

Prophylaktische CD8-depletierte DLI oder präemptive unmanipulierte DLI? Individualisierte Immuntherapie nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

L. Eichholz¹, W. Herr², D. Wehler¹, K. Kolbe¹, R.G. Meyer¹, M. Theobald¹, E.M. Wagner¹

¹ III. Medizinische Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Onkologie und Pneumologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
² Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Hämatologie und internistische Onkologie Universitätsklinik, Regensburg

Einleitung

Maligne hämatologische Erkrankungen können mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) in Kombination mit Spender-Lymphozyteninfusionen (DLI) kurativ behandelt werden. DLI verbessern die Immunrekonstitution, unterstützen einen vollen Spender-Chimärismus und senken die Rezidivrate, erhöhen aber das Risiko einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD).

Meyer et al. beschrieben die Anwendung prophylaktischer CD8-depletierter DLI nach dosis-reduzierter Konditionierung (RIC) und T-Zelldepletion (TZD) mit Alemtuzumab. DLI können auch präemptiv z.B. bei minimaler Resterkrankung (MRD) verabreicht werden. Wir verglichen Patientenverläufe mit prophylaktischer Gabe CD8^{depl} DLI und präemptiven Gaben von unmanipulierten DLI nach RIC mit TZD.

Studiendesign

