

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie der  
Medizinischen Fakultät Charite – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Rituximab in der Therapie der transplantations-assoziierten lymphoproliferativen  
Erkrankung (PTLD)**

Eine prospektive, multizentrische, offene Phase-II-Studie mit PTLD nach solider  
Organtransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charite - Universitätsmedizin Berlin

vorgelegt von: Kristin Zeidler  
aus: Chemnitz

Gutachter/in:           1. Priv.-Doz. Dr. med. R. U. Trappe  
                                  2. Prof. Dr. M. Dreyling  
                                  3. Prof. Dr. U. Dührsen

Datum der Promotion:   01.02.2013

## **Danksagung**

Ich danke PD Dr. med. R. U. Trappe, Prof. Dr. med. H. Riess und Dr. med. S. Oertel für die geduldige, freundschaftliche Zusammenarbeit und Begleitung dieser Dissertation über die Zeit. Mir ist bewusst, dass eine Betreuung aus der Ferne zusätzlichen Einsatz und Willen benötigt. Dafür bin ich ehrlich dankbar!

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	6
Tabellenverzeichnis .....	7
Abkürzungsverzeichnis .....	8
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>10</b>
1.1 Rituximab .....	10
1.2 Entität PTLD .....	13
1.3. PTLD und EBV .....	14
1.4. Inzidenz der PTLD .....	16
1.5. Pathologie der PTLD .....	16
1.6. Klinik der PTLD .....	17
1.7. Therapieansätze bei PTLD .....	19
<b>2 Fragestellung .....</b>	<b>22</b>
<b>3 Methodik .....</b>	<b>23</b>
3.1. Studiendesign .....	23
3.2. Studienpopulation .....	23
3.3. Ein- bzw. Ausschlusskriterien .....	24
3.3.1. Einschlusskriterien .....	24
3.3.2. Ausschlusskriterien .....	25
3.4. Pathologie .....	25
3.5. Vortherapien .....	25
3.6. Therapieplan .....	26
3.6.1. Begleitmedikation .....	26
3.7. Therapieerfolg .....	26
3.8. Therapieevaluation .....	27
3.9. Toxizität .....	27
3.10. Statistik .....	27
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
4.1. Demographie und Krankheitsverlauf .....	28
4.1.1. Demographie- und Transplantationsdaten .....	28
4.1.2. Erstdiagnose der PTLD .....	29
4.1.3. Lokalisation der PTLD, IPI und Stadieneinteilung .....	29

4.2.	Pathologie .....	30
4.2.1.	EBV-Assoziation .....	30
4.3.	Ansprechen .....	32
4.3.1.	EBV-Assoziation .....	33
4.4.	Vortherapien .....	33
4.5.	Rezidive und Überleben .....	33
4.6.	Toxizität .....	34
4.7.	B-Zell Depletion .....	34
4.8.	Ausnahmen zum Protokoll .....	36
4.9.	Todesfälle .....	36
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>37</b>
5.1.	Ansprechen .....	38
5.2.	Therapien im Rezidiv .....	42
5.3.	Kombinierte sequentielle Immunochemotherapie mit Rituximab und CHOP statt Monotherapie mit Rituximab .....	43
5.4.	Toxizität .....	44
5.5.	EBV-Assoziation .....	45
5.6.	Prognostische Faktoren .....	46
5.7.	B-Zell-Depletion .....	47
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>49</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>55</b>
	Selbständigkeitserklärung .....	62
	Lebenslauf .....	63
	Publikationsliste .....	65

**Abbildungsverzeichnis**

Abb.1 Zeitpunkt der Erstdiagnose .....	29
Abb.2 Therapieansprechen .....	32
Abb.3 Überleben .....	34

**Tabellenverzeichnis**

Tab.1 Charakteristika der Patienten .....	28
Tab.2 Charakteristika der PTLD .....	31
Tab.3 Charakteristika der Subgruppen-Patienten .....	35
Tab.4 Demographie .....	51
Tab.5 Histologie .....	52
Tab.6 Verlauf .....	53

## Abkürzungsverzeichnis

ABVD	Chemotherapie-Schema (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin)
ADCC	Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität (antibody dependent cellular cytotoxicity)
CD	Cluster of differentiation
CDC	Komplement-vermittelte Zytolyse (complement dependent cytotoxicity)
CHOP	Chemotherapie-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)
CR	Komplette Remission (complete remission)
CVP	Chemotherapie-Schema (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison)
DLBCL	Diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom
EBER	Epstein-Barr encoded RNA
EBNA	Epstein-Barr nuclear antigen
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Granulozyten - Kolonie stimulierender Faktor
HAMA	Human anti mouse antibodies
HACA	Human anti chimera antibodies
HL-PTLD	Hodgkin-like transplantations-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung
H-TX	Herztransplantation
IPI	Internationaler Prognostischer Index
LDH	Laktatdehydrogenase
LMP-1	Latent membrane protein 1
LP	Leader protein
L-TX	Lebertransplantation

Lu-TX	Lungentransplantation
MCP	Chemotherapie-Schema (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison)
M-PTLD	Monomorphe transplantations-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung
MR	Geringgradiges Ansprechen (minor response)
MZL	Marginalzonenlymphom
PN-TX	Simultane Transplantation von Niere und Pankreas
NA	Nicht erhoben (not applicable)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
N-TX	Nierentransplantation
PCR	Polymerase - Kettenreaktion
PD	Progression (progressive disease)
P-PTLD	Polymorphe transplantations-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung
PR	Partielles Ansprechen (partial remission)
PTLD	Transplantations-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung (post- transplant lymphoproliferative disease)
RL	Rezidiv (relapse)
SD	Stabile Erkrankung (stable disease)
TX	Transplantation
Vs.	Versus
VP-16	Etoposid

## **1 Einleitung**

Paul Ehrlich beschrieb bereits Anfang des 20. Jahrhunderts in seiner „Seitenketten-Theorie“ erstmals monoklonale Antikörper als „magic bullets“. Für seine Pionierarbeit in der Immunologie wurde er 1908 mit dem Nobelpreis der Medizin ausgezeichnet.

Heute sind monoklonale Antikörper aufgrund ihrer hohen Spezifität unter anderem Bestandteil zahlreicher labordiagnostischer Verfahren, wie zum Beispiel der Durchflusszytometrie, und der Radiologie. Parallel dazu entwickelten sie sich zu einem Grundpfeiler der onkologischen Therapie. Monoklonale Antikörper stellen zunehmend einen Bestandteil der Therapie auch in anderen internistischen Fachgebieten dar. Dies wurde durch die Entwicklung der Hybridom-Technik von George J.F. Köhler und César Milstein ermöglicht, welche für diesen Durchbruch 1984 den Nobelpreis der Medizin erhielten. Mittels Hybridom-Technik konnten durch Fusion von Plasma- und Myelomzellen standardisierte und in ausreichenden Mengen produzierbare Antikörper zur Verfügung gestellt werden [1, 2].

Durch die Bindung an spezifische Oberflächenproteine ermöglichen monoklonale Antikörper es dem Immunsystem des Patienten gezielt gegen die jeweilige Zielzelle vorzugehen. Hierbei greifen vorrangig antikörper-vermittelte Zytotoxizität, komplement-abhängige Zytolyse (ADCC bzw. CDC) und Apoptose. ADCC wird ausgelöst durch Bindung der monoklonalen Antikörper an die Zielzelle, welche mittels der konstanten Region natürliche Killerzellen aktivieren. Hierdurch kommt es zur Freisetzung lytischer Granula, welche Perforin und Granzyme enthalten, die zum Zelltod der Zielzelle führen. Bei der CDC kommt es nach Bindung eines IgM-Antikörpers oder zweier (monoklonaler) IgG-Antikörper, welche nicht mehr als 30 bis 40 nm entfernt liegen, an die Zielzelle zu der Auslösung einer Komplementkaskade. Diese resultiert in einen Membranangriffskomplex der durch Perforation der Zellmembran zum Zelltod führt [3].

### **1.1. Rituximab**

Rituximab ist ein monoklonales IgG1 Kappa-Immunglobulin. Der chimäre Antikörper besteht aus variablen murinen und einer konstanten humanen Region. Entwickelt 1990 durch IDEC Pharmaceuticals (San Diego, USA) wurde Rituximab am 26. November 1997 von der FDA als erster Antikörper zur Therapie maligner Erkrankungen zugelassen und nimmt somit eine Vorreiterrolle in dieser Medikamentenklasse ein.

