

## GRAPPA-Studie: Neue Evidenz zur GvHD-Prophylaxe mit ATLG bei der Stammzelltransplantation von nicht verwandten Spendern

**Anti-T-Lymphozyten-Globulin (ATLG) zur Prophylaxe der Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) reduziert Komplikationen und die infekt-bedingte Sterblichkeit im Vergleich zu Post-Transplant-Cyclophosphamid (PTCy) bei der Transplantation von Blutstammzellen nicht verwandter Spender:innen [1]. Zwar war PTCy mit weniger Fällen von akuter (Grad II-IV) und chronischer GvHD assoziiert, daraus ergab sich aber kein Überlebensvorteil für die Blutkrebspatient:innen [1]. Diese ersten Ergebnisse der GRAPPA-Studie wurden von der DKMS als Late-Breaking Abstract auf dem Kongress der Europäischen Hämatologischen Gesellschaft (EHA) in Stockholm präsentiert.**

„Wir haben bei Patient:innen, die ATLG als GvHD-Prophylaxe erhielten, eine sehr niedrige therapiebedingte Sterblichkeit beobachtet, 7% innerhalb der ersten 2 Jahre. Ein so gutes Ergebnis wurde noch nie aus einer großen Studie mit nicht verwandten Stammzellspender:innen berichtet. Das ist ein neuer Meilenstein“, sagt Prof. Dr. Johannes Schetelig, Leiter der Abteilung für Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden und Direktor für klinische Forschung bei der DKMS. „Die Phase-III-GRAPPA-Studie ist eine der bedeutendsten Studien, die von der Forschungseinheit der DKMS, der Clinical Trials Unit, geleitet wird“, so Schetelig. Die internationale gemeinnützige Organisation treibt den Fortschritt der Stammzelltransplantation für Blutkrebspatient:innen weltweit durch eigene Forschung voran.

Trotz etablierter Präventionsmaßnahmen bleibt die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) eine der größten Hürden für den dauerhaften Erfolg bei der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSZT) von nicht verwandten Spender:innen. Während Post-Transplant-Cyclophosphamid (PTCy) bei haploidentischen Transplantationen HLA-Barrieren überwindet und die GvHD-Rate senkt, gibt es für den Nutzen bei nicht verwandten Spender:innen keine ausreichende Evidenz. Die in Europa gängige Praxis stützt sich überwiegend auf Anti-T-Lymphozyten-Globulin (ATLG) [2], dessen Zulassung jedoch nicht weltweit gilt. „Trotz langjähriger Erfahrung und vielen Publikationen zum Potenzial beider Therapien fehlte ein direkter Vergleich“, betont Prof. Schetelig, der die GRAPPA-Studie der DKMS Clinical Trials Unit leitete.

### **GRAPPA erweitert die Evidenz zur Prävention der GvHD**

Die Studie sollte zeigen, dass PTCy gegenüber ATLG bezüglich des Gesamtüberlebens nicht unterlegen ist. „Die Studienergebnisse weisen stattdessen überraschend auf eine Überlegenheit von ATLG hin“, erklärt Prof. Schetelig.

Schwere Verläufe bei akuter (Grad III und IV) und chronischer GvHD waren bei beiden Studienarmen vergleichbar [1]. PTCy zeigte insgesamt aber weniger akute GvHD Grad II bis IV und weniger chronische GvHD und scheint vor allem das Risiko für milde bzw. moderate GvHD zu vermindern. Allerdings schlug sich dieser Vorteil nicht im Gesamtüberleben nieder [1]. Die ersten Auswertungen der Studie zeigten einen Wirksamkeitsvorteil unter ATLG im Vergleich zu PTCy [1]:

- Gesamtüberleben 2 Jahre nach Randomisierung:

75 % im ATLG-Arm vs. 68 % im PTCy-Arm (Hazard Ratio (HR)=1,34, p=0,051). Statistisch zeigte sich fast ein signifikanter Vorteil für Überlegenheit.

• Nicht-rückfallbedingte bzw. therapieassoziierte Mortalität (NRM) 2 Jahre nach allo-HSZT: 7 % im ATLG-Arm vs. 13 % im PTCy-Arm (HR=1,86, p=0,02).

Die erhöhte NRM ist vor allem durch häufigere Infektionen unter PTCy zu erklären. „Das Wissen um dieses Risiko allein kann helfen, mehr Vorsichtsmaßnahmen zu treffen und schneller zu reagieren“, so Schetelig.