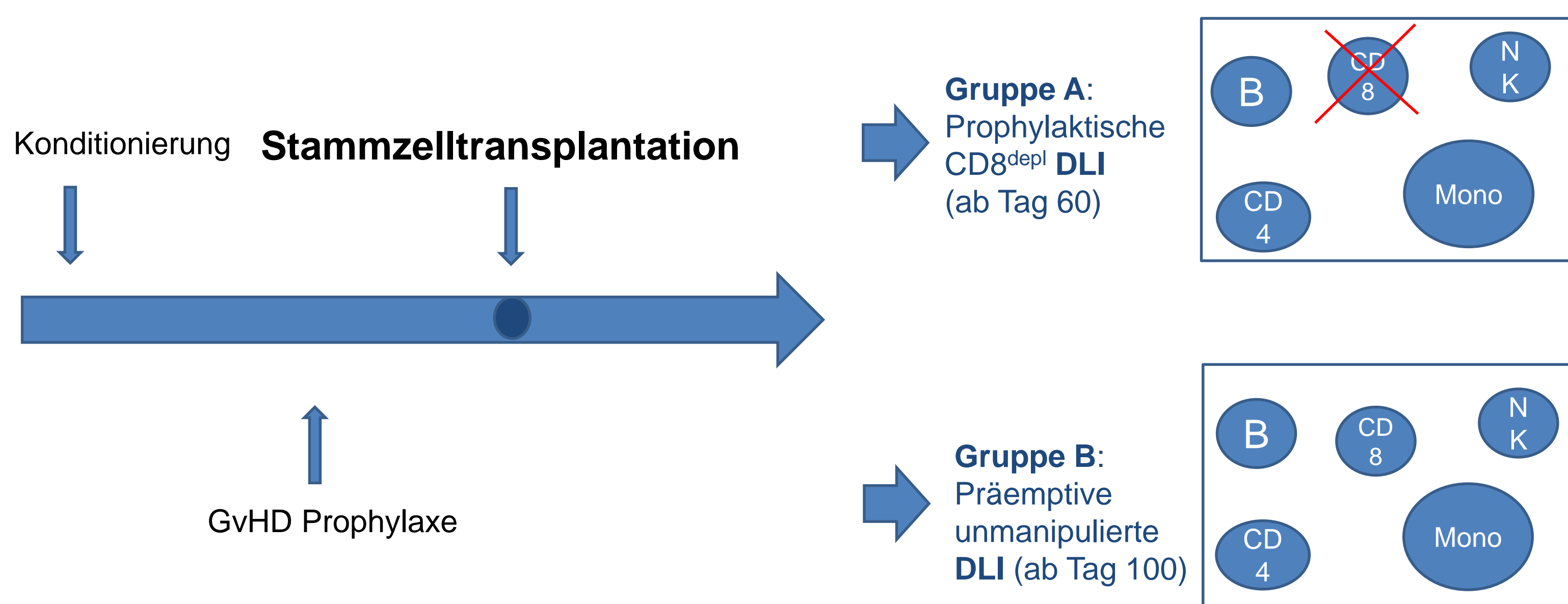


Abbildung 1: Wir analysierten retrospektiv 188 Patienten nach dosisreduzierter Konditionierung (RIC) [Fludarabin (30mg/m² d-7 bis -3), Melphalan (140mg/m² d-2)] mit in vivo-T-Zell-Depletion [Alemtuzumab (20mg d-8 bis -4)] und Cyclosporin A zur GvHD-Prophylaxe bis d+50. Die Einteilung der Patienten erfolgte in zwei Gruppen (A + B), deren Behandlung sich in der Verwendung von Spender-Lymphozyten (DLI) unterschied: Gruppe A umfasste 134 Patienten, für die prophylaktisch CD8-depletierte DLI vorgesehen waren. In dieser Patientengruppe wurden DLI ab Tag 60 bei Abwesenheit von GvHD>II^o verabreicht. Diese Patienten verglichen wir mit 54 Patienten der Gruppe B, für die präemptiv nach Tag 100 bei gemischten Chimärismus oder MRD-Positivität unmanipulierte DLI geplant waren. In beiden Gruppen wurde im Abstand von 60-90d DLI in eskalierenden Dosen appliziert. Dies wurde jedoch bei Auftreten von GvHD (beide Gruppen) oder komplettem Chimärismus (Gruppe B) beendet.

Patienten

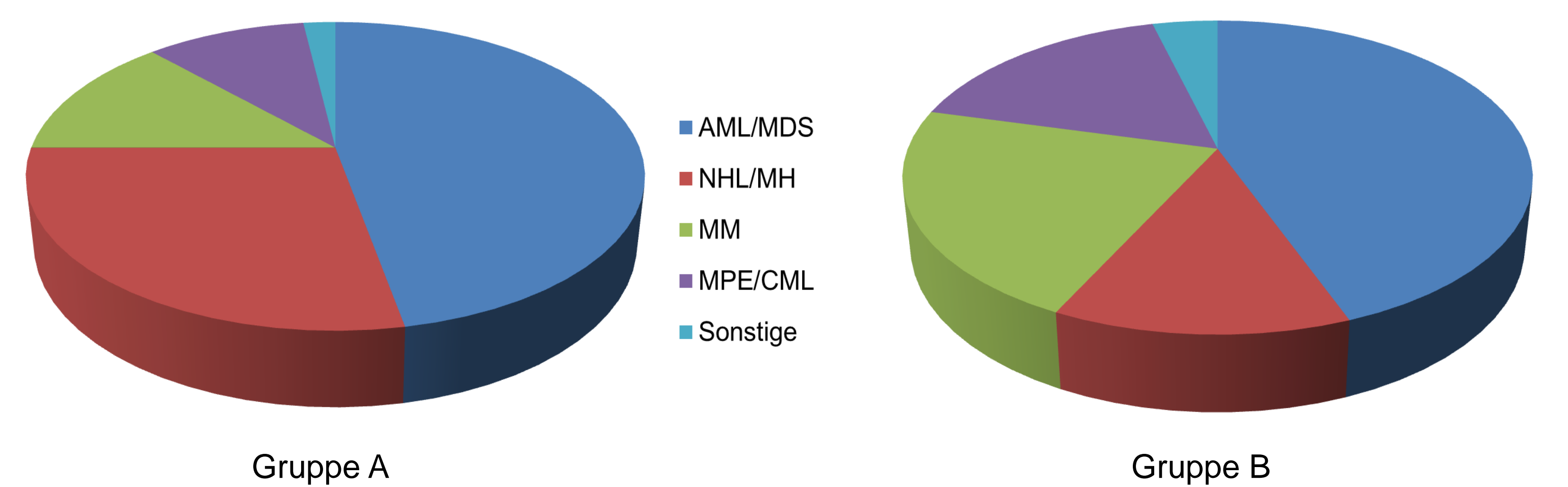


Abbildung 2: In beiden Patientengruppen waren verschiedene hämatologische Grunderkrankungen vor zu finden: AML/MDS, (Non)Hodgkin Lymphome, Multiple Myelome und CML/MPE. Die Erkrankten der Gruppe A und B unterschieden sich nicht im medianen Alter (A: 56 Jahre, B: 57 Jahre).