Außerdem stellt Rituximab den ersten Einzelwirkstoff spezifisch für die Indikation der Lymphome dar. Es bindet mit hoher Affinität an CD20, einem membranständigen, nicht glykosylierten Phosphoprotein. Es wird auf allen B-Lymphozyten ab dem pro-B-Lymphozyten bis zur reifen B-Zelle und auf fast allen maligne entarteten B-Zellen exprimiert. Auf hämatopoetischen Stammzellen oder Plasmazellen wird es nicht exprimiert. CD20 spielt eine Rolle in der Regulation des Zellzyklus, der Proliferation und der Zelldifferenzierung aktivierter B-Lymphozyten, wobei das murine CD-20 knock-out Modell phänotypisch unauffällig ist. Zudem scheint es eine Funktion als Calciumkanal zu haben. Letztlich ist die genaue Funktion des Proteins nicht vollständig geklärt [4].

In Studien konnten eine niedrige Toxizität und ein mildes Nebenwirkungsspektrum von Rituximab nachgewiesen werden. Diese beschränken sich im Wesentlichen auf infusionsbegleitende Phänomene, wie Erytheme, Juckreiz, Fieber und Übelkeit WHO Grad 1 bis 2, welche in der Regel bei der zweiten Gabe nicht mehr auftreten. Nur ca. 2% der Patienten bedürfen einer stationären Behandlung [5, 6]. Die Zulassung und der klinische Einsatz von Rituximab wurde 1997 von R. Dillmann als die wichtigste Entwicklung dieser Dekade in der Therapie von Lymphomen gewertet [7]. In den folgenden Jahren stand die Entwicklung und Prüfung humanisierter bzw. humaner Antikörper im Vordergrund. Durch die Verminderung bzw. das Fehlen muriner Anteile können immunologische Reaktionen vermieden und das Nebenwirkungsprofil weiter verbessert werden ohne die spezifische Wirkung der Antikörper zu beeinflussen.

Bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen hat Rituximab einen zentralen Stellenwert in der Therapie eingenommen. Hainsworth et al. publizierten 2002 eine Phase-II-Studie mit 62 Patienten. Die Serie untersuchte den therapeutischen Effekt einer Rituximab-Induktionstherapie in der Standarddosierung von  $375 \text{ mg/m}^2$  einmal wöchentlich über vier Wochen bei systemisch nicht vorbehandelten Patienten mit indolentem Lymphom. Bei Ansprechen bzw. stabiler Grunderkrankung wurde die Rituximabgabe nach jeweils sechs Monaten wiederholt über maximal zwei Jahre oder bis zum Progress. Nach dem ersten Zyklus zeigten 47% der Patienten eine Ansprechen und 45% eine stabile Erkrankung. Nach der Erhaltungstherapie über zwei Jahre, das heißt vier Erhaltungszyklen, erhöhte sich das Ansprechen auf 73%. 37% der Patienten hatten eine komplette Remission. Das kalkulierte mittlere krankheitsfreie Überleben lag bei 34 Monaten. Bezüglich der Toxizität kam es bei nur zwei Patienten zu einer Grad 3 oder 4 Reaktion (Patient 1: Schüttelfrost und Thoraxschmerz, Patient 2: Rötung) während der

ersten Infusion. Eine Kumulation der Nebenwirkungen zeigte sich auch in der Erhaltungstherapie nicht [8].

Rituximab ist ebenso effektiv als Additiv zu Zytostatika in der Therapie des fortgeschrittenen folliculären Lymphoms. In den vergangenen Jahren wurden eine Reihe Studien publiziert, welche verschiedene Chemotherapien mit Rituximab plus Chemotherapie verglichen. In allen Publikationen zeigte sich eine Verbesserung durch Rituximab. Hervorzuheben sind die Arbeiten von Hiddemann et al, Herold et al und Marcus et al. In der Arbeit von Hiddemann et al mit einem Vergleich des CHOP-Schemas mit oder ohne Rituximab war der Anteil von kompletten Remissionen in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (20% vs. 17%). Jedoch zeigte sich eine eindruckliche Risikoreduktion bezüglich des Therapieversagens. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von achtzehn Monaten zeigten 28 Patienten im Rituximab-CHOP Arm ein Therapieversagen. In der CHOP Gruppe kann es bei 61 Patienten zum Therapieversagen. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 60% durch die Zugabe von Rituximab zur Chemotherapie. Bezüglich der Toxizität ergaben sich auch hier keine klinisch relevanten Unterschiede. Insbesondere kam es zu keinen vermehrten schwerwiegenden Infektionen obwohl schwere Granulozytopenien in der Rituximab-CHOP Gruppe häufiger waren [9]. In der Studie von Herold et al wurden unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem folliculärem Lymphom und Mantelzell-Lymphom mit MCP allein oder kombiniert mit Rituximab verglichen. Durch die Zugabe von Rituximab konnte das Ansprechen von 75% auf 92% sowie die Rate an kompletten Remissionen von 25% auf 50% gesteigert werden. Das Gesamtüberleben nach vier Jahren konnte mit Rituximab-MCP von 74% auf 87% gesteigert werden [10]. Marcus et al verglichen CVP mit Rituximab-CVP bei Patienten mit folliculärem Lymphom im Stadium III und IV. Neben einer deutlichen Verbesserung des Ansprechens von 57% auf 81% konnte auch die Rate der kompletten Remissionen von 10% auf 41% gesteigert werden. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten lag das progressionsfreie Überleben bei 15 Monaten mit Chemotherapie allein und bei 32 Monaten in der Rituximab-Chemotherapie Gruppe. Eine Verstärkung der Toxizität zeigte sich nicht [11].

Coiffier et al untersuchten den Nutzen von Rituximab zur Standard-Chemotherapie nach dem CHOP-Schema bei älteren Patienten mit aggressivem B-Zell Lymphom. Bei vergleichbarer Toxizität konnte im Rituximab-CHOP-Arm die Rate der kompletten

Remissionen signifikant gesteigert werden (76% vs. 63 %). Auch das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren unter zusätzlicher Therapie mit Rituximab signifikant länger [11]. Dieser Vorteil bleibt auch langfristig erhalten wie in dieser Studienpopulation gezeigt werden konnte. Nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren bestand weiterhin ein deutlich signifikanter Nutzen für die Rituximab-CHOP-Gruppe gegenüber Chemotherapie allein bezüglich krankheitsfreiem Überleben (66% vs. 45%) und Gesamtüberleben (58% vs. 45%) [12].

Auch bei jungen Patienten (18 - 60 Jahre) mit diffus grosszelligem B-Zell Lymphom und guter Prognose wiesen Pfreundschuh et al in einer grossen Studie mit 824 Patienten einen zusätzlichen Nutzen durch Rituximab nach. Die Patienten erhielten die Standardtherapie mit sechs Zyklen CHOP sowie im experimentellen Arm zusätzlich Rituximab. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 34 Monaten konnte das 3-Jahres-Überleben von 59% auf 79% gesteigert werden. Zusätzlich konnten zwei Subgruppen definiert werden. Gruppe 1 mit einem alters-adaptierten IPI = 0 und ohne Nachweis eines Tumorbulk profitierte mehr von Rituximab-Chemotherapie als Gruppe 2 mit einem alters-adaptierten IPI = 1 und/oder Tumorbulk. Auch bestätigte sich das milde Nebenwirkungsspektrum des Antikörpers. Das Auftreten Chemotherapie-spezifischer Nebenwirkungen unterschied sich in den beiden Studienarmen nicht [13].

## **1.2. Entität PTLD**

Seit der ersten erfolgreichen Transplantation einer Niere unter eineiigen Zwillingen durch den amerikanischen Arzt Joseph Murray 1954 konnten sich Transplantationen, mit derzeitigen Überlebensraten von 20 Jahren und länger, in der Therapie des terminalen Organversagens etablieren. Heute leben weltweit mehr als eine Million Menschen mit einem Spenderorgan. Die Implantation eines genetisch fremden Gewebes ist hierbei nur durch den Einsatz und die ständige Weiterentwicklung immunsuppressiver Pharmazeutika möglich. Dennoch stellt auch heute die Transplantatabstoßung eine der wichtigsten und gefährlichsten Komplikationen dar.

Die dauerhafte Immunsuppression führt zu einer erhöhten Inzidenz an onkologischen Erkrankungen. Schon in den fünfziger Jahren wurden Zusammenhänge zwischen primärer Immunsuppression und der Entwicklung maligner Tumoren, insbesondere des lymphatischen Systems, beobachtet. 1969 berichtet I. Penn erstmals über eine höhere Inzidenz von Lymphomen bei Nierentransplantierten.

