie befanden sich 5 Patienten vor der AlloSCT in CR (17,2 %). Bei den meisten Patienten (15 Patienten, 51,7 %) zeigte sich eine PR, bei 6 Patienten (20,7 %) lag eine progrediente und bei 3 Patienten (10,3 %) eine stabile Erkrankung vor (PD und SD, siehe auch Tab. 17).

4.3.2 Konditionierungsschemata und Immunsuppression

Zur Konditionierung vor AlloSCT wurde bei allen Patienten ein Fludarabin-haltiges Schema verwendet. 13 Patienten (44,8 %) erhielten eine Kombination von Fludarabin mit Busulfan. Die zweitgrößte Gruppe bildeten 5 Patienten (17,2 %), deren Konditionierung nach einem Schema mit Fludarabin, ATG und Melphalan erfolgte. Weitere 5 Patienten erhielten Fludarabin in einer Kombination mit Treosulfan und ATG; bei 4 Patienten (13,8 %) wurde diese Konditionierung ohne ATG angewandt. Ein Patient (3,4 %) erhielt Fludarabin und Busulfan mit ATG. Ein Patient wurde zusätzlich zu Fludarabin und Cyclophosphamid noch einer Ganzkörperbestrahlung mit 2 Gy (TBI) unterzogen. Die Konditionierungsschemata sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Zur prophylaktischen Immunsuppression (siehe Tab.19) erhielten die meisten Patienten einen Calcineurin-inhibitor (meist Ciclosporin A, seltener Tacrolimus) in Kombination mit MMF (18/29 Patienten, 62,1 %). Bei 7 Patienten (24,1 %) wurde zusätzlich oder alternativ zu dem Calcineurininhibitor noch MMF in Kombination mit Methotrexat oder Cyclophosphamid verabreicht. Im Rahmen der OCTET-Studie erhielten 2 Patienten nur Cyclophosphamid an Tag 3 und 4 nach AlloSCT (6,9 %)⁴⁹. 2 Patienten erhielten zusätzlich zu den 2 Cyclophosphamid-Gaben noch den mTOR-Inhibitor Everolimus für 100 Tage post Transplantation im Rahmen der 2016 begonnenen und noch nicht veröffentlichten OCTET-ever-Studie der Universitätsklinik Köln.

Zur Fortführung der Immunsuppression im Gesamtverlauf nach AlloSCT waren für 28 Patienten Daten hinterlegt. Bei 13 Patienten (46,4 %) war eine zumindest vorübergehende Intensivierung der immunsuppressiven Therapie aufgrund einer GVHD in Form einer Erhöhung der Dosis der angewandten Immunsuppression oder einer Erweiterung um eine Substanz erforderlich. Detailliertere Informationen zur Inzidenz der akuten und chronischen GVHD und zum jeweiligen Schweregrad sind Tabelle 20 zu entnehmen.

Bei 15 (51,7 %) Patienten konnte die immunsuppressive Therapie im Verlauf ausgeschlossen werden. Bei 6 Patienten (20,7 %) wurde kein Ende der Immunsuppressiva-einnahme dokumentiert; der Grund hierfür war bei 4 Patienten (13,8 %) eine chronische

GVHD mit dauerhafter immunsuppressiver Therapie. Für die anderen 2 Patienten ohne Enddatum der immunsuppressiven Therapie (10,3 %) lagen nicht genug Daten vor. 6 Patienten (20,7 %) des Gesamtkollektivs verstarben vorzeitig vor einer regelhaften Beendigung der Immunsuppression (s. u., siehe hierzu auch Tab. 19 und 21).

4.3.3 Donorstatus und Chimärismus

Die Mehrheit der Stammzellspenden erfolgte von MUD, dies war bei 14 Patienten der Fall (48,3 %). Darauf folgten mit 9 Patienten (31 %) haploidentische Spender und MRD bei 6 Patienten (20,7 %, siehe auch Tab. 22). Der CMV-Antikörper-Status zwischen Empfänger und Spender war gleichmäßig verteilt. So waren bei jeweils 8 Patienten (jeweils 27,6 %) Spender und Empfänger CMV-positiv, beide CMV-negativ bzw. der Spender CMV-negativ bei positivem Empfänger. Lediglich bei 5 Patienten (17,2 %) lag ein CMV-positiver Spender bei CMV-negativem Empfänger vor (siehe Tab. 23).

Es lagen Chimärismusanalysen von 26 Patienten vor (89,7 %, siehe Tab. 24), bei 24 Patienten (92,3 %) wurde bei der ersten Kontrolle an Tag 30 ein vollständiger Chimärismus verzeichnet. Lediglich bei einem Patienten (3,8 %) bestand bei der ersten Kontrolle nur ein unvollständiger Chimärismus. Auch dieser Patient entwickelte im weiteren Verlauf einen kompletten Chimärismus. Ein Patient (3,8 %) erreichte keinen Chimärismus, bei 3 Patienten (10,3 %) konnte kein Chimärismus dokumentiert werden. Grund dafür waren in einem Fall ein vorzeitiges Versterben des Patienten an einer Komplikation, bei den anderen Patienten waren keine genaueren Informationen zu ermitteln.

4.3.4 Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation: schwere Infektion und GVHD

Der stationäre Aufenthalt während bzw. nach der AlloSCT wurde für 28 Patienten dokumentiert und dauerte im Mittel 41,7 Tage mit einer Standardabweichung von 13,9 Tagen. Der mediane Aufenthalt lag bei 37,5 Tagen und die Gesamtspanne bei 27 bis 96 Tagen; einen Überblick gibt Tabelle 25.

14 Patienten (48,3 %) erlitten während des stationären Aufenthalts nach der AlloSCT oder im weiteren Verlauf eine schwere Infektion CTCAE Grad 3 oder 4⁶². In Tabelle 20 sind die Daten über die schwere Infektion und beide Ausprägungsformen der GVHD aufgeführt. Daten über die Manifestation einer akuten GVHD (aGVHD) waren für 28 Patienten (96,6 %) zu finden. Von diesen entwickelten 5 Patienten eine akute GVHD Grad I (17,9 %), 2 Patienten erfuhr eine Grad II (7,1 %), 6 Patienten eine Grad III akute GVHD (21,4 %), und bei 3 Patienten war eine Grad IV (10,7 %) akute GVHD dokumentiert. 12/29 Patienten (42,9 %) entwickelten keine aGVHD. Bezüglich einer chronischen GVHD (cGVHD) lagen Informationen von 26 Patienten (89,7 %) vor. Ein Patient erlitt eine milde chronische GVHD

(3,8 %), 3 Patienten eine moderate GVHD (11,5 %). Bei 9 Patienten wurde eine schwere („severe“) chronische GVHD festgestellt (34,6 %). 13 Patienten entwickelten keine cGVHD (50 %). Die Mehrheit der Patienten mit aGVHD hatte einen MUD-Spender (62,5 % aller aGVHD-Fälle). 69,2 % der Patienten mit cGVHD hatten einen MUD-Spender (siehe auch Tab. 26).

Von den Patienten mit HAPLO-Spender haben 4/9 eine aGVHD entwickelt (44,4 % der Patienten mit HAPLO-Spender), bei 2/6 Patienten mit MRD-Spender (33,3 % der Patienten mit MRD-Spender) und bei 10/14 Patienten (71,4 %) mit MUD wurde eine aGVHD dokumentiert, wobei bei jeweils einem Patienten mit MRD- und HAPLO-Donor und bei 7 Patienten mit MUD eine akute GVHD Grad III zu dokumentieren war. Bei 3 Patienten mit MRD trat eine cGVHD auf (50 %), bei einem Patienten mit HAPLO (11,1 % der HAPLO-Patienten) und bei 9 Patienten mit MUD trat eine cGVHD auf (64,3 % der MUD-Patienten), wobei bei 2 Patienten mit MRD, bei einem Patienten mit HAPLO-Spender und 6 Patienten mit MUD eine schwere cGVHD zu verzeichnen war. Die Tabellen 26 und 27 zeigen die Komplikationsraten in Abhängigkeit vom Spenderstatus.

Jeder der 3 Patienten, welche vor AlloSCT mit einem Anti-PD1-Antikörper behandelt worden waren, entwickelte eine akute GVHD, hierbei in 2 Fällen höhergradig und eine aGVHD Grad I. Einer der Patienten mit Grad III aGVHD entwickelte zudem eine moderate cGVHD. Alle dieser Patienten hatten Cyclophosphamid zur immunsuppressiven Prophylaxe erhalten.

Ebenso kam es unter den 4 Patienten, die mit einem Anti-PD1-Antikörper bei Rezidiv nach AlloSCT behandelt wurden, zur Manifestation einer GVHD: in jeweils 2 Fällen (6,9 %) trat eine leichte (Grad I-II) und eine schwere (Grad III-IV) aGVHD auf. Jeweils 2 Patienten (6,9 %) entwickelten eine moderate und eine schwere cGVHD.

4.4 Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation

Für 26 von 29 Patienten (89,7 %) war das Ansprechen auf die AlloSCT bei dem ersten Restaging-Termin nach 100 Tagen post Transplantation dokumentiert. Bei 18 Patienten konnte eine komplette Remission dokumentiert werden, 5 Patienten hatten eine PR und 3 Patienten einen Progress (69,2 %, 19,2 % und 11,5 % respektive, siehe Tab. 28).

Von den 6 Patienten, bei denen als Remissionsstatus vor der AlloSCT ein Progress festgestellt werden musste, wurden bei jeweils 2 Patienten in der ersten Kontrollbildgebung nach AlloSCT eine CR bzw. eine PR dokumentiert, ein Patient verstarb vor Durchführung der ersten Kontrollbildgebung, bei einem Patienten wurde ein persistierender Progress dokumentiert. Tabelle 17 zeigt den Remissionsstatus vor AlloSCT.