GvHD

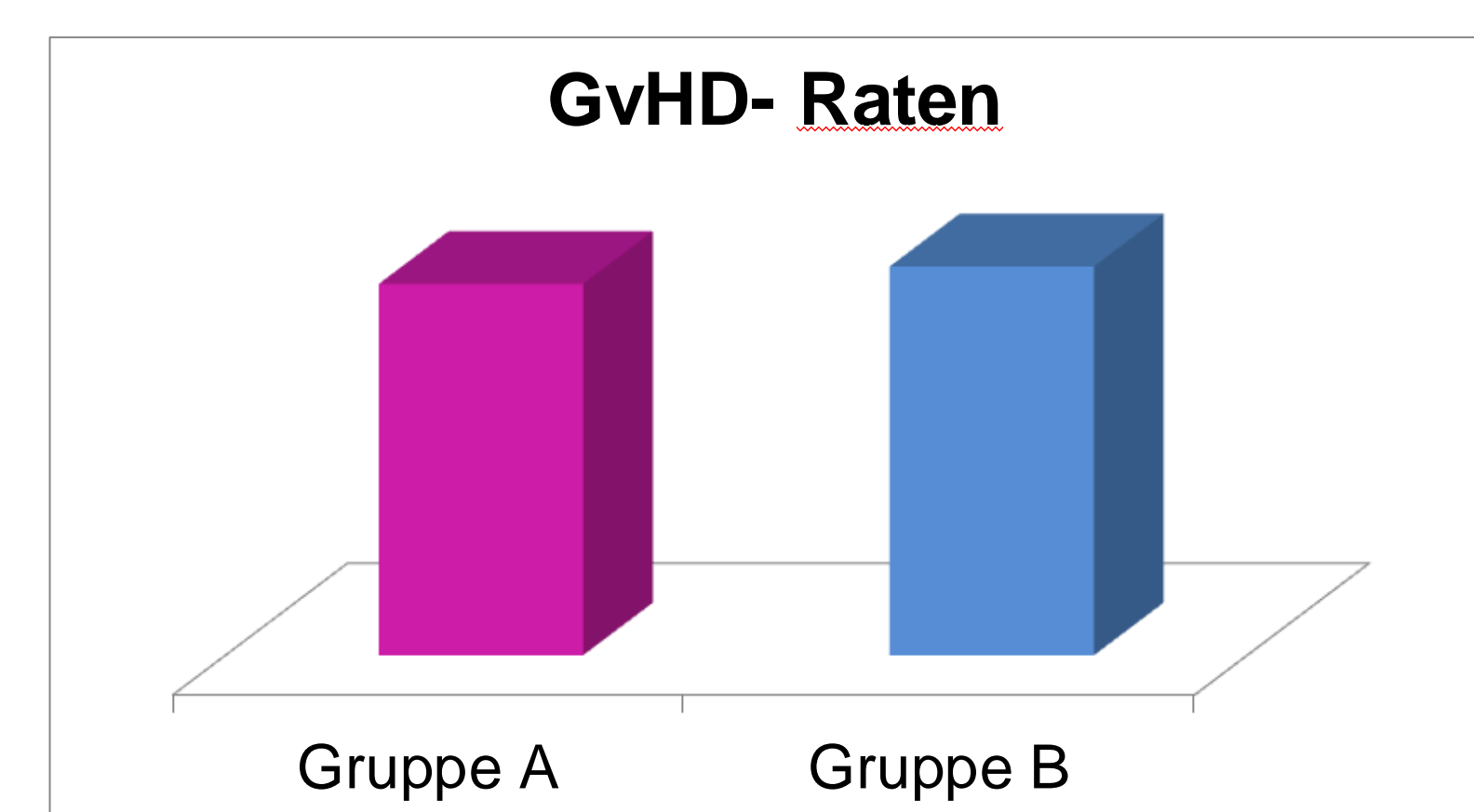


Abbildung 3: 41% der Patienten der Gruppe A erhielten prophylaktisch CD8^{depl} DLI, 31% der Gruppe B präemptive DLI. Es gab keinen Unterschied in DLI-induzierter GvHD-Rate zwischen Gruppe A und B (64% vs 67%).