Eine Reihe von malignen Tumoren treten bei organtransplantierten Patienten signifikant häufiger im Vergleich zur Normalbevölkerung auf. Dazu gehören: die transplantationsassoziierte lymphoproliferative Erkrankung (PTLD), das Plattenepithelkarzinom der Haut, das Kaposi Sarkom, das Vulvakarzinom, das Nierenzellkarzinom und Tumoren des hepatobiliären Systems. Nach allogener Knochenmarktransplantation werden ebenfalls lymphoproliferative Erkrankungen beobachtet. Diese sind wesentlich seltener, stellen sowohl histologisch als auch klinisch eine eigene Entität dar und sind von Lymphoproliferationen nach soliden Organtransplantationen abzugrenzen [14, 15, 16].

### **1.3. PTLD und EBV**

Das Epstein-Barr-Virus ist ein humanpathogenes DNA-Virus aus der Familie der Herpesviren. Michael Epstein und Yvonne Barr beschrieben das Virus erstmalig 1964 nachdem sie es in B-Lymphozyten eines Patienten mit Burkitt-Lymphoms nachweisen konnten [17]. Nach der initialen Infektion von Epithelzellen des Oropharynx, die durch Tröpfchenübertragung ausgelöst wird, erfolgt eine Infektion der B-Lymphozyten durch spezifische Interaktion des Epstein-Barr-Virus mit deren CD21-Rezeptor. Diese Primärinfektion mit EBV verläuft häufig asymptomatisch, kann aber auch das Krankheitsbild der infektiösen Mononukleose auslösen. Zumeist findet die Infektion mit EBV im Kindes- und Jugendalter statt. Bis zum 30. Lebensjahr sind etwa 90-95% der europäischen Bevölkerung infiziert. Die initiale Infektion durch das Epstein-Barr-Virus ruft eine Immunantwort hervor, die durch eine Antikörperproduktion gegen latente und lytische Proteine des EBV (anti-EBNA1, anti-gp350, anti-VCA) gekennzeichnet ist. Der Hauptteil der Immunabwehr jedoch, wird durch CD8+ zytotoxische T-Lymphozyten vermittelt. Trotz einer suffizienten Immunantwort erreicht das Virus regelhaft eine Persistenz in einigen Wirtszellen, speziell in Gedächtnis B-Zellen. Hierbei liegt das Virus episomal innerhalb der Zelle vor. Eine Proteinsynthese ist nicht nachweisbar. Eine Reaktivierung des Virus in diesen Zellen findet regelmäßig statt und führt dann zum Durchlaufen eines lytischen eventuell replikativen Zyklus. Die während eines lytischen Zyklus exprimierten Proteine können erneut durch das Immunsystem erkannt werden und zur T-Zell-vermittelten Lyse der Wirtszelle führen. Die vollständige Elimination durch das Immunsystem wird dadurch verhindert, dass für die Aufrechterhaltung der Infektion bereits die Expression eines minimalen Sets der insgesamt bis zu neun Latenzproteinen (EBV-nukleäres Antigen (EBNA) 1, 2, 3A, 3B, 3C, „leader protein“ (LP) sowie Latenz-Membranproteine (LMP) 1, 2A und 2B) ausreicht. Von den neun

Latenzproteinen wird EBNA 3 als immundominant angesehen, da es besonders effizient die Entwicklung EBV-spezifischer T-Zellen auslöst. EBNA 2 und LMP 1, 2A und 2B gelten als sub-dominant. Bei intaktem Immunsystem entsteht ein Gleichgewicht aus latent EBV-infizierten B-Zellen und zellulärer Immunkontrolle durch EBV-spezifische T-Zellen. Für die viralen Proteine EBNA 1, 2, 3A, 3C und LMP 1 konnte gezeigt werden, dass sie in die zelluläre Apoptosekontrolle eingreifen und so zur ungehinderten B-Zell Proliferation beitragen [18]. EBV ist so in der Lage in vitro B-Zellen zu immortalisieren. Zur malignen Transformation bedarf je jedoch weiterer Ereignisse. Während bei immunkompetenten Patienten EBV-assoziierte Lymphome typischerweise nicht den vollen Latenztyp III mit Expression aller latenten Gene zeigen (im M. Hodgkin liegt typischerweise eine Expression der Latenzgene LMP 1 und EBNA 2 vor: Latenztyp II, im EBV-assoziierte Burkitt-Lymphom regelhaft ein Latenztyp I: isolierte EBNA1 Expression), wird unter immunsuppressiver Medikation die Expression aller 9 Latenzgene möglich. Die PTLD ist deshalb häufig mit dem Latenztyp III assoziiert. Die ebenfalls unter reduzierter T-Zell-Kontrolle gesteigerte virale Replikation kann für das Monitoring von Risikopatienten genutzt werden, da sie zu einer erhöhten EBV-Kopienzahl im Plasma führt. Erste Arbeiten konnten zeigen, dass eine konsequente Therapie der erhöhten EBV-Kopienzahl im peripheren Blut durch eine Reduktion der Immunsuppression oder die einmalige Gabe des CD20-Antikörpers Rituximab, die Inzidenz der PTLD reduzieren kann [19].

Eine besondere Situation stellt die EBV-Primärinfektion unter Immunsuppression dar. EBV-Seronegativität vor der Transplantation, welche meist bei Kindern vorkommt, erhöht das PTLD-Risiko bis auf 30 – 50% [20]. Savoie et al zeigten, dass initial EBV-seronegative Transplantatempfänger nach der primären Infektion signifikant höhere EBV DNA-Titer entwickelten als Patienten, welche bereits vor der Transplantation EBV-seropositiv waren. Die höchsten Titer wurden dabei bei den Patienten gemessen, welche später eine PTLD entwickelten [21]. Sowohl eine Infektion mit EBV als auch das Ausmass der Immunsuppression stellen somit wichtige Risikofaktoren in der Pathogenese der transplantations-assoziierten Lymphome dar. Jedoch sind nicht alle PTLD EBV-assoziiert. Leblond et al beschrieben ein gehäuftes Auftreten von EBV-negativer PTLD mit zunehmender Zeit nach Transplantation. Bei sechzehn von neunzehn PTLD, welche innerhalb 24 Monate nach Transplantation auftraten, zeigte sich eine EBV-Assoziation. Von dreizehn PTLD, welche nach mehr als 24 Monaten nach Transplantation diagnostiziert wurden, waren acht EBV-negativ. Die EBV-negative

PTLD trat signifikant später auf (1800 Tage vs. 180 Tage median) und war mit einer schlechteren Prognose assoziiert (medianes Gesamtüberleben 1 vs. 37 Monate) [22].

#### **1.4. Inzidenz der PTLD**

Die PTLD tritt bei etwa 1 – 10% der Patienten nach solider Organtransplantation auf [23]. Mit der steigenden Zahl an Organtransplantationen und der stetigen Weiterentwicklung immunsuppressiver Medikamente nimmt diese Erkrankung einen nicht zu unterschätzenden Raum in der Nachbetreuung dieser Patientengruppe ein. Die transplantations-assoziierten Lymphome stellen die dritthäufigste Todesursache außerhalb des perioperativen Zeitraums bei Herztransplantationen dar [24].

Die höchste Wahrscheinlichkeit an einer PTLD zu erkranken liegt im ersten Jahr nach erfolgter Transplantation und variiert sowohl mit der Art des transplantierten Organs als auch der Art der Immunsuppression [25]. Opelz et al beobachteten in einer grossen multizentrischen Studie mit 7634 Nierentransplantatempfängern im ersten Jahr nach Transplantation 93 Fälle von transplantations-assoziierten Lymphoproliferationen, welches einer Inzidenz von 1218/100'000 im ersten Jahr entspricht, die im zweiten Jahr dann auf 371/100'000 sinkt [26]. Die transplantatspezifischen Inzidenzen betragen 1,4% bis 2,2% nach Leber-, 1,8% bis 6% nach Herz-, 4,5% bis 9,4% nach Lungen- und 0,2% bis 1% nach Nierentransplantation. Eine erhöhte Zahl an Abstoßungsperioden steigert das Erkrankungsrisiko von 4,6% (0-1 Episode) auf 9,4% (>5 Episoden) [27, 28, 29, 30]. Die Inzidenz ist bei pädiatrischen Patienten mit 11% höher als bei Erwachsenen mit 3,4%. Ebenso zeigte sich mit 9,8% bei Spendern unter 18 Jahren eine höhere Inzidenz, als bei Spendern über 18 Jahren (5,4%). Im Cincinnati Tumor Transplant Register ist die PTLD mit 52% aller malignen Erkrankungen die häufigste Neoplasie nach Transplantationen bei Kindern unabhängig von der Art des transplantierten Organs [31].