Von den 29 beobachteten Patienten sind 11 (37,9 %) am Ende des Beobachtungszeitraums am Leben, in Remission und haben kein Ereignis, d.h. kein Rezidiv oder eine letale Komplikation entwickelt. 14 Patienten (48,3 %) erlitten einen Progress oder ein Rezidiv nach AlloSCT, davon sind 6 (20,7 %) weiterhin am Leben und 8 (27,6 %) verstorben. 4 Patienten (von 29; 13,8 %) sind primär verstorben, ohne vorher einen Progress oder ein Rezidiv entwickelt zu haben, davon 3 an den Komplikationen der Transplantation und ein Patient aus unbekanntem Gründen. Keiner der Patienten, die vor AlloSCT mit Anti-PD1-Antikörpern behandelt worden waren, entwickelte innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv. Einen Überblick gibt die Tabelle 21 sowie Abbildung 3.

Daraus ergibt sich, dass bei 18 Patienten ein PFS-Ereignis vorlag. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 16,3 Monaten lag das geschätzte 1-Jahres-PFS bei 57,5 % (95 % Konfidenzintervall 39,1 % bis 75,9 %) und das 3- bzw. 5-Jahres-PFS bei jeweils 30,5 % (95 % Konfidenzintervall 11,8 % bis 49,2 %, siehe hierzu auch Abb. 2).

Nur ein Patient mit HAPLO-Spender hat ein Rezidiv entwickelt (11,1 %, 1 Patient von 9 Patienten mit HAPLO-Spender). Dagegen hat die Hälfte der 14 Patienten mit MUD-Spender (7 Patienten, 50 %) und alle 6 Patienten mit MRD-Spender ein Rezidiv entwickelt (siehe auch Tab. 26).

Insgesamt sind 12 von 29 Patienten (41,4 %, siehe Tab. 21 und Abb. 3) im Beobachtungszeitraum unserer retrospektiven Analyse verstorben, davon 7 Patienten an den Folgen der Transplantation (24,1 %) und 3 an einem Progress/Rezidiv des HL (10,3 %). Bei 2 Patienten war keine Todesursache zu ermitteln. Als transplantations-assoziierte Todesursachen wurden bei einem Patienten eine intrazerebrale Blutung nachgewiesen, bei den anderen verstorbenen Patienten wurde als Todesursache Multiorganversagen im septischen Schock – teilweise unter maximaler Immunsuppression bei schwerer GVHD – dokumentiert.

Das geschätzte 1-Jahresüberleben aller Patienten lag bei einer medianen Beobachtungszeit von 58,6 Monaten bei 79,2 % (95% Konfidenzintervall 64,3 % bis 94 %), das 3-Jahresüberleben und das 5-Jahresüberleben bei 60,6 % (95 % Konfidenzintervall 40,9 % bis 80,2 %) bzw. 49,9 % (95 % Konfidenzintervall 28 % bis 70,7 %). Bei Patienten mit Rezidiv nach AlloSCT lag das geschätzte 1-Jahresüberleben bei einer medianen Beobachtungszeit von 13,7 Monaten bei 62,5 % (95 % Konfidenzintervall 29 % bis 69 %) und das 3-Jahresüberleben bei 12,5 % (95 % Konfidenzintervall 0 % bis 35,4%). Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abb. 4 und Abb. 5 dargestellt; die Übersicht über die Rezidivtherapien nach AlloSCT findet sich in Tabelle 29. Von den 14 Patienten mit Progress/Rezidiv nach AlloSCT haben 12 eine Rezidivtherapie erhalten (85,7 % bzw. 41,4 % des Gesamtkollektivs), die meisten mit Brentuximab Vedotin (10 von 12 bzw. 29

Patienten, 71,4 % bzw. 34,5 % respektive). Bei jeweils 7 Patienten (50 % bzw. 24,1 %) wurde eine Therapie mit Donorlymphozyten und/oder Radiatio angewandt. 4 Patienten (28,6 % bzw. 13,8 %) wurden erstmalig einer Therapie mit Anti-PD1-Antikörpern unterzogen. In 7 Fällen (50 % bzw. 24,1 %) kamen andere zielgerichtete Medikamente (Rituximab, Ruxolitinib, Everolimus, Lenalidomid) zum Einsatz. Es lagen keine ausreichenden Daten über das beste Ansprechen auf die Rezidivtherapie nach AlloSCT vor, sodass hier keine zufriedenstellende Analyse durchgeführt werden konnte.

5 Diskussion

Die vorliegende retrospektive Analyse diente dazu, sowohl das Kollektiv als auch die Ergebnisse der AlloSCT des Transplantationszentrums der UK Köln in Zusammenschau mit den aktuellen, überwiegend retrospektiven Daten zur allogenen SZT beim HL zu beurteilen, aktuelle Konditionierungskonzepte und neue Therapieansätze in die Evaluation einzubeziehen, dadurch der Frage der Rolle der allogenen Stammzelltransplantation beim HL im klinischen Alltag weiter nachzugehen und Ansätze zur Optimierung der Anwendung der allogenen SZT in diesem Patientenkollektiv zu entwickeln.

Die untersuchte Studienpopulation in dieser unizentrischen, retrospektiven Arbeit ist an wissenschaftlichen Standards gemessen klein, erbringt ihre Relevanz jedoch über die aufgrund des kleinen Kollektivs zu ermittelnden Details sowie die weit aufgestellte Analyse.

Es wurden 29 Patienten untersucht, welche im Zeitraum vom 2009 bis 2018 an der Universitätsklinik Köln einer AlloSCT unterzogen worden waren. Mit einem medianen Alter von 30 Jahren (Altersverteilung 18 bis 51 Jahre) lagen die Patienten leicht unter dem Durchschnittsalter bei AlloSCT; es zeigte sich die vorbeschriebene, ungleiche Verteilung zugunsten des männlichen Geschlechts.

Ein signifikanter Anteil der Patienten litt bereits bei Diagnosestellung unter einem fortgeschrittenen Stadium des HL (Stadium III und IV bei 15 Patienten, 51,7 %) und war zum Zeitpunkt der AlloSCT intensiv vorbehandelt: 89,7 % der analysierten Patienten wurden zuvor einer HDCT und ASCT unterzogen; 37,9 % und 10,3 % respektive waren mit Brentuximab Vedotin und Anti-PD1-Antikörpern behandelt worden. Die mediane Anzahl an Therapien vor AlloSCT lag bei 6. Nur 17,2 % der Patienten (5/29) gingen mit einer CR, 51,7 % mit einer PR in die AlloSCT. 20,7 % hatten zum Zeitpunkt der AlloSCT einen Progress.

Im Vergleich mit einer Reihe von aktuellen retrospektiven Analysen⁶⁷⁻⁷¹ hatten die Patienten damit seltener eine CR und häufiger eine progrediente, d.h. nicht kontrollierte Erkrankung vor AlloSCT. Lediglich in der von Gaudio et al. 2019 publizierten retrospektiven Analyse hatten 54 % der Patienten vor AlloSCT eine chemotherapieresistente Erkrankung, d. h. einen Progress vor AlloSCT.⁷¹

In allen oben genannten retrospektiven Analysen wurden größtenteils nicht-myeloablative Konditionierungsschemata angewandt. Alle in dieser Arbeit analysierten Patienten erhielten eine Fludarabin-haltige, nicht-myeloablative Konditionierung, wobei die Auswahl des Kombinationspartners von Fludarabin in Abhängigkeit des Spenders erfolgte. 4 von 9 Patienten mit haploidentischem Spender erhielten Cyclophosphamid zur GVHD-Prophylaxe, die restlichen 5 Patienten erhielten einen Calcineurininhibitor mit Mycophenolat-Mofetil; insgesamt erhielten 9 Patienten (31 %) Cyclophosphamid als Monosubstanz oder als Kombinationspartner zur GVHD-Prophylaxe (siehe auch Tab. 19).

Die Rate an aGVHD Grad II-IV der Patienten in dieser Analyse ordnet sich mit 39,3 % im Vergleich mit den oben genannten Arbeiten im Mittelfeld ein, bei denen die Spanne zwischen 14,5 % (kumulative Inzidenz der aGVHD an Tag 100 post Transplantation, Rivas et al. 2020⁶⁷) und 33 % (Paul et al. 2020, Kohorte mit Anti-PD1-Antikörper-Therapie vor AlloSCT^{68,69}). Die Inzidenz der moderaten bis schwergradigen cGVHD der Kölner Patienten ist mit 46,2 % (34,6 % schwergradig) die Höchste; bei den nach nicht vor AlloSCT mit Anti-PD1-Antikörpern vorbehandelten Patienten von Ito et al. fand sich die nächsthöchste kumulative Inzidenz von 34,2 %. Eine auffällig niedrige kumulative Inzidenz der cGVHD findet sich in der Kohorte von Patienten mit Anti-PD1-Antikörper-Therapie vor AlloSCT bei Paul et al. (3 % kumulative 24-Monats-Inzidenz⁶⁸). Hier lag der Anteil an Patienten mit CR vor AlloSCT bei 53 % im Vergleich zu 17,9 % bei den Patienten unserer Analyse.⁶⁷⁻⁷¹

Die relativ hohe Rate an Grad II-IV aGVHD und an mittelschwerer bis schwerer chronischer GVHD könnte in Zusammenschau mit den retrospektiven Analysen von Gaudio et al. 2019, Ito et al. 2020, Martinez et al. 2020, Paul et al. 2020, Rivas et al. 2020 u. a. durch den geringeren Anteil an Patienten mit MRD oder haploidentischem Donor in unserem Kollektiv bedingt sein. Bei Castagna et al. 2017 lag in einer prospektiven Analyse von Patienten mit haploidentischem Spender die kumulative Inzidenz der cGVHD bei 16 %. Die Patienten erhielten neben Cyclophosphamid an Tag 3 und 4 post Transplantation im weiteren Verlauf einen Calcineurininhibitor und MMF zur Immunsuppression⁷². Alle Patienten in unserer Analyse erhielten einen Allograft aus peripherem Blut. In einer früheren retrospektiven Studie von 2014 konnten Castagna et al. nachweisen, dass der Entnahmeort des Allografts (Knochenmark vs. peripheres Blut) in Bezug auf die Inzidenz an aGVHD und cGVHD vor allem zusammen mit der Anwendung von Post-Transplant-Cyclophosphamid zur GVHD-Prophylaxe keine statistisch signifikanten Unterschiede aufweist⁷³. In unserer Analyse erfuhren 4 der 9 Patienten mit HAPLO-Spender eine akute und keine chronische GVHD (davon einer eine Grad III aGVHD), ein Patient entwickelte keine akute, jedoch eine schwere chronische GVHD als einziger aus der HAPLO-Gruppe. Insgesamt war in unserer Analyse die Rate an relevanter GVHD bei Patienten mit haploidentischem Spender gering.