### **Hohe Spenderbereitschaft und standardisiertes Studiendesign**

Die multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie rekrutierte insgesamt 640 Personen, die eine allo-HSZT benötigten. Eingeschlossen wurden Patient:innen mit akuter myeloischer Leukämie (AML), Myelodysplastischem Syndrom (MDS) oder Myeloproliferativen Neoplasien (MPN). Für diese standen nicht verwandte Spender:innen mit höchstens einem Mismatch in einem HLA-Lokus zur Verfügung. Die Studiengruppe wurde im Verhältnis 3:2 für die Gabe von PTCy oder ATLG randomisiert. Zusätzlich erfolgte bei allen Patient:innen eine immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil [1]. „Durch den standardisierten Studienaufbau, die hohe Spenderbereitschaft und die etablierten Netzwerke der deutschen Transplantationszentren konnten wir sehr schnell Studien durchführen“, erklärt Prof. Schetelig.

### **Erkenntnisgewinn zur Immunsuppression in der GvHD-Prophylaxe**

„Die GvHD-Prophylaxe mit ATLG in Kombination mit Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil bleibt der Standard bei Stammzelltransplantationen von HLA-kompatiblen nicht verwandten Spender:innen in Ländern, in denen ATLG verfügbar ist, da dieses Regime sehr vorteilhaft für Patient:innen ist“, fasst Prof. Schetelig zusammen. „Das Potential von PTCy, vor allem chronische Formen der GvHD zu verhindern, sollte aber weiter ausgelotet werden.“ Wichtig wird für den Einsatz von PTCy eine optimierte Dosierungsstrategie der Immunsuppression sowie ein zusätzliches Monitoring der Patient:innen, um das Risiko einer Infektion und damit einhergehender Sterblichkeit zu reduzieren. „An diese Ergebnisse lassen sich viele Folgeuntersuchungen anschließen, deren Resultate zukünftig eine noch stärkere Orientierung und konkrete Handlungsempfehlungen für den Einsatz der Prophylaxestrategie bieten können“, so Schetelig.

### **Über GRAPPA**

GRAPPA schloss 640 Patient:innen mit akuter myeloischer Leukämie (AML), Myelodysplastisches Syndrom (MDS), oder Myeloproliferative Neoplasien (MPN) ein, die eine allo-HSZT benötigten und eine Fremdspenderin oder einen Fremdspender - mit höchstens einem Mismatch in einem HLA-Locus (HLA-A, -B, -C, -DRB1) - zur Verfügung hatten. Die Studiengruppe wurde 3:2 für PTCy (50 mg/kg, Tag +3 und +4, PTCy-100) oder ATLG (10 mg/kg, Tag -3,-2 und -1, ATLG-30) randomisiert und erhielt zusätzlich eine Immunsuppression mittels Tacrolimus 2 x täglich und Mycophenolat-Mofetil (15 mg/kg) 3 x täglich [1].

### **Über die DKMS**

Die DKMS ist eine internationale gemeinnützige Organisation, deren Ziel es ist, weltweit so vielen Blutkrebspatient:innen wie möglich eine zweite Lebenschance zu geben. Sie wurde 1991 in Deutschland von Dr. Peter Harf gegründet und sorgt seither dafür, dass immer mehr Patient:innen eine lebensrettende Stammzellspende erhalten. Bei der DKMS sind mehr als 13 Millionen potenzielle Spender:innen registriert, bis heute hat die Organisation mehr als 135.000

Stammzellspenden vermittelt. Die DKMS ist außer in Deutschland in den USA, Polen, UK, Chile, Indien und Südafrika aktiv. Durch internationale Projekte und Hilfsprogramme verschafft die DKMS noch mehr Menschen weltweit Zugang zu einer lebensrettenden Therapie. Darüber hinaus engagiert sich die DKMS in den Bereichen Medizin, Wissenschaft und Forschung, um die Heilungschancen von Patient:innen zu verbessern. In ihrem Hochleistungslabor, dem DKMS Life Science Lab, setzt die Organisation weltweit Maßstäbe für die Typisierung potenzieller Stammzellspender:innen, um so das perfekte Match für eine Transplantation zu finden.

### **Literatur:**

1. Stelljes, M. et. al. GVHD prophylaxis including ATG remains standard of care for HLA-compatible unrelated donor hematopoietic cell transplantation: Results from a large randomized controlled trial comparing ATG and PTCy. Presented at EHA 2026, Stockholm.
2. Penack, O. et al. Blood Cancer J. 2024;14(1):45. doi: 10.1038/s41408-024-01032-8.

Präsentationsankündigung EHA 2026 (Stockholm, Schweden)

Präsentation: GvHD prophylaxis including ATG remains the standard of care for HLA-compatible unrelated donor hematopoietic cell transplantation: results from a large randomized controlled trial comparing ATG and PTCy

Referent: Prof. Johannes Schetelig (Dresden, Germany)

Datum und Uhrzeit: Samstag, 13. Juni, 18:15-18:30 Uhr CEST (Hall A6)