#### **1.5. Pathologie der PTLD**

In der Vergangenheit wurde die Frage der Malignität der PTLD kontrovers diskutiert, da nicht immer eine monoklonale Zellpopulation nachgewiesen werden kann und die Abgrenzung zu reaktiven Prozessen schwierig ist (polyklonale PTLD). Aufgrund des klinischen Verlaufs und der histologischen Merkmale wird die Erkrankung zumeist aber als Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) betrachtet. Der überwiegende Teil der monomorphen PTLD erfüllt die morphologischen Merkmale eines diffus grosszelligen B-Zell Non-Hodgkin-Lymphoms. Weitere histologisch monomorphe Formen der PTLD umfassen

vereinzelte Fälle von Morbus Hodgkin-, Burkitt- oder T/NK-Zell-Lymphomen, Plasmazytomen und Plasmablastischen Lymphomen [32, 33, 34, 35]. Die lymphatische Hyperplasie und die polymorphe PTLD, die beide regelhaft einen hohen Anteil von Plasmazellen aufweisen, sind in der Regel polyklonale Erkrankungen.

Die PTLD weist somit eine hohe Heterogenität auf wobei unterschiedliche Histologien sowohl koexistent in einer Läsion, als auch an verschiedenen Lokalisationen bei ein und demselben Patienten gefunden werden können [32].

Seit den 1980'er Jahren wurden wiederholt Klassifikationen für die PTLD erstellt. Die Erste durch Frizzera et al. 1981, gefolgt von Nalesnik et al. 1988 und Knowles et al. 1995. 1997 legte die WHO eine Klassifikation der hämatologischen Neoplasien vor, welche sich an der REAL-Klassifikation orientiert und die PTLD einschließt. Dort werden die „early lesions“ (reaktive plasmazytische Hyperplasie, mononukleose-artige PTLD) mit 5%, polymorphe PTLD (monoklonal, selten polyklonal) mit 20% und mit einem Anteil von > 50% das diffus grosszellige B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (anaplastisch, immunoblastisch) unterschieden. Unter die Kategorie „andere“ fallen das Burkitt-Lymphom, T-Zell-Lymphome und der Morbus Hodgkin mit je < 5% [36]. Die WHO Klassifikation der PTLD wurde 2001 und zuletzt 2008 überarbeitet. Die Erstdiagnose der PTLD aller in dieser Arbeit untersuchten Patienten erfolgte zwischen Dezember 1999 und Oktober 2002. Entsprechend wurde durchgehend die WHO Klassifikation von 1997 benutzt.

## **1.6. Klinik der PTLD**

Da die Manifestationen der PTLD sich durch sehr differierende Bilder auszeichnen ist die Diagnose schwierig und wird häufig spät gestellt. In einzelnen Fällen ist das klinische Bild derart uncharakteristisch, dass die Diagnose erst post mortem gestellt wird.

Klinische und serologische Indikatoren einer primären oder reaktivierten EBV-Infektion zeigen sich häufiger zeitgleich mit dem Auftreten der Erkrankung. Die durch die Immunsuppression verursachte T-Zell-Unterfunktion und der Verlust an natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) resultiert bei einem Teil der Patienten in einer EBV-Replikation in den neoplastischen Zellen und/oder in gesunden peripheren B-Zellen. Die EBV-Replikation als Zeichen der intensiven Immundepression, die durch PCR-Techniken im peripheren Blut nachgewiesen und quantifiziert werden kann, kann daher als diagnostischer Marker der PTLD genutzt werden, zeigt aus eben dargelegten Gründen

aber nicht unbedingt das Vorliegen einer PTLD sondern auch einen Zustand erhöhten Risikos für eine PTLD an.

Obwohl die PTLD klinisch den Non-Hodgkin Lymphomen der nicht-transplantierten Bevölkerung sehr ähnlich ist, ergeben sich aufgrund der besonderen Pathogenese jedoch auch einige Unterschiede: bei Auftreten der PTLD im Kontext einer EBV-Primärinfektion zeigt sich initial häufig ein mononukleose-artiges Krankheitsbild mit ausgeprägter grippaler Symptomatik, hohem Fieber, rapide anschwellenden Tonsillen und zervikalen Lymphknotenvergrößerungen. Dies findet sich häufig bei zum Zeitpunkt der Transplantation EBV-naiven Patienten, wenn diesen ein Organ eines serologisch EBV-positiven Spenders transplantiert wurde oder im weiteren Verlauf eine klassische Primärinfektion stattfindet. Bei Patienten mit einer starken Immunsuppression und EBV-inkompatibler Transplantation kann es im Rahmen einer EBV-Primärinfektion durch das Transplantat innerhalb von Wochen postoperativ zu einem fulminanten septischen Krankheitsverlauf mit diffusen Multiorganinfiltrationen kommen, welcher nur schwer von einer Sepsis abzugrenzen ist [25, 27, 37].

Die Klinik der PTLD jenseits einer EBV-Primärinfektion weist ebenfalls einige Besonderheiten gegenüber Lymphomen bei nicht organtransplantierten Patienten auf wobei Unterschiede zwischen EBV-assoziiertes und nicht EBV-assoziiertes PTLD bestehen. Die EBV-assoziiertes PTLD tritt gehäuft innerhalb des ersten Jahres nach Organtransplantation auf (52%). Sie zeigt mit einer hohen Frequenz extranodale Manifestationen, zumeist in mehr als einem Organ. Signifikant häufiger als bei nicht EBV-assoziiertes PTLD ist das Transplantat betroffen (26% vs. 6%); auch der Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist signifikant schlechter bei Patienten mit EBV-assoziiertes PTLD als bei solchen ohne EBV-Assoziation (ECOG 0-1: 56% vs. 89%). Nicht EBV-assoziiertes PTLD zeigen einen Erkrankungsgipfel um das 8. Jahr nach Organtransplantation, wobei die Streuung erheblich ist und auch PTLD jenseits von 20 Jahren nach Transplantation beobachtet wurden. Extranodale Manifestationen sind im Gegensatz zu den Non-Hodgkin Lymphomen jenseits des Transplantationskontext mit 79% ebenfalls sehr häufig. Eine zusätzliche Lymphknotenbeteiligung ist häufiger bei nicht EBV-assoziiertes PTLD zu finden (83% vs. 52%) [38].

### 1.7. Therapieansätze bei PTLD

Die Therapie der PTLD gestaltet sich aufgrund von eingeschränkten Organfunktionen, insbesondere des Knochenmarkes und der Niere, dieser häufig intensiv vortherapierten Patienten schwierig.

Der erste Schritt in der Therapie der PTLD stellt eine Reduktion der Immunsuppression in Abwägung zur Abstoßungsprophylaxe dar. Dieses Vorgehen, erstmals von Starzl et al 1984 beschrieben, führt bei einem Teil der Patienten zu einer anhaltenden, nicht weiter behandlungsbedürftigen Remission [39]. Besonders Patienten mit „early lesion“-PTLD zeigen ein gutes Ansprechen [40]. Gemäss den britischen Richtlinien von 2010 wird bereits bei Verdacht auf das Vorliegen einer PTLD die Reduktion der Immunsuppression empfohlen. Das Ausmass der Reduktion liegt in der Regel zwischen 25 bis 50% in Zusammenarbeit mit dem jeweiligen Transplantationszentrum [41].

Antivirale Therapiestrategien haben einen Effekt in der lytischen Phase von EBV, jedoch beeinflussen weder Aciclovir noch Ganciclovir die latente Phase. Argininbutyrat als Induktor der virusspezifischen Thymidinkinase zusätzlich zu einer Ganciclovir-Therapie verabreicht, konnte die Effektivität antiviraler Therapiestrategien bei PTLD erhöhen [42]. Auch einzelne Erfolge nach Therapie mit Foscarnet sind beschrieben worden [43]. Insgesamt hat die antivirale Therapie jedoch einen untergeordneten Stellenwert. Heute ist man sich einig, dass eine massvolle Reduktion der Immunsuppression den initialen Schritt in der Therapie der PTLD darstellt, wobei die Gefahr einer allfälligen Abstossungsepisode sorgfältig abgewogen werden muss.

Eine chirurgische Tumorexstirpation oder Radiotherapie ist vor allem bei solitären Lokalisationen erfolgversprechend und kann in Einzelfällen zur vollständigen Heilung führen. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien stellen diese Verfahren eine ausschließlich supportive Option zur lokalen Symptomkontrolle dar. Falls das Transplantat selbst oder dessen Organfunktion vital gefährdet ist sollten andere, systemische Therapieverfahren bevorzugt werden [41].

Interferon hat sich in der Therapie der PTLD nicht durchsetzen können. In einer Serie von 16 Patienten mit PTLD und fehlendem Ansprechen auf eine Reduktion der Immunsuppression konnte nur bei einem einzigen Patienten eine anhaltende komplette Remission mit Interferon erreicht werden [44].