3 der von uns analysierten Patienten waren bereits vor AlloSCT mit Anti-PD1-Antikörpern behandelt worden und entwickelten mindestens eine Grad I aGVHD, 2 Patienten sogar einen Grad III. Ein Patient entwickelte eine moderate cGVHD. Alle Patienten hatten Post-Transplant-Cyclophosphamid als GVHD- Prophylaxe erhalten. Keiner der Patienten wies bis zum Ende des Überwachungszeitraums ein Rezidiv auf. Die Studienlage für Patienten mit Anti-PD1-Antikörpertherapie vor AlloSCT deutet ebenfalls auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer (schweren) GVHD hin, weist jedoch auch die Gabe von Cyclophosphamid als protektiven Faktor dagegen aus. Die protektive Wirkung von Cyclophosphamid in diesen Szenarien konnte in einer retrospektiven Studie von Paul et al. 2020 nachgewiesen werden. Hier zeigte sich – wie bereits oben beschrieben – die kumulative Inzidenz der akuten oder chronischen GVHD nicht erhöht gegenüber Patienten, die mit Anti-PD1-Antikörpern vorbehandelt waren⁶⁸.

4 Patienten wurden bei Rezidiv nach AlloSCT mit Anti-PD1-Antikörpern behandelt. Diese wiesen sowohl eine akute als auch chronische GVHD auf, jedoch lässt eine mangelnde Dokumentation der Zeitpunkte der GVHD-Manifestation keine direkte Aussage über die zeitliche Korrelation zu. Von diesen Patienten sind 2 an dem rezidierten HL verstorben. Wie oben erläutert, lag der gesamte Anteil GVHD-Manifestationen unter den Patienten dieser Analyse im Vergleich mit den oben genannten Arbeiten höher.

Neben dem Spenderstatus könnte eine weitere Ursache für diese erhöhte Gesamtrate an GVHD in unserem Kollektiv die geringere Krankheitskontrolle vor AlloSCT sein. In der Studie von Paul et al. wurden Patienten mit chemotherapieresistenten HL, d. h. Patienten mit progredienter Erkrankung vor AlloSCT, ausgeschlossen und fallen entsprechend in den Ergebnissen nicht ins Gewicht⁶⁸. In der oben erwähnten Kohorte der Patienten mit Anti-PD1-Antikörper-Therapie nach AlloSCT von Ito et al.⁷⁰ wiederum lag der Anteil von Patienten mit Progress vor AlloSCT bei 20 % (im Vergleich zu 20,7 % bei den Kölner Patienten). Eine andere Ursache für eine geringere Inzidenz einer relevanten GVHD könnte die protektive Wirkung der Applikation von Post-Transplant-Cyclophosphamid sein, welches bei allen Patienten von Paul et al. 2020 und dagegen nur bei 32 % der Patienten von Ito et al. 2020 (in der Kohorte mit Anti-PD1-Antikörpern vor AlloSCT) und sogar nur 17,2 % der Kölner Patienten angewandt wurde. Von letzteren hatte in der Gruppe von Patienten mit Therapie mit Anti-PD1-Antikörpern nach AlloSCT nur ein Patient zuvor Cyclophosphamid zur immunsuppressiven Prophylaxe erhalten, wobei alle Patienten dieser Gruppe (13,8 %) eine mindestens moderate cGVHD und (mit einer Ausnahme) eine mindestens Grad II aGVHD entwickelt haben. Keiner der Patienten in der Studie von Ito et al., der mit Post-Transplant-Cyclophosphamid behandelt wurde, entwickelte eine cGVHD.^{68,70}

Das Gesamtansprechen der Kölner Patienten war mit 88,4 % (69,2 % CR und 19,2 % PR bei der ersten Kontrolle nach 100 Tagen post AlloSCT) vergleichbar oder sogar geringgradig besser im Vergleich mit den oben genannten Studien: während Ito et al. 2020 vor allem bei Patienten, die mit Anti-PD1-Antikörpern vorbehandelt waren, deutlich bessere Ergebnisse (80 % CR nach AlloSCT bei ebenfalls kleinem Patientenkollektiv, n = 35) vermerken konnte, schafften Patienten ohne Vortherapie mit Checkpoint-Inhibitoren in derselben Studie nur in 55 % der Fälle eine CR nach AlloSCT und in der Studie von Gaudio et al. 2019 sogar nur 43 % (jedoch mit 54 % chemoresistenten, d. h. progredienten Tumoren von AlloSCT).^{70,71}

Bezüglich OS und PFS zeigen sich in Betrachtung der retrospektiven Analysen von Rashidi et al., Gaudio et al. und Rivas et al. vergleichbare Werte. Zwar sind die Ergebnisse der vorliegenden Analyse mit einem 1-Jahres-OS mit 79,2 % besser als von Rashidi et al. 2016 (68 %), vergleicht man jedoch das in unserer Analyse ermittelte Gesamtüberleben mit den zeitlich zensierten Werten der Meta-Analyse von Rashidi et al. 2016, in denen nur die Publikationen aus dem Jahr 2000 oder später berücksichtigt wurden, so ergeben sich ähnliche 3-Jahres-OS -Werte (60,6 % in der vorliegenden Analyse versus 60 % bei Rashidi et al. 2016); die Ergebnisse von Rivas et al. 2020 verhalten sich demgegenüber schlechter mit einem 2-Jahres-OS von 43 %. Auch das 5-Jahres-OS von 35 % aus der Studie von Gaudio et al. 2019 zeigt sich deutlich schlechter im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit. Auch in Bezug auf das PFS sind die Ergebnisse der Kölner Patienten mit denen der Meta-Analyse vergleichbar. Das 1-Jahres-PFS und 3-Jahres-PFS war bei der vorliegenden Analyse 57,9 % und 30,5 %, die Ergebnisse von Rashidi liegen bei 60 % und 40 % der Studien ab 2000 (50 % und 31 % in der Gesamtanalyse). Mit einem 2-Jahres-PFS von 27 % sind die Ergebnisse von Rivas et al. 2020 schlechter; das 5-Jahres-PFS von 34 % bei Gaudio et al. 2019 ist dem von 30,5 % aus der vorliegenden Arbeit jedoch vergleichbar.^{67,71,74}

Insgesamt konnte unsere Analyse nachweisen, dass die Ergebnisse der an der UK Köln allogenen transplantierten HL-Patienten mit den berichteten Daten aus der Literatur vergleichbar sind. Unsere Ergebnisse bekräftigen den möglichen prädiktiven Wert des Spenderstatus' und der Remission vor AlloSCT im Hinblick auf das Auftreten einer cGVHD, möglicherweise auch im Hinblick auf das Auftreten einer aGVHD, und deuten die wichtige Rolle der des haploidenten Spenderstatus beim HL an. Zudem unterstützt die höhere Rate an CR nach AlloSCT im Vergleich zu vor AlloSCT das Vorliegen eines GVL-Effekts.

Die vorliegende durchgeführte Analyse hat wesentliche Limitierungen, beginnend beim retrospektiven und unizentrischen Charakter der Arbeit. Zudem ist das Patientenkollektiv klein, was sicherlich v. a. darauf zurückzuführen ist, dass der überwiegende Teil der

Patienten mit der Erstlinientherapie geheilt werden kann und dass die Entscheidung zur Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation beim HL auf einer individuellen Entscheidung und der Abwägung von Nutzen und möglicher relevanter transplantations-assoziiertes Toxizität beruht.

Ein wesentlicher Teil der initialen Fragestellung nach den Lebensqualitäts-Parametern der Patienten sowie den Begleitumständen ihrer Krankengeschichte, den Nebenwirkungen ihrer Therapien und den psychosozialen Folgen ihrer Erkrankung konnte aufgrund mangelnder Datenlage nicht beantwortet werden. Hier zeigt sich ein deutlicher Verbesserungsbedarf in der Dokumentation der klinischen Verlaufskontrollen, ggf. auch in der psychologischen Betreuung während und nach den Therapien. Da die Patienten in der Mehrzahl der Fälle junge und bis zum Erkrankungszeitpunkt gesunde Menschen sind, welche den größten Teil ihres Lebens noch vor sich haben und oftmals wesentliche Lebensabschnitte wie Familienplanung oder das Erlernen eines Berufs noch nicht abgeschlossen haben, sollte hier (soweit möglich) der Erhalt dieser Fähigkeiten angestrebt werden und die Fortsetzung eines normalen Lebensalltags weitestmöglich in die Therapieplanung miteinbezogen werden. Patienten mit Hodgkin-Lymphom haben nachweislich Defizite in der Ausübung ihrer Sexualität und sind häufig von relevanter Fatigue-Symptomatik betroffen.^{75,76}

Der Frage der Effektivität und Sicherheit der Anwendung eines Anti-PD1-Antikörper vor oder nach AlloSCT ist an unserem Patientenkollektiv durch die geringe Zahl an Patienten, die zu einem dieser Zeitpunkte mit einem Anti-PD1-Antikörper behandelt wurden, nur sehr eingeschränkt nachzugehen.