Gesamtüberleben & Rezidivrate

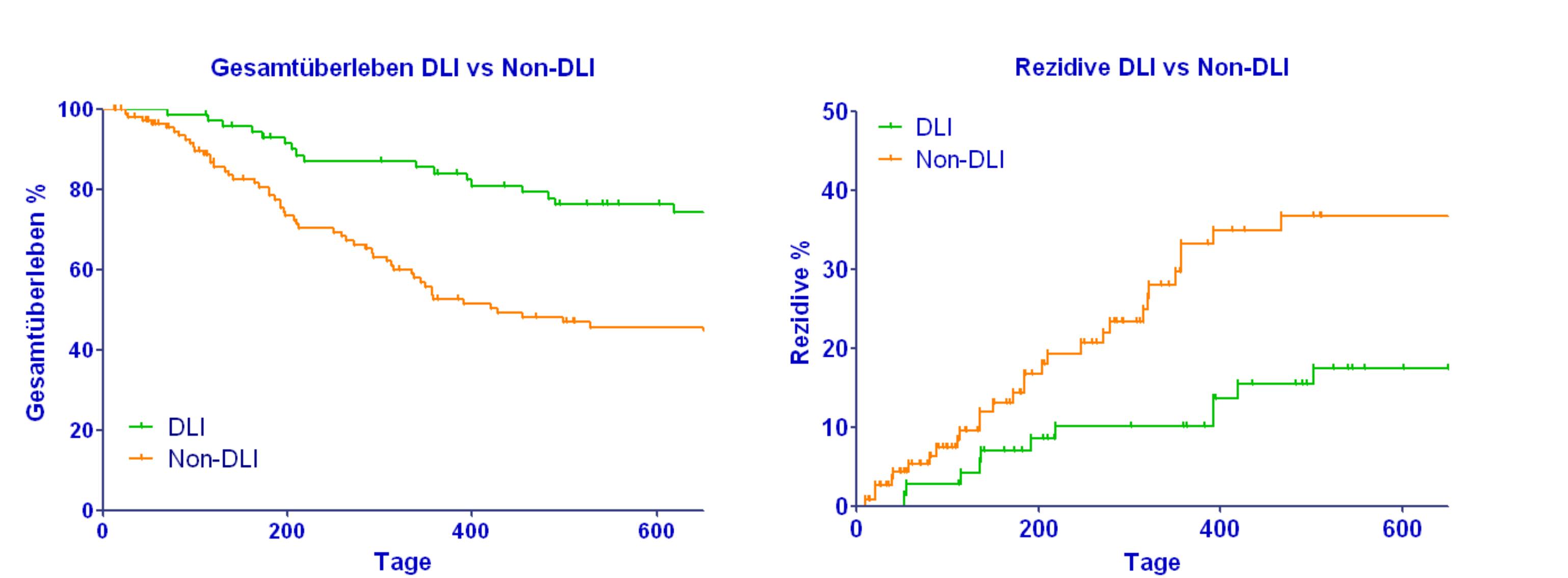


Abbildung 4: Es konnte insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nach 2 Jahren in Overall-Survival (OS, A: 50%, B: 54%), Rezidivrate (A 33%, B 26%) und Non-Relapse-Mortality (NRM, A 34%, B 37%) beobachtet werden. Signifikant unterschied sich aber das OS, vergleicht man alle Patienten die jemals DLI bekamen mit Patienten beider Gruppen, die nie DLI bekamen: OS für alle Patienten, die DLI bekamen: 74%, ohne DLI: 45%. Rezidive traten mit 17% (vs 37%) in der Gesamt-DLI Gruppe seltener auf.