In der Zeit vor der Markteinführung von Rituximab mussten deshalb mehr als 50 % der Patienten konventionellen zytostatischen Systemtherapien zugeführt werden. Die verwendeten Schemata waren - wie bei DLBCL typisch - mehrheitlich CHOP-basiert,

zeigten jedoch in der Gruppe der organtransplantierten Patienten eine ungewöhnlich hohe therapieassoziierte Letalität von bis zu 30% [45, 46, 47, 56].

Neben Rituximab wurden verschiedene Antikörper (anti-CD21, anti-CD22, anti-CD24) in der Therapie der PTLD geprüft. Ansprechraten von 64% und ein 1-Jahresüberleben von 46% wurden für eine Kombinationstherapie von anti-CD21- mit anti-CD24-Antikörpern beschrieben [48, 49].

Eine weitere, wenn auch bislang experimentelle und aufwendige Therapieoption stellt der Einsatz von zytotoxischen EBV-spezifischen T-Zellen dar. Comoli et al schlossen Therapie mit autologen EBV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen an eine dosisreduzierte Immuno-Chemotherapie bzw. nach chirurgischer Resektion bei solitär lokalisierter Manifestation bei insgesamt fünf pädiatrischen Patientin nach Nierentransplantation an. Alle Patienten erreichten eine stabile komplette Remission bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten [50]. In einer Phase-II Studie mit mehrheitlich vorbehandelten PTLD-Patienten konnten Haque et al. durch wiederholte Infusionen allogener, HLA-gematchter, EBV-spezifischer zytotoxischer T-Zellen bei insgesamt 32 behandelten Patienten ein Gesamtansprechen von 52% nach sechs Monaten zeigen. Der Stellenwert dieser Therapieoptionen lässt sich aufgrund des Fehlens weiterer Serien aber noch nicht abschließend beurteilen. Die EBV-spezifische T-Zell-Therapie stellt aber unzweifelhaft eine vielversprechende Erweiterung der Therapieoptionen dar. Limitierend sind die Begrenzung auf EBV-assoziierte PTLD und der derzeit noch hohe technische Aufwand [51].

Trotz der stetigen Weiterentwicklung der Therapie von Organtransplantierten in den letzten 30 Jahren konnte die Inzidenz der PTLD nicht wesentlich verändert werden [29]. Eine einheitliche Therapiestrategie existierte aufgrund der Heterogenität der Erkrankung nicht, jedoch wurden verschiedene Ansätze entwickelt. Unter anderem mit der vorliegenden Arbeit konnte die Monotherapie mit Rituximab etabliert werden. Im ambulanten Setting können bei günstigem Nebenwirkungsprofil mit dieser Erstlinientherapie komplette Remissionen in bis zu 52% der Patienten erreicht werden. Eine sequentielle Therapie mit vier Zyklen CHOP mit GCSF-Support im Abstand von jeweils drei Wochen im Anschluss an die vier Zyklen Rituximab Monotherapie (PTLD-1 Studie der Deutschen PTLD Studiengruppe) hat die Ansprechrate weiter auf 90% steigern können mit einem krankheitsfreiem Überleben von 54% nach drei und 50% nach fünf Jahren. Das Ansprechen auf den ersten Therapiebaustein der Rituximab-

Monotherapie war ein signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben. Bezüglich der Komplikationen standen Infektionen im Vordergrund. Die therapieassoziierte Mortalität war mit 10.6% jedoch niedriger als nach primärer Chemotherapie. Nach einem Ammendement der Studie im Dezember 2006 werden die Patienten aktuell in Abhängigkeit auf das Ansprechen nach vier Zyklen Rituximab risikostratifiziert. Patienten, welche eine komplette Remission nach 4 Gaben Rituximab erreichen, erhalten konsolidierend vier weitere Zyklen der Rituximab Monotherapie. Patienten mit PR, SD oder PD nach 4 Gaben Rituximab werden im Anschluss mit vier Zyklen Immunochemotherapie nach dem R-CHOP-21-Schema weiterbehandelt. Mit diesem risikoadaptierten Vorgehen scheint bei ähnlicher Therapieeffektivität die Therapietoxizität weiter reduziert werden zu können [38].

## 2 Fragestellung

Die PTLD stellt eine heterogene Gruppe von zum Teil sehr aggressiven Lymphomen dar, welche eine Patientengruppe mit schwieriger Pharmakokinetik sowie erheblicher Immunsuppression betrifft. Das Risiko therapieassoziierter Mortalität, insbesondere durch infektiöse Komplikationen, ist erheblich. Aufgrund der Seltenheit und der Heterogenität der Erkrankung ist es schwierig Therapiestrategien für die PTLD innerhalb prospektiv randomisierter Studien zu entwickeln.

In ersten Fallberichten und retrospektiven Analysen zeigten sich gute Ansprechraten und ein geringes Nebenwirkungsspektrum für die Monotherapie mit Rituximab innerhalb dieser spezifischen Patientengruppe.

Diese Arbeit beschreibt die Ergebnisse der ersten prospektiven, multizentrischen Studie mit dem monoklonalen anti-CD20 Antikörper Rituximab als Monotherapie bei Patienten mit PTLD, welcher sich nachfolgend zum zentralen Bestandteil jeder PTLD-Therapie entwickelt hat.

Ausgewertet werden klinisches Ansprechen, Toxizität und Prognose in Abhängigkeit von Risikofaktoren. Ziel dieser Dissertation ist es, die Stellung von Rituximab sowohl als Monotherapie als auch in sequentiellen Therapiekonzepten der PTLD darzustellen.

### **3 Methodik**

#### **3.1. Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, internationale, offene klinische Phase-II Studie. Die Freigabe erfolgte durch das positive Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin.

#### **3.2. Studienpopulation**

Durch die Zusammenarbeit mit der Transplantationsstation und der Transplantationsambulanz des Deutschen Herzzentrum Berlin und der Nierentransplantationsambulanz der Charité Campus Charité Mitte konnten vierzehn Patienten eingeschlossen werden. Diese Patienten wurden zur Diagnostik und Festlegung des weiteren Procedere in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Campus Virchow Klinikum der Charité vorgestellt. In Abhängigkeit des Gesundheitszustandes erfolgte die Behandlung stationär oder ambulant in der hämatologisch-onkologischen Sprechstunde.

Die Rekrutierung der übrigen Patienten erfolgte in Kooperation mit den Zentren Prof. Dr. Ferrant, Hämatologie, Clinique Universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Brüssel; Dr. Franz/Dr. Wieschmann, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus, Dresden; Prof. Dr. Hallek, Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, LMU München; Prof. Dr. Jäger, AKH, Universität Wien, Österreich; Dr. Jerkeman, Department of Oncology, Lund University Hospital, Schweden; Dr. Niedermeyer, Abteilung Pulmonologie, MH Hannover; Dr. Verschuuren, Department of Immunology / Department of Lung Transplantation, University Groningen, Niederlande.

Insgesamt 25 Patienten, die in dem Zeitraum zwischen Dezember 1999 und Oktober 2002 an einer CD20-positiven PTLD erkrankten, wurden in die Studie einbezogen. Die Ergebnisse dieser Arbeit beinhalten eine Nachbeobachtungszeit bis 01. August 2003.

Acht Patienten waren nierentransplantiert, sechs herztransplantiert und jeweils fünf Patienten leber- bzw. lungentransplantiert. Bei einem Patienten war eine kombinierte Transplantation von Niere und Pankreas durchgeführt worden.

### **3.3. Ein- bzw. Ausschlusskriterien**

Die bioptische Sicherung der Diagnose mit Nachweis der CD20-Positivität war entscheidendes Einschlusskriterium der Studie. Im Regelfall erfolgte diese histologisch, in Ausnahmefällen war gemäß Studienprotokoll aber auch eine zytologische Bestätigung ausreichend. Zur Bestätigung der histologischen Diagnosen wurden zum Teil Referenzpathologien am Institut für Pathologie der Freien Universität Berlin, Prof. Dr. H. Stein, durchgeführt.

Vor Einschluss in das Protokoll erfolgten eine Anamneseerhebung und die klinisch indizierten Staging-Untersuchungen um das Ausmaß der Erkrankung festzustellen. Die Wahl der diagnostischen Methoden, wie CT-morphologische Untersuchungen, sonographische Untersuchungen, Endoskopien und Liquorzytologien lagen im Ermessen des behandelnden Arztes vor Ort. Neben den labormedizinischen Untersuchungen vor Ort, bestand die Möglichkeit einer zentralen quantitativen EBV-PCR Diagnostik im molekularbiologischen Labor von PD Dr. C. Schmidt und für HAMA/HACA-Analysen im zytologischen Labor von Prof. Dr. Oertel (beide Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin).