Mit der sehr erfolgreichen Anwendung der Anti-PD1-Antikörper beim rezidivierten HL muss die Rolle der allogenen Stammzelltransplantation erneut diskutiert werden. Die Checkpoint-Inhibitoren weisen auch bei chemoresistenten Tumoren hohe Ansprechraten auf. Anzumerken ist jedoch, dass der überwiegende Anteil der Patienten unter einem Anti-PD1-Antikörper bzw. nach Therapie mit einem Anti-PD1-Antikörper ein Rezidiv des HL entwickelt; dennoch sind die bisher dokumentierten Überlebensdaten sehr gut. Das Nachbeobachtungsintervall ist jedoch noch relativ kurz. Im Hinblick auf das Wiederansprechen der Chemotherapie nach Therapie mit Anti-PD1-Antikörpern wird eine Wiederherstellung der Chemosensibilität vermutet.^{29,37,70}

Ein direkter Vergleich dieser beiden Therapieansätze, der AlloSCT und der Anti-PD1-Therapie, wäre hilfreich, wird vermutlich jedoch kaum praktikabel sein. Die Anti-PD1-Therapie könnte auch dafür eingesetzt werden, das Ansprechen vor der AlloSCT zu optimieren, da dieses das Outcome nach AlloSCT wesentlich mitbeeinflusst⁷¹. Auf das Potential der Anwendung der immunmodulatorischen Therapie der PD1-Blockade vor

AlloSCT deutet die retrospektive Analyse von Paul et al. 2020 hin, in der für die Subpopulation der mit der immunmodulatorischen Therapie vorbehandelten Patienten ein 3-Jahres-PFS und -OS von 90 % bzw. 94 % dokumentiert werden konnte⁶⁸.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Arbeit zur Einordnung der Rolle der allogenen Stammzelltransplantationen in der Therapie des rezidierten HL, insbesondere dem an der UK Köln behandelten Patientenkollektiv, beiträgt und außerdem die Rolle des GVL-Effekts und damit des kurativen Potentials der AlloSCT beim HL unterstützt. Die erhobenen Remissions-, PFS- und OS- und Toxizitätsdaten entsprechen weitestgehend den aus den aktuellen Publikationen, obwohl es sich hier um ein intensiv vorbehandeltes Patientenkollektiv handelt, von dem ein signifikanter Anteil mit einer progredienten Erkrankung in die allogene Transplantation gegangen ist. Die geringe Patientenzahl mindert zwar die statistische Aussagekraft, ermöglicht aber eine detaillierte Betrachtung einzelner Verläufe. Optimierungsbedarf besteht weiterhin bzgl. der hohen Inzidenz an relevanter akuter und chronischer GVHD, die auch die TRM wesentlich beeinflusst. Anzumerken ist das gute Outcome der Patienten mit haploidentischem Spender, von denen nur ein Patient ein Rezidiv entwickelt hat und die Häufigkeit und Schwere beider Ausprägungsformen der GVHD insbesondere im Vergleich zu Patienten mit MUD-Spender deutlich besser war.

Mit der Einführung der immunmodulatorischen Therapie der PD1-Blockade ist die Rolle der AlloSCT noch einmal neu zu diskutieren. Ob das eine dem anderen überlegen ist oder ob die Kombination beider Ansätze anzustreben ist, muss in möglichst prospektiven, randomisierten Studien noch ermittelt werden. Hierbei sollte auch ein besonderes Augenmerk auf die therapievermittelten Nebenwirkungen gelegt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Brockelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Hodgkin Lymphoma in Adults. *Dtsch Arztebl Int* 2018; **115**(31-32): 535-40.
2. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2015; **373**(26): 2499-511.
3. Hermann S, Kraywinkel, K. [Fact sheet: epidemiology of Hodgkin's lymphoma in Germany]. *Onkologe* 2018; **24**(4): 280-5.

4. Skinnider BF, Mak TW. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; **99**(12): 4283-97.
5. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, De Filippi R, Carbone A. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *J Pathol* 2010; **221**(3): 248-63.
6. Kuppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer* 2009; **9**(1): 15-27.
7. Bürkle C, Borchmann, P. Diagnosis and treatment of Hodgkin lymphoma. *Onkologie* 2016; **22**(8): 603-16.
8. Fuchs M. [Hodgkin Lymphoma - Update 2018]. *Dtsch Med Wochenschr* 2018; **143**(7): 466-70.
9. Baues C, Rosenbrock, J., Naumann, R., Klimm, B., Stattaus, J., Dietlein, M., Kobe, C., Rosenwald, A., Buck, A. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 3.0, 2020; AWMF Registernummer: 018/029 OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/> (zuletzt abgerufen am: 19.12.2021). 2020; (Chapter 3.1 - 3.3): 27 - 34.
10. Press OW, Li H, Schoder H, et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* 2016; **34**(17): 2020-7.
11. Eichenauer DA, Engert, A., Rhiem, K., Huober, J., Hentrich, M., Naumann, R., Schmidberger, H., Wyen, C., Böll, B. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 3.0] 2020; AWMF Registernummer: 018/029 OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/> (zuletzt abgerufen am: 19.12.2021). 2020; **AWMF Registernummer 018/029OL**(Chapter 8.4): 86 - 8.
12. Sasse S, Baues, C., Eich, H. T., Böll, B., Engert A. [Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 3.0] 2020; AWMF Registernummer: 018/029 OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/> (zuletzt abgerufen am: 17.12.2021). 2020; (Chapter 5): 43 - 51.

13. Behringer K, Diehl, V. Treatment of advanced stage Hodgkin's lymphoma. *Onkologie* 2005; **11**(9): 942-7.
14. Sasse S, Bröckelmann, P. J., Baues, C., Eich, H. T., Engert, A. Treatment of early stage Hodgkin lymphoma. *Onkologie* 2018; **24**(4): 303-14.
15. Baues C, Semrau, R., Nast-Kolb, B. et al. Role of radiotherapy in Hodgkin's lymphoma. *Onkologie* 2014; **20**(5): 441-7.
16. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019; **37**(31): 2835-45.
17. Borchmann P, Plutschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; **22**(2): 223-34.
18. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012; **30**(9): 907-13.
19. Sasse S, Brockelmann PJ, Goergen H, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol* 2017; **35**(18): 1999-2007.
20. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010; **28**(27): 4199-206.
21. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; **14**(10): 943-52.
22. Kreissl S, Kriz, J., Naumann, R., Schmidberger, H., Skoetz, N., Borchmann, P. [Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 3.0] 2020; AWMF Registernummer: 018/029 OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/> (zuletzt abgerufen am: 19.12.2021). 2020; (Chapter 7.1): 66 - 75.

23. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2018; **390**(10114): 2790-802.
24. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; **379**(9828): 1791-9.
25. Bröckelmann vT, Engert. Relapsed or refractory classical Hodgkin's lymphoma. *Onkologie* 2018; **24**(4): 322-8.
26. Sureda A, Andre M, Borchmann P, et al. Improving outcomes after autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a European expert perspective. *BMC Cancer* 2020; **20**(1): 1088.
27. Brockelmann PJ, Muller H, Casasnovas O, et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2017; **28**(6): 1352-8.
28. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; **385**(9980): 1853-62.
29. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; **35**(19): 2125-32.
30. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 2018; **36**(14): 1428-39.
31. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; **17**(9): 1283-94.
32. Merryman RW, Armand P, Wright KT, Rodig SJ. Checkpoint blockade in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2017; **1**(26): 2643-54.
33. Merryman RW, Armand, P. . Hodgkin lymphoma and PD-1 blockade: an unfinished story. *Annals of Lymphoma* 2017; **1**(3).

34. Roemer MGM, Redd RA, Cader FZ, et al. Major Histocompatibility Complex Class II and Programmed Death Ligand 1 Expression Predict Outcome After Programmed Death 1 Blockade in Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2018; **36**(10): 942-50.
35. Spinner MA, Advani RH, Connors JM, Azzi J, Diefenbach C. New Treatment Algorithms in Hodgkin Lymphoma: Too Much or Too Little? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018; **38**: 626-36.
36. Othman T, Herrera A, Mei M. Emerging Therapies in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma: What Comes Next After Brentuximab Vedotin and PD-1 Inhibition? *Curr Hematol Malig Rep* 2021.
37. Manson G, Mear JB, Herbaux C, et al. Long-term efficacy of anti-PD1 therapy in Hodgkin lymphoma with and without allogeneic stem cell transplantation. *Eur J Cancer* 2019; **115**: 47-56.
38. Holtick U, Chemnitz JM, Hallek M, Scheid C. [Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation - an overview]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015; **232**(5): 641-6.
39. Ringden O, Karlsson H, Olsson R, Omazic B, Uhlin M. The allogeneic graft-versus-cancer effect. *Br J Haematol* 2009; **147**(5): 614-33.
40. Müller CRea. [Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation]. *Transfusionsmedizin* 2014; **4**: 109-96.
41. Robinson SP, Sureda A, Canals C, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009; **94**(2): 230-8.
42. Travnik R, Beckers M, Wolff D, Holler E, Landthaler M, Karrer S. [Graft-versus-Host Disease (GvHD) - an update : Part 1: Pathophysiology, clinical features and classification of GvHD]. *Hautarzt* 2011; **62**(2): 139-54; quiz 55.
43. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med* 2017; **377**(22): 2167-79.
44. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; **21**(3): 389-401 e1.