AML & Lymphome

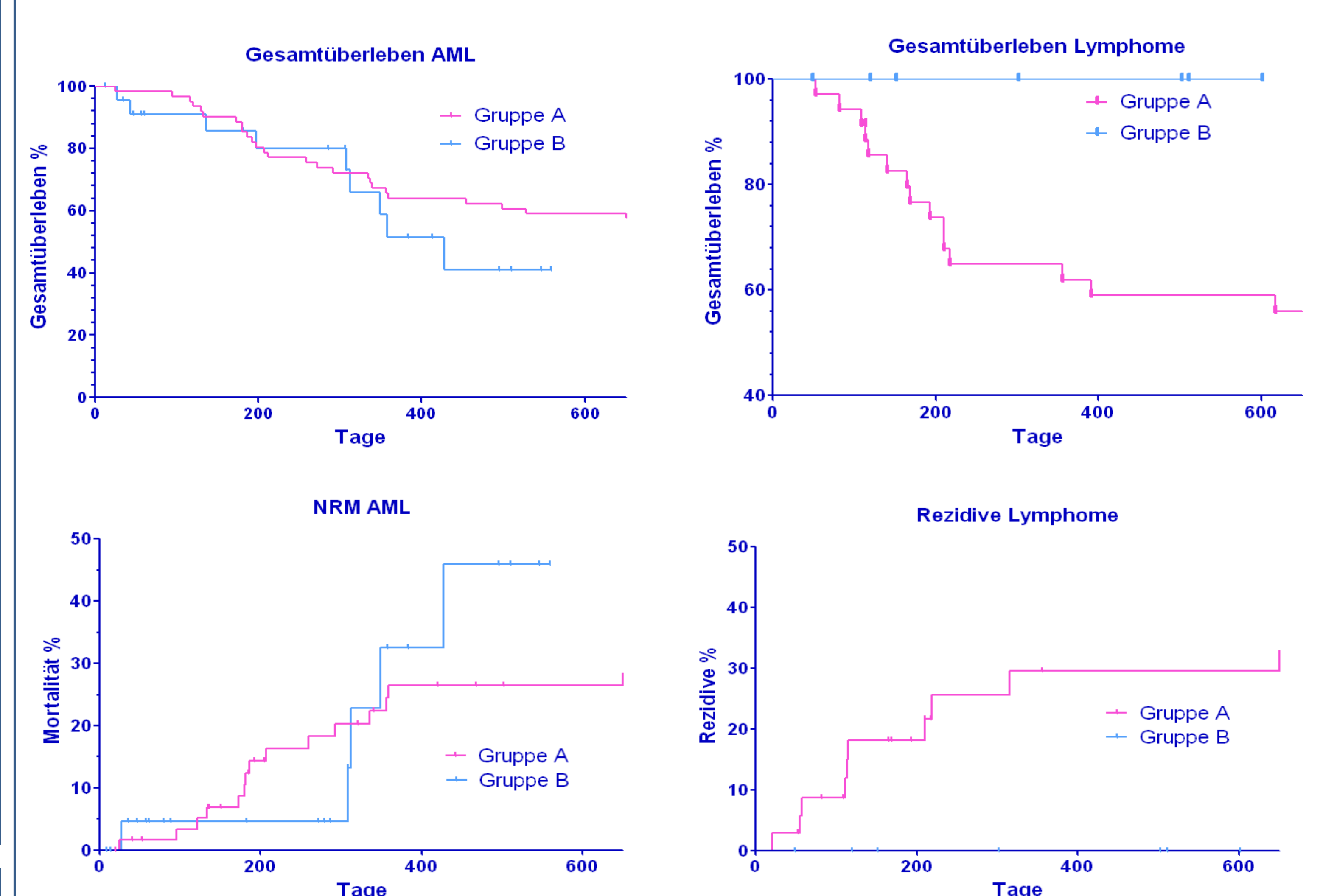


Abbildung 5: Beim Vergleich der einzelnen Entitäten konnte man Unterschiede beobachten: Lymphompatienten zeigten in Gruppe A (CD8^{depl} DLI geplant) ein signifikant schlechteres OS von 56% (B 100%), eine Rezidivrate von 30% (0%) und NRM von 31% (0%). Hingegen stellte sich für Patienten mit akuten Leukämien mit der gleichen Behandlung ein verbessertes OS von 59% (B 41%), PFS von 54% (34%) und NRM von 27% (54%), bei ähnlicher Rezidivrate (A: 37%, B: 30%) dar.

Zusammenfassung

Nach RIC und Alemtuzumab basierter T-Zell-Depletion ist die Gabe von DLI von großer Bedeutung. In unserem Patientenkollektiv ist sowohl die CD8^{depl}prophylaktische als auch die präemptive Gabe von unmanipulierten DLI vergleichbar effektiv. Bei Lymphompatienten scheinen unmanipulierte präemptive DLI hinsichtlich Rezidiv-Rate, NRM und OS überlegen. Die prophylaktische Gabe von CD8^{depl}DLI ist in unserem Kollektiv bei AML-Patienten von Vorteil (NRM, OS). Unsere Daten zeigen die Notwendigkeit beide Ansätze in einer randomisierten Studie prospektiv zu prüfen.