#### **3.3.1. Einschlusskriterien**

Volljährige Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky Index >50%) mit histologisch oder zytologisch gesicherter PTLD und schriftlich vorliegender Einverständniserklärung mussten folgende weitere Kriterien für einen Einschluss in die Studie erfüllen:

- Es wurden nur Patienten nach Transplantation solider Organe, wie Herz, Lunge, Leber, Niere oder Pankreas bzw. einer Kombination derselben eingeschlossen. Patienten mit PTLD nach allogener Stammzelltransplantation wurden nicht aufgenommen.
- Es musste sich eine Progredienz der Erkrankung nach obligater initialer Reduktion der Immunsuppression zeigen. Eine zusätzliche antivirale Therapie lag im Ermessen des behandelnden Arztes und stellte kein Ausschlusskriterium dar.
- Eine komplette chirurgische Resektion des Tumors musste als nicht möglich erachtet werden.

### **3.3.2. Ausschlusskriterien**

Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky Index < 50%) bzw. mit einer Lebenserwartung von unter sechs Wochen durften nicht eingeschlossen werden. Ebenfalls durfte keine Vortherapie mit Rituximab erfolgt sein. Bekannte Allergien gegen körperfremde Proteine stellten ebenfalls ein Ausschlusskriterium dar. Patienten mit schwerwiegenden oder nicht kontrollierten internistischen Erkrankungen waren ebenso ausgeschlossen wie Patienten mit zerebralem Befall bzw. schweren psychiatrischen Erkrankungen.

Aufgrund fehlender Untersuchungen wurden schwangere Frauen, Frauen in der Stillzeit sowie Patientinnen mit unzuverlässiger Kontrazeption nicht in die Studie eingeschlossen.

### **3.4. Pathologie**

Alle histopathologischen Untersuchungen von in der Charite behandelten Patienten erfolgten durch Prof. Dr. I. Anagnostopoulos, Institut für Pathologie, Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin. Die histopathologischen Untersuchungen der übrigen Studienpatienten erfolgten durch den lokalen Pathologen. Eine Kopie des histopathologischen Befundes wurde der Studienleitung in Kopie überlassen. Es erfolgte keine zentrale Zweitbefundung. Die Einteilung der Tumoren erfolgte gemäss der WHO Klassifikation von 1997 [36].

### **3.5. Vortherapien**

Die initiale Therapie bestand obligat aus einer Reduktion der Immunsuppression. Diese Reduktion erfolgte unmittelbar bei Verdacht auf das Vorliegen einer PTLD, wobei das Ausmaß der Reduktion der Immunsuppression im Ermessen des behandelnden Arztes lag. Das Ansprechen auf die Reduktion der Immunsuppression wurde 10 bis 14 Tage nach der Verdachtsdiagnose der PTLD ermittelt. Im Falle eines Nichtansprechens der Erkrankung erfolgte der Einschluss innerhalb der im Protokoll definierten Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie. Eine additive antivirale Therapie durch Foscavir, Ganciclovir etc. stellte kein Ausschlusskriterium für die Studie dar. Jedoch musste auch hier ein Versagen dieser Therapiestrategie gezeigt werden.

### **3.6. Therapieplan**

Die Gabe von Rituximab erfolgte als Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 8, 15 und 22.

Die Therapie erfolgte in Abhängigkeit des Gesundheitszustandes der Patienten ambulant oder im Rahmen eines stationären Aufenthaltes. 375 mg/m<sup>2</sup> des Antikörpers wurden mit NaCl 0,9% zu einer maximalen Konzentration von 1 mg/ml verdünnt. Die Infusion erfolgte mit einer Geschwindigkeit von 50 mg/h und wurde bei guter Verträglichkeit auf bis zu 300 mg/h erhöht. Die zweite Gabe konnte mit 100 mg/h gestartet und bei guter Verträglichkeit bis auf eine Rate von 400 mg/h gesteigert werden. Im Falle von infusionsbedingten Nebenwirkungen Grad 1 oder 2 konnte die Therapie nach ärztlicher Evaluation ohne Einschränkungen fortgesetzt werden. Bei einer Toxizität vom Grad 3 oder 4 sollte die Infusion von Rituximab unterbrochen und erst nach Abklingen der Symptome und ärztlicher Evaluation mit halber Infusionsrate fortgesetzt werden.

#### **3.6.1. Begleitmedikation**

30 bis 60 Minuten vor der Therapie erhielten die Patienten fakultativ 1000 mg Acetaminophen sowie 50 bis 100 mg Diphenhydraminhydrochlorid. Die Gabe von Kortikosteroiden außerhalb der Indikation der Immunsuppression oder Abstoßungsperioden war grundsätzlich nicht vorgesehen. Ausnahmen ergaben sich bei möglichen allergischen Reaktionen. Die prophylaktische Gabe von Dexamethason oder eines anderen Steroids, sowie Antibiotika oder Wachstumsfaktoren durfte nicht erfolgen. Zur Vermeidung einer Hyperurikämie konnte Allopurinol gemäß der im jeweiligen Zentrum üblichen Standards gegeben werden.

### **3.7. Therapieerfolg**

Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte entsprechend der im Protokoll definierten Kriterien. Eine komplette Remission (CR) war definiert als vollständige Regredienz aller fassbaren Lymphommanifestationen und klinische Krankheitszeichen für einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Therapie. Im Falle einer Infiltration des Knochenmarks musste die Remission durch Knochenmarksbiopsie histologisch gesichert werden. Eine „partielle Remission“ (PR) war definiert als Regression aller messbaren Manifestationen des Lymphoms um mindestens 50 % über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen. „Geringgradiges Ansprechen“ (MR) war

definiert als eine Regression der messbaren Manifestationen um 25% bis 50% und eine „stabile Erkrankung“ (SD) als eine Regression von weniger als 25% oder ein Progress von bis zu 25% ohne dass neue Manifestationen aufgetreten sein durften. Ein Ansteigen von Frequenz und Intensität der Krankheitssymptome, neue nodale bzw. extranodale Manifestationen, eine Zunahme bereits bestehender Manifestationen um mehr als 25 % und/oder eine Zunahme einer Splenomegalie von mehr als 25 % stellten die Kriterien einer progrediente Erkrankung (PD) dar. Ein „Rezidiv“ war als das Auftreten einer Progression nach einer vorherigen Remission definiert. Die Dauer der Remission stellt den Zeitraum zwischen kompletter bzw. partieller Remission und erneuter Progression dar. Progressionsfreie Zeit ist definiert als Intervall zwischen Beginn der Therapie und Diagnose einer Krankheitsprogression.

### **3.8. Therapieevaluation**

Die Remissionskontrolle unter bzw. nach Abschluss der Therapie sowie während der Nachbeobachtung erfolgte entsprechend der jeweils vor Ort üblichen Praxis. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden der Studienleitung kontinuierlich zur Verfügung gestellt. Am Standort Charité, Campus Virchow-Klinikum Berlin erfolgte das Staging mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung, allgemeiner Labordiagnostik (einschließlich Differentialblutbild, Leberfunktion und LDH), Knochenmarksbiopsie sowie Computertomographie des Thorax, Abdomens und Beckens. Die Obergrenze des Normbereichs für die LDH betrug 240 IU/l. Das Staging mittels bildgebender Verfahren erfolgte nach dem zweiten bzw. vierten Therapie-Zyklus. Eine Untersuchung des Knochenmarks erfolgte bei allen Patienten initial, im weiteren Verlauf nur bei Patienten mit initial nachgewiesenem Befall.

### **3.9. Toxizität**

Die Einteilung der therapiebedingten Toxizitäten erfolgte gemäß der WHO-Klassifikation [52].

### **3.10. Statistik**

Sämtliche statistische Berechnungen erfolgten zentral an der Charite, Universitätsmedizin - Berlin. Zur Berechnung prognostischer Risikofaktoren wurden der Mann-Whitney U-Test, der Fishers Exact Test, der Log-Rank Test und die multivariate Cox-Regression eingesetzt. Abbildung 3 wurde mittels Kaplan-Meier-Funktion berechnet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Demographie und Krankheitsverlauf

#### 4.1.1. Demographie- und Transplantationsdaten

Insgesamt konnten 25 Patienten im Zeitraum von Februar 1999 bis April 2002 in die Studie eingeschlossen werden. Die Verteilung der Geschlechter bei den Patienten ist mit 11 Männern (44%) und 14 Frauen (56%) ausgeglichen. Das Alter bei Stellung der Erstdiagnose lag zwischen 23,0 und 73,1 Jahren mit einem Median von 46,3 Jahren. Auch hier zeigt sich die geschlechtsspezifische Verteilung ausgewogen mit einem Median von 43,2 Jahren (26,7 bis 63,2) bei den weiblichen und einem Median von 49,4 Jahren (23,0 bis 73,1) bei den männlichen Patienten.