45. Travnik R, Beckers M, Wolff D, Holler E, Landthaler M, Karrer S. [Graft-versus-host disease (GvHD) - an update. Part 2: prognosis and therapy of GvHD]. *Hautarzt* 2011; **62**(3): 229-37; quiz 38-9.
46. Wolff D, Lawitschka A. Chronic Graft-Versus-Host Disease. In: th, Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH); 2019: 331-45.
47. Holler E, Greinix H, Zeiser R. Acute Graft-Versus-Host Disease. In: th, Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH); 2019: 323-30.
48. Phelan R, Arora, M., Chen, M. . Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2020 <http://www.cibmtr.org> (zuletzt abgerufen am 05.01.2022). 2020: 31, 3, 5.
49. Holtick U, Chemnitz JM, Shimabukuro-Vornhagen A, et al. OCTET-CY: a phase II study to investigate the efficacy of post-transplant cyclophosphamide as sole graft-versus-host prophylaxis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2016; **96**(1): 27-35.
50. Michonneau D, Socie G. GVHD Prophylaxis (Immunosuppression). In: th, Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH); 2019: 177-82.
51. Wrede CE, Holler E. [Intensive care support of patients after stem cell transplantation]. *Intensivmed Notfallmed* 2007; **44**(3): 129-41.
52. Rafeah NT, Fadilah SA. The A-B-C of haematopoietic stem cell transplantation. *Med J Malaysia* 2009; **64**(1): 94-100; quiz 1.
53. Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996; **14**(2): 572-8.
54. Peggs KS, Anderlini P, Sureda A. Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; **143**(4): 468-80.
55. Josting A, Diehl, V., Engert, V. [Behandlung und Prognose primär progredienter und rezidivierter Hodgkin-Lymphome]. *Onkologe* 2000; **6**(12): 1178–88.
56. Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; **26**(3): 455-62.

57. Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; **12**(2): 172-83.
58. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood* 2019; **134**(14): 1144-53.
59. Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012; **120**(3): 560-8.
60. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; **25**(5): 579-86.
61. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, et al. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; **7**(9): 473-85.
62. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; **13**(3): 176-81.
63. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; **5**(6): 649-55.
64. Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPPescalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol* 2017; **18**(4): 454-63.
65. Rothe A, Sasse S, Topp MS, et al. A phase 1 study of the bispecific anti-CD30/CD16A antibody construct AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; **125**(26): 4024-31.
66. Van Den Neste E, Andre M, Gastinne T, et al. A phase II study of the oral JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib in advanced relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2018; **103**(5): 840-8.

67. Rivas MM, Berro M, Prates MV, et al. Allogeneic stem cell transplantation improves survival in relapsed Hodgkin lymphoma patients achieving complete remission after salvage treatment. *Bone Marrow Transplant* 2020; **55**(1): 117-25.
68. Paul S, Zahurak M, Luznik L, et al. Non-Myeloablative Allogeneic Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Immune Checkpoint Inhibition for Classic Hodgkin Lymphoma: A Retrospective Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; **26**(9): 1679-88.
69. Martinez C, Carpio C, Heras I, et al. Potential Survival Benefit for Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation after Nivolumab Therapy for Relapse/Refractory Hodgkin Lymphoma: Real-Life Experience in Spain. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; **26**(8): 1534-42.
70. Ito A, Kim SW, Matsuoka KI, et al. Safety and efficacy of anti-programmed cell death-1 monoclonal antibodies before and after allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a multicenter retrospective study. *Int J Hematol* 2020; **112**(5): 674-89.
71. Gaudio F, Mazza P, Carella AM, et al. Outcomes of Reduced Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hodgkin Lymphomas: A Retrospective Multicenter Experience by the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; **19**(1): 35-40.
72. Castagna L, Bramanti S, Devillier R, et al. Haploidentical transplantation with post-infusion cyclophosphamide in advanced Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2017; **52**(5): 797.
73. Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; **20**(5): 724-9.
74. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016; **51**(4): 521-8.
75. Kim AI, Goergen H, Engert A, et al. Suicide in European Hodgkin Lymphoma Patients. *Hemasphere* 2019; **3**(2): e183.
76. Kreissl S, Bürkle, C., Ruffer, U., Mehnert, A., Borchmann, P. [Cancer related Fatigue in Hodgkin Lymphoma]. *Onkologe* 2020; **24**(4): 329-34.

77. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; **11**(12): 945-56.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: nach Cotswold modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation ^{1,9}	44
Tabelle 2: Therapien beim rezidivierten/refraktärem HL (aus ¹).....	45
Tabelle 3: Kategorien von akuter und chronischer GVHD, modifiziert nach Filipovich et al. ⁷⁷	46
Tabelle 4: Schweregrade der chronischen GVHD, modifiziert nach Jagasia et al. ⁴⁴	47
Tabelle 5: klinische Stadien- und Gradeinteilung der akuten GVHD aus Travnik et al. ⁴² ..	47
Tabelle 6: initial geplante Studienparameter	48
Tabelle 7: analysierte Studienparameter.....	50
Tabelle 8: allgemeine Patientencharakteristika	51
Tabelle 9: Ansprechen auf Erstlinientherapie	52
Tabelle 10: Erstlinientherapie.....	52
Tabelle 11: Zeitpunkt des Rezidivs nach Erstlinientherapie	53
Tabelle 12: Rezidivtherapien vor AlloSCT, Überblick	53
Tabelle 13: alle Rezidivtherapien vor AlloSCT	53
Tabelle 14: Therapie beim 1. Rezidiv nach Erstlinientherapie	54
Tabelle 15: Reinduktionschemotherapie vor AlloSCT	55
Tabelle 16: alle Therapielinien	55
Tabelle 17: Remissionsstatus vor AlloSCT	56
Tabelle 18: Konditionierung	56
Tabelle 19: GVHD-Prophylaxe.....	57
Tabelle 20: schwere Infektion und GVHD nach AlloSCT	57
Tabelle 21: PFS und OS nach AlloSCT	58
Tabelle 22: Spendertypen.....	59
Tabelle 23: CMV-Status.....	59
Tabelle 24: Chimärismus	59
Tabelle 25: Dauer des stationären Aufenthalts während AlloSCT	60
Tabelle 26: Komplikationen nach Spenderstatus	60
Tabelle 27: Spenderstatus und Komplikationen	60
Tabelle 28: Therapieansprechen nach AlloSCT	61

Tabelle 29: Rezidivtherapie nach AlloSCT 61

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikogruppen der GHSG..... 62
Abbildung 2: PFS 62
Abbildung 3: Übersicht PFS und OS..... 63
Abbildung 4: OS 63
Abbildung 5: OS für Rezidiv nach AlloSCT 64

7.3 Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: nach Cotswold modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation^{1,9}

Stadium I	Befall einer Lymphknotenregion <i>oder</i> Ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems
Stadium II	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells <i>oder</i> Lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe
Zusatz A	Kein Vorliegen von B-Symptomen*
Zusatz B	Vorliegen von B-Symptomen*
*Fieber >38°C +/- Nachtschweiß +/- Gewichtsverlust	

Tabelle 2: Therapien beim rezidivierten/refraktärem HL (aus ¹)

Substanz	Patientenzahl (n)	Effektivität
Brentuximab Vedotin	102	ORR 75 % CRR 34 % mPFS 5,6 m
	329	mPFS 42,9 m
Nivolumab	23	ORR 87 % CRR 17 % 24wPFS 86 %
	243	ORR 69 % CRR 16 % mDOR 17 m mPFS 15 m 12 m-OS 92 %
Pembrolizumab	31	ORR 65 % CRR 16 % 52w-PFS 46 %
	210	ORR 69 % CRR 22,4 % 9 m-PFS 63,4 %
AFM-13	28	ORR 11,5 % (PR only) +50% SD
Bendamustin	36	ORR 53 % (1 CR, 8 PR) mPFS 6,2 m

Gemcitabin	23	ORR 39 % (2 CR, 7 PR) mDOR 6,7m mOS 10,7 m
Idelalisib	25	ORR 20 % (1 CR, 4 PR) mDOR 8,4 m mPFS 2,3 m
Lenalidomid	38	ORR 18,4 % (1 CR, 12 PR) mPFS 4 m
Mocetinostat	51	ORR 32,6 % (2 CR, 12 PR) mPFS 10 m
Panobinostat	129	ORR 27 % (1 CR, 27 PR) mDOR 6,9 m mPFS 6,1 m
HL = Hodgkin Lymphom		

Tabelle 3: Kategorien von akuter und chronischer GVHD, modifiziert nach Filipovich et al.⁷⁷

Kategorie	Zeit des Symptomauftritts nach AlloSCT oder DLI	Merkmale einer akuten GVHD	Merkmale einer chronischen GVHD
akute GVHD:			

- klassische akute GVHD	≤ 100 Tage	ja	nein
- persistierende, rezidivierende oder late-onset akute GVHD	> 100 Tage	ja	nein
chronische GVHD: - klassische chronische GVHD	kein Zeitlimit	nein	ja
- Overlap Syndrome	kein Zeitlimit	ja	ja
alloSCT = allogene Stammzelltransplantation, DLI = Donorlymphozytengabe, GVHD = Graft-versus-Host-Erkrankung			

Tabelle 4: Schweregrade der chronischen GVHD, modifiziert nach Jagasia et al.⁴⁴

Schweregrad	mild	moderat	schwer
befallene Organe	1-2 mit max. Score 1, Lunge 0	≥ 3 mit max. Score 1, Lunge 0 <i>oder</i> 1 Organ (nicht Lunge) mit Score 2 <i>oder</i> Lunge 1	≥ 3, mind. 1 Organ mit Score 3 <i>oder</i> Lunge Score 2-3
GVHD = Graft-versus-Host-Erkrankung			

Tabelle 5: klinische Stadien- und Gradeinteilung der akuten GVHD aus Travnik et al.⁴²

Stadium	Haut	Leber	Darm
1	Exanthem (<25% der KOF)	Bilirubin 2-3 mg/dl	Diarrhoeen 500-1000ml/Tag oder persistierende Nausea
2	Exanthem (25-50% der KOF)	Bilirubin 3-6 mg/dl	Diarrhoeen 1000-1500 ml/Tag

3	Exanthem (>50% der KOF)	Bilirubin 6-15 mg/dl	Diarrhoen > 1500 ml/Tag
4	Erythrodermie mit Blasenbildung/TEN	Bilirubin >15 mg/dl	Starke abdominale Schmerzen mit oder ohne Ileus
Grad			
0	Stadium 0	Stadium 0	Stadium 0
I	Stadium 1-2	Stadium 0	Stadium 0
II	Stadium 3	oder Stadium 1	oder Stadium 1
III	-	Stadium 2-3	oder Stadium 2-4
IV	Stadium 4	oder Stadium IV	-
GVHD = Graft-versus-Host-Disease, KOF = Körperoberfläche, TEN = Toxische Epidermale Nekrolyse			

Tabelle 6: initial geplante Studienparameter

Patientencharakteristika	Geburtsdatum, Alter
	Geschlecht
	initiales Stadium bei Diagnose (Erstdiagnose)
	Frührezidiv oder Primärrezidiv
	Hochdosistherapie
	Therapie mit Brentuximab Vedotin
	Therapie mit Anti-PD1-Antikörpern
	Anzahl der Vortherapien vor AlloSCT
	Radiotherapie vor AlloSCT
	Stadium vor AlloSCT
	Remission vor AlloSCT: CR, PR, SD, PD
Konditionierung und Immunsuppression der AlloSCT	systemische Konditionierung
	Radiatio bei Konditionierung

	Immunsuppressionsschema
	Immunsuppression erweitert:
	Spendereigenschaften: MRD, MURD, HAPLO
	CMV-Status: (Donor Akzeptor); (++) , (+-), (-+), (-)
Ansprechen und Outcome	Ansprechen bei der ersten bildgebenden Kontrolle: CR, PR, SD, PD
	PFS (Rezidiv/Progress)
	OS
	Therapie bei Rezidiv nach AlloSCT/ bei residuellen Manifestationen: Spender-Lymphozyten-Gabe, Brentuximab, Anti-PD1-AK, erneute Chemotherapie, Radiatio nach AlloSCT, andere
	Chimärismus
Toxizität	akute GVHD: Grad 0 – IV
	chronische GVHD: Grad 0 – III
	schwere Infektion
	TRM
	TRM-Ursache: Lymphom, Infektion, GVHD, Organversagen, andere
Lebensqualität	ECOG-Performance Status: 0 – 5
	Dauer des stationären Aufenthalts [d]
	Dauer der Immunsuppression [d]
	Arbeitsfähigkeit (beruflicher Wiedereinstieg)
	Arbeitsfähigkeit nach wie vielen Tagen post Tx
	Fatigue
	Unterstützung zuhause benötigt

	Sexualität
AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation; CMV = Cytomegalievirus; CR = klinische Remission; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GVHD = Graft-versus-Host-Erkrankung; HAPLO = haploidenter Spender; MUD = passender, nichtverwandter Spender; MRD = passender, verwandter Spender; PD = Progress; PFS = progressionsfreies Überleben; PR = partielle Remission; OS = Gesamtüberleben; SD = stabile Erkrankung, TRM = transplantationsassoziierte Mortalität; Tx = Transplantation	

Tabelle 7: analysierte Studienparameter

Patientencharakteristika	Geburtsdatum
	Geschlecht: m; w
	initiales Stadium bei Erstdiagnose: Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb (nach Ann Arbor, modifiziert)
	Zeitpunkt des ersten Rezidivs: Primärrezidiv (0-3 Monate), Frührezidiv (3-12 Monate), Spätrezidiv (>12 Monate)
	Hochdosistherapie
	Therapie mit Brentuximab Vedotin
	Therapie mit Anti-PD1-Antikörpern
	Anzahl der Vortherapien vor AlloSCT
	Radiatio vor AlloSCT
	Stadium vor AlloSCT: I, II, III, IV (nach Ann Arbor, modifiziert)
	Remission vor AlloSCT: CR, PR, SD, PD; Datum
	Konditionierung und Immunsuppression der AlloSCT
Radiatio bei Konditionierung	
Immunsuppressionsschema	
Immunsuppression geändert	
Spendereigenschaften: MRD, MUD, HAPLO	

	CMV-Status: (Donor Akzeptor); (+ +), (+ -), (- +), (- -)
Ansprechen und Outcome	Ansprechen bei der ersten bildgebenden Kontrolle: CR, PR, SD, PD
	PFS (Rezidiv/Progress/Tod)
	OS
	Todesursache: transplantationsassoziiert; progressassoziiert
	letztes Follow-up Datum
	Chimärismus (an d+ = 30)
Toxizität	akute GVHD: Grad 0 – IV
	chronische GVHD: Grad 0 – III
	schwere Infektion
	TRM
	Dauer des stationären Aufenthalts während AlloSCT [d]
Lebensqualität	Zeitraum Immunsuppression [d]
	Immunsuppression abgesetzt
AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation; CMV = Cytomegalievirus; CR = klinische Remission; GVHD = Graft-versus-Host-Erkrankung; HAPLO = haploidenter Spender; MUD = passender, nichtverwandter Spender; MRD = passender, verwandter Spender; PD = Progress; PFS = progressionsfreies Überleben; PR = partielle Remission; OS = Gesamtüberleben; SD = stabile Erkrankung, TRM = transplantationsassoziierte Mortalität	

Tabelle 8: allgemeine Patientencharakteristika

	Mittel (SD)	Median	Minimum - Maximum
Alter bei AlloSCT (n = 29)	31,7 (10,3)	30	18 – 51
Alter bei ED (n = 29)	26,8 (10,2)	27	11 – 48
Geschlecht (n = 29)	21 (72,4 %) männlich, 8 (27,6 %) weiblich		

Ann-Arbor-Stadium bei ED (n = 24)	II: 9 (37,5 %)
	IIA: 6 (25 %) IIB: 3 (12,5 %) III: 3 (12,5 %) III 1 (4,2 %)* IIIB: 2 (8,3 %) IV: 12 (50 %) IV: 2 (8,3 %)* IVB: 10 (41,7 %) fehlende Daten: 5 (17,2 %)
*keine Daten bezüglich Suffix A/B bei 3/29 Patienten (10,3 %)	
AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation, ED = Erstdiagnose, SD = Standardabweichung	

Tabelle 9: Ansprechen auf Erstlinientherapie

Ansprechen (n = 16*)	n	%
CR	8	50
PR	1	6,3
PD	7	43,8
SD	0	0

*keine Daten über das Ansprechen bei 13/29 Patienten (44,8 %)
 CR = klinische Remission, PD = Progress, PR = partielle Remission, SD = stabile Erkrankung

Tabelle 10: Erstlinientherapie

	n	%
Chemotherapie	29	100
ABVD(-ähnliche)	14	48,3
BEACOPP(-ähnliche)	13	44,8

andere	4 (1x OPPA/COPP, 1x OEPA/COPP, 2x unbekannte Chemotherapie)	13,8
Rituximab	1*	3,4
Radiotherapie	12	41,4
<p>*ein Patient erhielt Rituximab im Rahmen der HD-18-Studie ⁶⁴</p> <p>ABVD = Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; BEACOPP = Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednisolon; COPP = Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednisolon; OEPA = Vincristin, Etoposid, Prednison, Doxorubicin; OPPA = Vincristin, Prednison, Procarbazin, Doxorubicin</p>		

Tabelle 11: Zeitpunkt des Rezidivs nach Erstlinientherapie

Progress nach Erstlinientherapie (n = 28*)	n	%
Primärrezidiv (0 – 3 Monate)	5	17,9
Frührezidiv (3 – 12 Monate)	10	35,7
Spätrezidiv (> 12 Monate)	13	46,4
*keine Daten bei 1/29 Patienten (3,4 %)		

Tabelle 12: Rezidivtherapien vor AlloSCT, Überblick

Rezidivtherapie vor AlloSCT (n = 29)	n	%
HDCT und/oder ASCT*	26	89,7
Brentuximab Vedotin	11	37,9
Anti-PD1-Antikörper	3	10,3
Radiotherapie	8	27,6
<p>*ein Patient erhielt ASCT ohne HDCT</p> <p>AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation, ASCT = autologe Stammzelltransplantation, HDCT = Hochdosischemotherapie</p>		

Tabelle 13: alle Rezidivtherapien vor AlloSCT

Rezidivtherapie	n	%
-----------------	---	---

Intensive Induktionschemotherapie		
DHAP	22	75,9
ICE	3	10,3
IGEV	18	62,1
Polychemotherapie		
ABVD(-ähnliche)	2	6,9
BEACOPP(-ähnliche)	4	13,8
HDCT und/oder ASCT	26	89,7
Brentuximab Vedotin	11	37,9
Anti-PD1-Antikörper (Nivolumab, Pembrolizumab)	3	10,3
andere zielgerichtete Therapien	5**	17,2
Radiotherapie	8	27,6
andere*	23	79,3
<p>*beinhaltet Therapieregimes wie Bevacizumab, Gemcitabin, Bendamustin, Vinblastin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Melphalan, Vinorelbin, Cyclophosphamid</p> <p>**AFM13, Ruxolitinib, JNJ, Rituximab, Bevacizumab, Lenalidomid; beinhaltet Kombinationen</p> <p>ABVD = Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation; ASCT = autologe Stammzelltransplantation; BEACOPP = Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednisolon; DHAP = Dexamethason, Hochdosis-Cytarabin, Cisplatin; ICE = Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; IGEV = Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin; HDCT = Hochdosischemotherapie</p>		