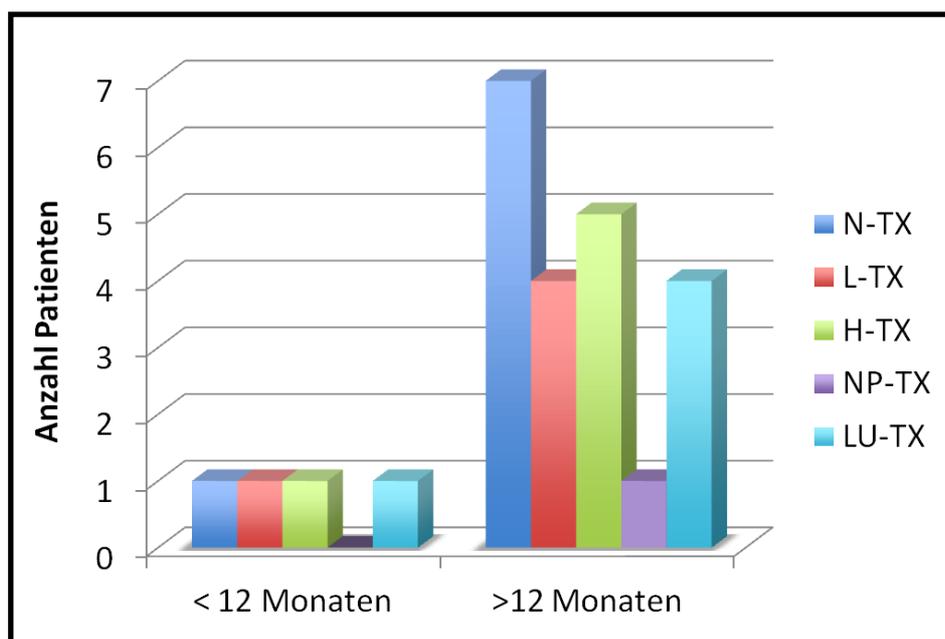
Die Transplantationen erfolgten in einem Zeitraum vom 1. Dezember 1986 bis zum 15. März 2001. Insgesamt waren acht Patienten nieren-, sechs herz-, sowie jeweils fünf lungen- bzw. lebertransplantiert. Einer Patientin war simultan nieren- und des pankreastransplantiert.

<b>Tab. 1: Charakteristika der Patienten</b>		
<b>Geschlecht</b>		%
Weiblich	14	56
Männlich	11	44
<b>Alter</b>		Jahre
Total	46,3	(23,0 - 73,1)
Weiblich	43,2	(26,7 - 63,2)
Männlich	49,4	(23,0 - 73,1)
<b>Allgemeinzustand (ECOG)</b>		%
0 – 2	25	100
> 2	0	0
<b>Transplantat</b>		%
Niere	8	32
Herz	6	24
Lunge	5	20
Leber	5	20
Niere-Pankreas simultan	1	4

#### 4.1.2. Erstdiagnose der PTLD

Zwischen dem 23. Dezember 1999 und dem 11. Oktober 2002 wurden die Diagnosen der PTLD gestellt. Die Ergebnisse dieser Arbeit beziehen sich auf Daten bis 01. August 2003. Daraus ergibt sich ein Follow up von mindestens 10,8 bis maximal 81,4 Monaten bei einem Median von 36 Monaten.

Die kürzeste Zeitspanne zwischen der Organtransplantation und der Diagnosestellung der PTLD lag bei drei Monaten, die längste bei 177,4 Monaten. Der Median betrug 65,3 Monate. Der Diagnosezeitpunkt ist in frühe Erkrankungen mit einer Erstdiagnose < 12 Monaten nach Transplantation und späte Erkrankungen mit einer Diagnosestellung > 12 Monaten nach Transplantation getrennt in Abbildung 1 dargestellt. Bei der Patientenpopulation mit später PTLD erfolgte die früheste Diagnosestellung nach 15,4 Monaten. Die späteste Diagnose bei früher PTLD wurde 5,5 Monate nach Transplantation gestellt. Es zeigte sich keine auffällige Häufung von bestimmten Transplantaten in den Gruppen der frühen und/oder späten PTLD.



**Abb. 1:** Zeitpunkt der Erstdiagnose

#### 4.1.3. Lokalisation der PTLD, IPI und Stadieneinteilung

Die Lokalisation der PTLD zeigte ein breites Spektrum mit einem nodalen Befall bei insgesamt zwölf der 25 Studienpatienten (48%). Extranodale Manifestationen der PTLD fanden sich im Dünn- oder Dickdarm bei sechs (24%), sowie in Lunge und Magen bei jeweils vier Patienten (16%). Leber und Knochenmark waren bei jeweils drei von 25

Patienten (12%), Tonsillen, Nieren sowie Milz bei jeweils zwei von 25 Patienten (8%) beteiligt. Ein Befall der Schilddrüse, des ZNS und des Ösophagus bestand bei je einem Patienten (4%). Das jeweilige Transplantat war bei vier Studienteilnehmern (16%) beteiligt. Hierbei stellt die Leber die häufigste Transplantatbeteiligung bei drei (75%) der beobachteten Fälle dar. Im verbleibenden Fall war die Lunge infiltriert.

Entsprechend der Ann Arbor Klassifikation lagen bei acht Patienten ein Stadium I, bei weiteren acht Patienten ein Stadium II, bei drei Patienten ein Stadium III und bei sechs Patienten ein Stadium IV vor. In sechs Fällen lagen mehr als eine extranodale Manifestation vor. Eine klinisch relevante B-Symptomatik gaben neun Patienten an.

Der IPI-Score der Patienten wurde ohne Altersadaptation berechnet und konnte anhand der vorliegenden Daten für 22 der 25 Patienten bestimmt werden (fehlende LDH-Bestimmung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei drei Patienten): dreizehn Patienten hatten einen niedrigen, sechs Patienten einen niedrig/intermediären und drei Patienten einen hoch/intermediären IPI.

## **4.2. Pathologie**

Bei allen eingeschlossenen Patienten lagen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome vor. Ebenso konnte bei allen Patienten das Oberflächenprotein CD20 nachgewiesen werden. Mit siebzehn Fällen (68 %) war das diffus grosszellige B-Zell Lymphom (DLBCL) die am häufigsten nachgewiesene monomorphe Subentität. Eine polymorphe lymphoproliferative Erkrankung wurde in vier, ein Marginalzonenlymphom in zwei und eine „Hodgkin-like“ PTLD sowie eine Burkitt - PTLD in jeweils einem Fall diagnostiziert. In der geschlechtsspezifischen Verteilung stellten sich die Histopathologien ausgewogen verteilt dar. Die Proliferationsrate war bei allen Patienten sehr hoch mit einem Ki-67 zwischen 70 % und 90 %. Eine Ausnahme bilden die zwei Patienten mit Marginalzonen-Lymphom. Hier lag die Proliferationsrate zwischen 5% und 10%.

### **4.2.1. EBV-Assoziation**

Die Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus wurde mittels in-situ Hybridisierung von EBER oder positiver PCR auf EBV-DNA im Gewebeschnitt nachgewiesen. Die Daten diesbezüglich stehen von 21 Studienpatienten zur Verfügung. Eine EBV-Assoziation liess sich bei zwölf der 21 Patienten (57,1%) nachweisen. Bei den verbleibenden neun Patienten (42,9%) war der Nachweis negativ. Die Diagnosestellung der PTLD in der Gruppe mit EBV-positiver PTLD erfolgte im Median 48,4 Monate nach Transplantation