Tabelle 14: Therapie beim 1. Rezidiv nach Erstlinientherapie

(n = 29)	N	%
HDCT + ASCT	18	62,1
Chemotherapie ohne ASCT	9	31
Radiotherapie*	6	20,7
Radiatio als Monotherapie	2	6,9
BEAM	15	51,7
DHAP	17	58,6

IGEV	3	10,3
ICE	2	6,9
BEACOPP(-ähnliche)	2	6,9
ABVD(-ähnliche)	2	6,9
*Radiotherapie in Kombination mit Chemotherapie und/oder ASCT		
<p>ABVD = Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation; ASCT = autologe Stammzelltransplantation; BEACOPP = Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednisolon; , BEAM = Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan, DHAP = Dexamethason, Hochdosis-Cytarabin, Cisplatin; ICE = Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; IGEV = Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin; HDCT = Hochdosischemotherapie</p>		

Tabelle 15: Reinduktionschemotherapie vor AlloSCT

	n	%
IGEV	15	51,7
Brentuximab Vedotin	8	27,6
andere Chemotherapeutika (Trophosphamid, Ifosfamid, B-ALL-Protokoll, Gemcitabin mit Vinorelbin und Doxorubicin)	4	13,8
zielgerichtete Therapie (Nivolumab, Lenalidomid)	2	6,9
HDCT + ASCT	1	3,4
<p>ALL = akute lymphatische Leukämie, ASCT = autologe Stammzelltransplantation, HDCT = Hochdosischemotherapie, IGEV = Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin</p>		

Tabelle 16: alle Therapielinien

	Median	Minimum - Maximum
Therapielinien	6	4 – 12
Therapielinien vor AlloSCT	4	2 – 10

	n	%
4	8	27,6
5	4	13,8
6	4	13,8
7	2	6,9
8	5	17,2
9	3	10,3
10	1	3,4
11	1	3,4
12	1	3,4

AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation

Tabelle 17: Remissionsstatus vor AlloSCT

Remissionsstatus vor AlloSCT (n = 29)	n	%
CR	5	17,2
PR	15	51,7
SD	3	10,3
PD	6	20,7

AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation, CR = klinische Remission, PD = Progress, PR = partielle Remission, SD = stabile Erkrankung

Tabelle 18: Konditionierung

Konditionierungsschema (n = 29)	n	%
Fludarabin, Busulfan	13	44,8
Fludarabin, ATG, Melphalan	5	17,2
Fludarabin, Busulfan, ATG	1	3,4
Fludarabin, Cyclophosphamid, TBI	1	3,4

Fludarabin, Treosulfan	4	13,8
Fludarabin, Treosulfan, ATG	5	17,2
Radiotherapie*	1	3,4
*in Kombination mit Chemotherapie		
ATG = Antithymozytenglobulin, TBI = Ganzkörperbestrahlung		

Tabelle 19: GVHD-Prophylaxe

Immunsuppressionschema (n = 29)	n	%
Calcineurininhibitor* + MMF	18	62,1
Calcineurininhibitor* (+MMF) + Methotrexat/Cyclophosphamid	7	24,1
Post AlloSCT-Cyclophosphamid	2	6,9
Post AlloSCT-Cyclophosphamid + mTOR-Inhibitor**	2	6,9
Wechsel des Regimes (n = 28)	13	46,4
Beendigung der Immunsuppression (n = 29)	15	51,7
*Ciclosporin A oder Tacrolimus		
**Everolimus		
AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation, GVHD = Graft-Versus-Host-Disease, MMF = Mycophenolat Mofetil, mTOR = mechanistic Target of Rapamycin		

Tabelle 20: schwere Infektion und GVHD nach AlloSCT

	n	%
schwere Infektion (n = 29)*	14	48,3
akute GVHD (n = 28)**		
keine Manifestation einer akuten GVHD	12	42,9
Grad I	5	17,9
Grad II	2	7,1

Grad III	6	21,4
Grad IV	3	10,7
chronische GVHD (n = 26)***		
keine Manifestation einer chronischen GVHD	13	50
mild	1	3,8
moderat	3	11,5
schwer	9	34,6
<p>*CTCAE-Grad 3 oder 4 **fehlende Daten bei 1/29 Patienten (3.6%) ***fehlende Daten bei 3/29 Patienten (10.3%)</p> <p>AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, GVHD = Graft-versus-Host-Disease</p>		

Tabelle 21: PFS und OS nach AlloSCT

(n = 29)	n	% (n = 29)*	% (n = 18)**
PFS-Ereignis	18	62,1	100
Progress/Rezidiv	14	48,3	77,8
sekundär verstorben	8	27,6	
überlebend mit Rezidiv	6	20,7	
primär verstorben	4	13,8	22,2
Tod	12	41,4	% (n = 12)**
durch Progress	3	10,3	25
transplantations/toxizitätsassoziiert	7	24,1	58,3
fehlende Daten	2	6,9	16,6
Gesamtüberleben	17	58,6	
mit Rezidiv	6	20,7	
in dauerhafter Remission	11	37,9	

*Gesamtkollektiv

**in Bezug auf das Teilkollektiv

AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation, OS = Gesamtüberleben, PFS = Progressionsfreies Überleben

Tabelle 22: Spendertypen

Spendereigenschaften (n = 29)	n	%
MRD	6	20,7
MUD	14	48,3
HAPLO	9	31

HAPLO = haploidenter Spender; MUD = passender, nichtverwandter Spender; MRD = passender, verwandter Spender

Tabelle 23: CMV-Status

CMV-Status-Kombination*	n	%
(+ +)	8	27,6
(+ -)	5	17,2
(- +)	8	27,6
(- -)	8	27,6

*(Donor|Akzeptor)
CMV = Cytomegalievirus

Tabelle 24: Chimärismus

Chimärismus erreicht (n = 26)*	n	%
vollständiger Chimärismus bei der ersten Kontrolle an d+30 post AlloSCT	24	92,3
vollständiger Chimärismus später als d+30 post AlloSCT	1	3,8
kein Chimärismus erreicht	1	3,8

*fehlende Daten bei 3/29 Patienten (10,3 %)

AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation

Tabelle 25: Dauer des stationären Aufenthalts während AlloSCT

n	Mittel	SD	Minimum - Maximum	Median
28	41,7	13,9	27 – 96	37,5

AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation, SD = Standardabweichung

Tabelle 26: Komplikationen nach Spenderstatus

	MRD		MUD		HAPLO		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Rezidiv	6	20,7	7	24,1	1	3,4	14	48,3
aGVHD	2	6,9	10	34,5	4	13,8	16	55,2
cGVHD	3	10,3	9	31	1	3,4	13	44,8
Tod	2	6,9	2	6,9	3	10,3	12	41,4

aGVHD = akute Graft-versus-Host-Disease, cGVHD = chronische Graft-versus-Host-Disease; HAPLO = haploidentischer Spender; MUD = passender, nichtverwandter Spender; MRD = passender, verwandter Spender

Tabelle 27: Spenderstatus und Komplikationen

	n	%
MRD	6	20,7
• Rezidiv	6	20,7
• aGVHD	2 (1 III°)	6,9 (3,4)
• cGVHD	3 (2 schwer)	10,3 (6,9)
MUD	14	48,3
• Rezidiv	7	24,1
• aGVHD	10 (7 III°+)	34,5 (24,1)
• cGVHD	9 (6 schwer)	31,0 (20,7)
HAPLO	9	31

• Cyclophosphamid	4	13,8
• Rezidiv	1	3,4
• aGVHD	4 (1 III)	13,8 (3,4)
• cGVHD	1 (III)	3,4

aGVHD = akute Graft-versus-Host-Disease, cGVHD = chronische Graft-versus-Host-Disease, ° = Grad

Tabelle 28: Therapieansprechen nach AlloSCT

Ansprechen (n = 26)*	n	%
CR	18	69,2
PR	5	19,2
SD	3	11,5

*an d+100 nach AlloSCT, fehlende Daten bei 3/29 Patienten (10,3 %)

AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation, CR = klinische Remission, PR = partielle Remission, SD = stabile Erkrankung

Tabelle 29: Rezidivtherapie nach AlloSCT

	n	%(n = 14)*	%(n = 29)**
Rezidivtherapie erhalten	12	85,7	41,4
Rezidivtherapie			
Brentuximab vedotin	10	71,4	34,5
Anti-PD1-Antikörper	4	28,6	13,8
andere zielgerichtete Therapien	7	50	24,1
Donorlymphozytengabe	7	50	24,1
Radiotherapie	7	50	24,1

*14 Patienten mit Rezidiv nach AlloSCT
**Gesamtkollektiv

AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation

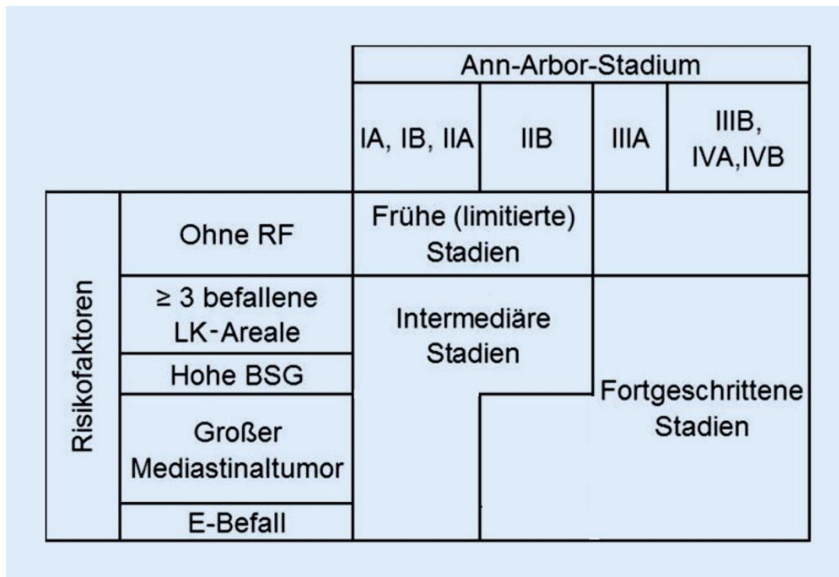


Abbildung 1: Risikogruppen der GHSG

Quelle: Bürkle et al.⁷

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, E-Befall = extranodaler Befall, GHSG = German Hodgkin Study Group, LK = Lymphknoten, RF = Risikofaktoren

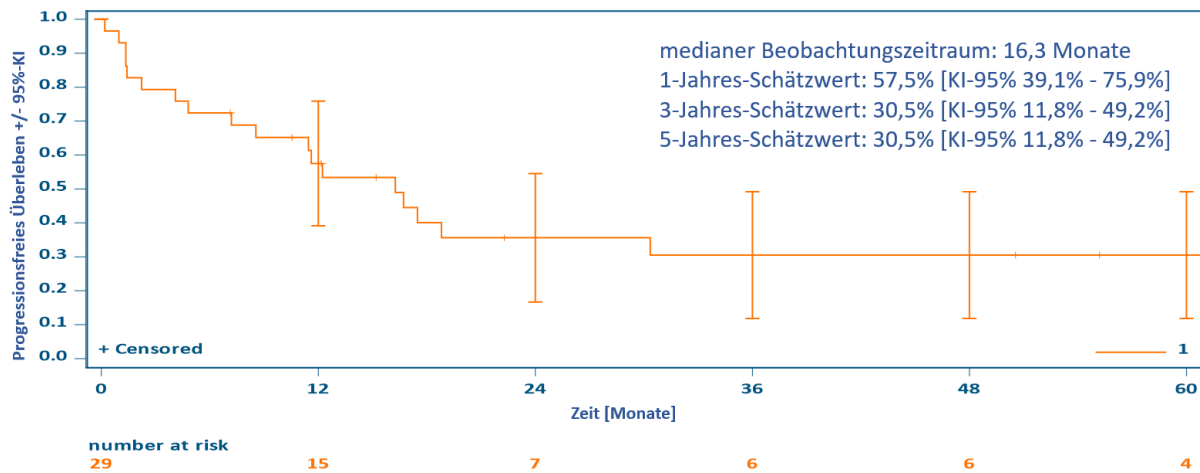


Abbildung 2: PFS

KI = Konfidenzintervall, PFS = progressionsfreies Überleben

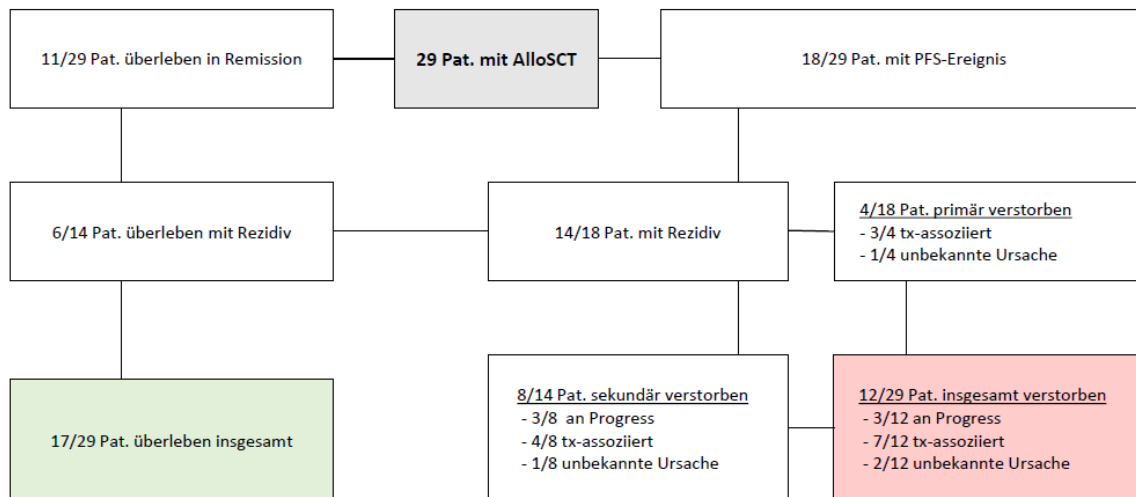


Abbildung 3: Übersicht PFS und OS

AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation, Pat. = Patient, PFS = Progressionsfreies Überleben, tx = Transplantation

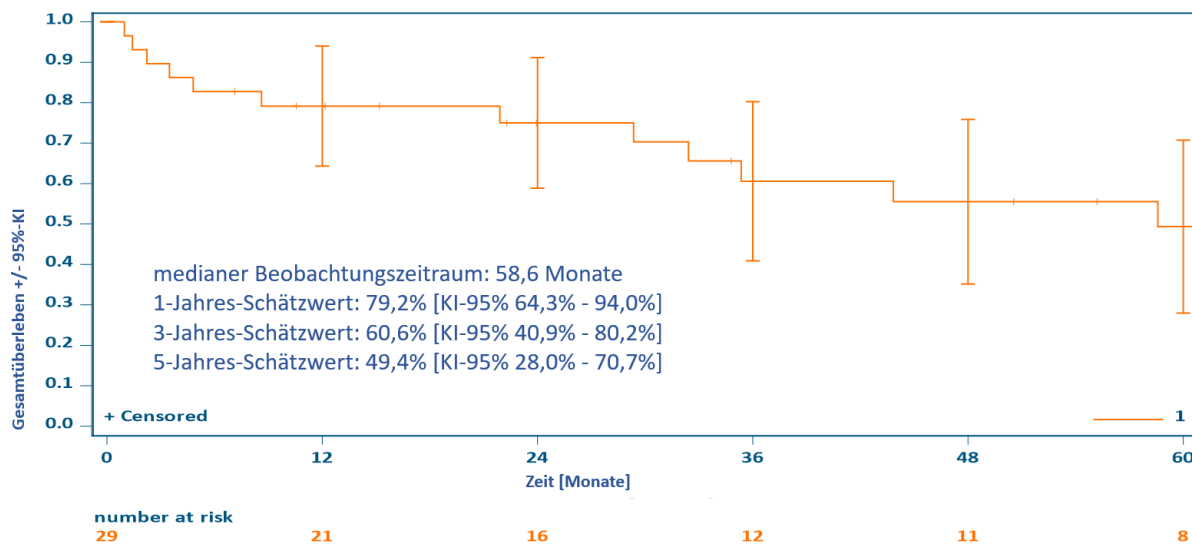


Abbildung 4: OS

KI = Konfidenzintervall, OS = Gesamtüberleben

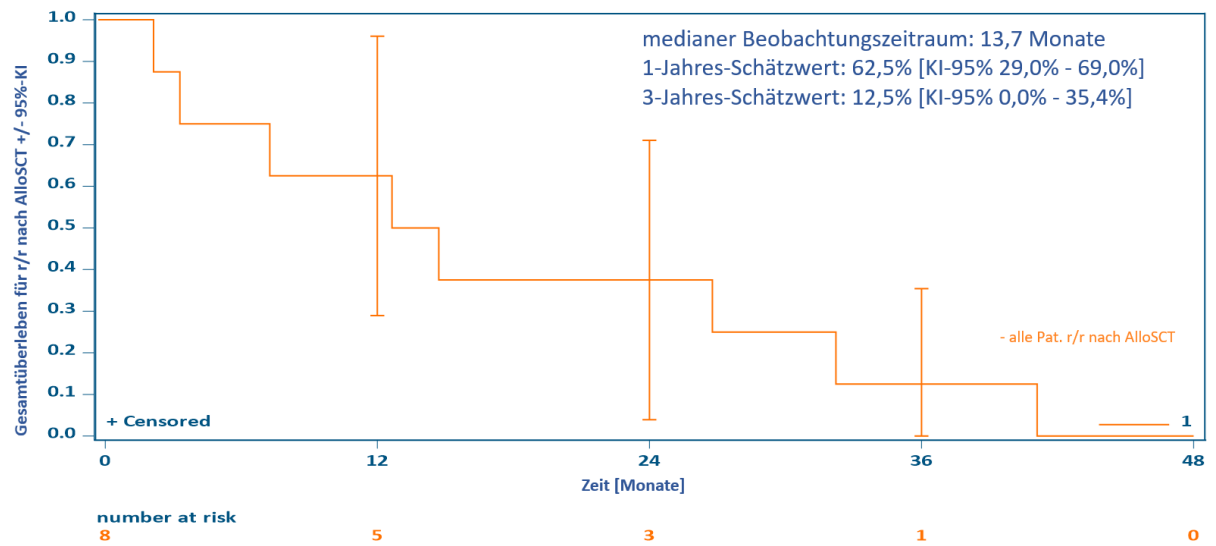


Abbildung 5: OS für Rezidiv nach AlloSCT

AlloSCT = allogene Stammzelltransplantation, KI = Konfidenzintervall, OS = Gesamtüberleben, r/r = rezidivert/refraktär