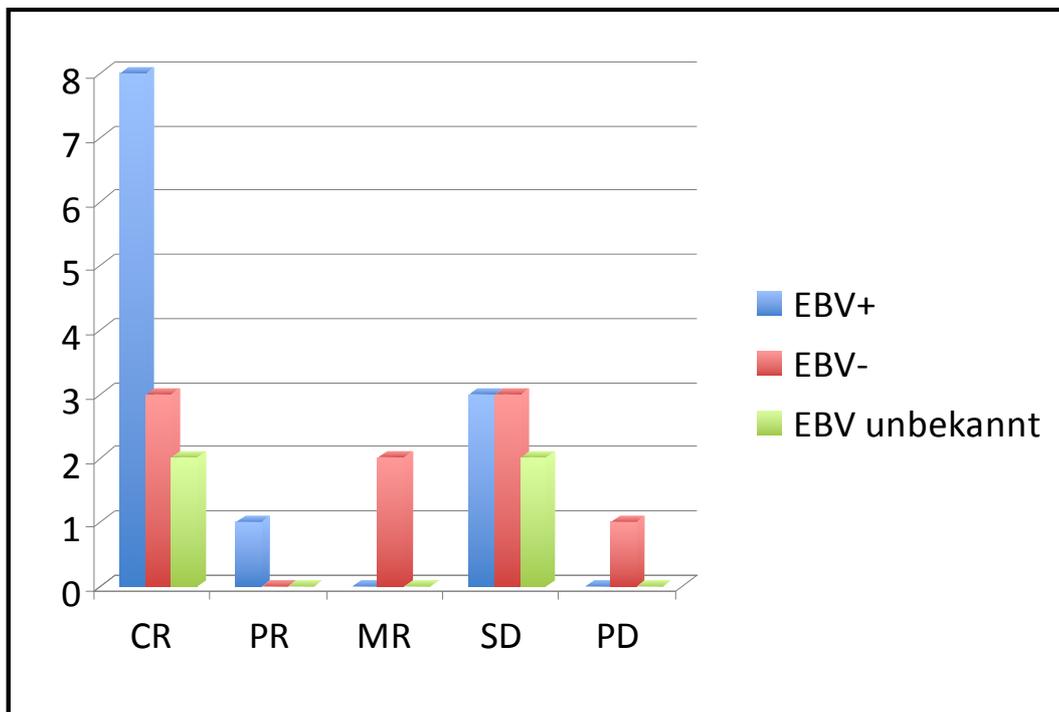
wohingegen die EBV-negative PTLD median 107.8 Monate nach Transplantation auftrat.

<b>Tab. 2: Charakteristika der PTLD</b>		
<b>PTLD-Erstdiagnose</b>		%
Früh (< 12 Monate nach Transplantation)	4	16
Weiblich	3	
Männlich	1	
Spät (> 12 Monate nach Transplantation)	21	84
Weiblich	11	
Männlich	10	
<b>Histologie</b>		%
Monomorph (DLBCL)	17	68
Polymorph	4	16
Marginalzonenlymphom	2	8
HL-PTLD	1	4
Burkitt-PTLD	1	4
<b>EBV-Assoziation</b>		%
Positiv	12	48
Negativ	9	36
Nicht bekannt	4	16
<b>Ann-Arbor-Stadium</b>		%
I	8	32
II	8	32
III	3	12
IV	6	24
A	16	64
B	9	36
<b>IPI-Score</b>		%
Niedrige Risikogruppe	13	52
Niedrig/intermediäre Risikogruppe	6	24
Hoch/intermediäre Risikogruppe	3	12
Nicht bekannt	3	12

### 4.3. Ansprechen

Eine Übersicht über die Therapieverläufe und das jeweilige Ansprechen ist im Anhang aufgeführt. Bei allen Studienteilnehmern wurde initial die Immunsuppression reduziert, welches in keinem Fall zu einem signifikanten Ansprechen (CR/PR) führte. Insgesamt zeigten sechzehn Studienpatienten (64%, 95%-Konfidenzintervall: 44-80%) ein Ansprechen auf die Therapie mit Rituximab. Davon befanden sich dreizehn Patienten (52%, 95%-Konfidenzintervall: 34-70%) nach Therapie mit Rituximab in kompletter Remission. Ein Patient (4%) zeigte ein partielles Ansprechen (CR+PR: 14/25=56%, 95%-Konfidenzintervall: 37-73%). Zwei Patienten (8%) zeigten ein geringgradiges Ansprechen, d.h. eine Regression der Erkrankungsmanifestationen zwischen 25% und 50%. Eine stabile Erkrankung fand sich bei insgesamt acht Patienten (32%). Ein Studienpatient verstarb zwei Wochen nach der ersten Rituximabgabe im Progress der Erkrankung (4%).

Von den Patienten, welche keine komplette Remission erreichten, erhielten neun eine anschließende Chemotherapie, welche in sechs Fällen zu einer anhaltenden kompletten Remission führte. Zwei Patienten erhielten eine Bestrahlung, in einem Fall resultierte hieraus eine komplette Remission. In dem anderen Fall zeigte sich die Erkrankung weiter progredient und der Patient verstarb an der PTLD.



**Abb. 2:** Therapieansprechen

#### **4.3.1. EBV-Assoziation**

Das Therapieansprechen in Abhängigkeit der EBV-Assoziation ist in Abbildung 2 dargestellt. Fasst man die Gruppen CR und PR zusammen, so zeigten 9/12 Patienten mit EBV-assoziiertes PTLD ein klinisch signifikantes Ansprechen (75%, 95%CI: 46-92%) aber nur 3/9 der Patienten mit nicht EBV-assoziiertes PTLD (33%, 95%CI: 12-65%). Dieser Unterschied war statistisch knapp nicht signifikant ( $p=0.0872$ ), was mit der kleinen Fallzahl zu begründen ist.

#### **4.4. Vortherapien**

Bei allen Studienpatienten erfolgte eine initiale Reduktion der Immunsuppression. Sieben Patienten erhielten zusätzlich eine antivirale Therapie. Sieben Studienpatienten hatten weitere Vortherapien: vier waren chirurgisch und drei zytostatisch vorbehandelt (CHOP). Einer der zytostatisch vorbehandelten Patienten hatte zusätzlich eine Radiotherapie erhalten.

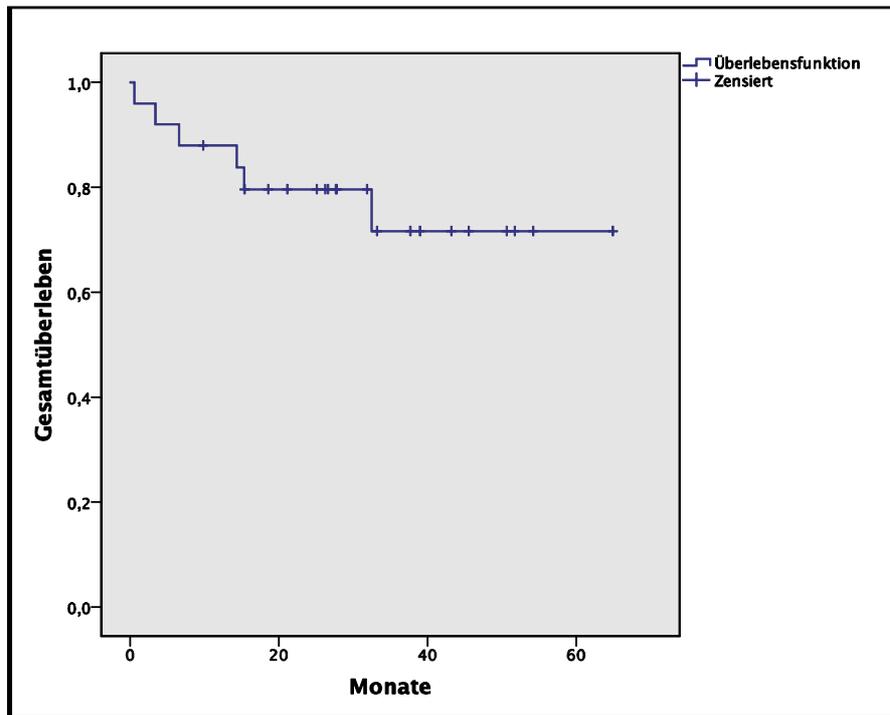
Die verbleibenden achtzehn Patienten erhielten Rituximab als systemische Erstlinientherapie. In dieser Subgruppe erreichten zehn Patienten (56%) eine komplette Remission, ein Patient (5%) ein partielles Ansprechen, zwei Patienten (11%) eine geringgradiges Ansprechen, vier Patienten eine stabile Erkrankung (22%) und ein Patient zeigte eine Progression (5%).

#### **4.5. Rezidive und Überleben**

Am 01. August 2003 lag die mittlere Nachbeobachtungszeit bei 36,5 (9,8 – 64,9) Monaten.

Drei Studienpatienten hatten zu diesem Zeitpunkt ein Rezidiv nach vorheriger kompletter Remission entwickelt. Die Rezidive ereigneten sich nach drei, sechs bzw. zwölf Monaten. Die rezidierten Patienten wurden daraufhin einer zytostatischen Therapie (zwei Patienten) bzw. einer Radiotherapie (ein Patient) zugeführt. Alle drei Patienten erreichten erneut eine komplette Remission. Diese Remissionen waren zum Zeitpunkt des Abschlusses der Nachbeobachtung anhaltend mit einer Dauer von 47, elf und sieben Monaten.

Das Gesamtüberleben nach zwei bzw. drei Jahren lag bei 79,6 % bzw. 71,7 % und ist als Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 3 dargestellt.



**Abb. 3:** Überleben

#### 4.6. Toxizität

Insgesamt wurden 105 Infusionen mit Rituximab innerhalb der Studie verabreicht. Es kam zu vier Ereignissen von infusions- bzw. therapiebedingten Nebenwirkungen. Dabei handelte es sich um ein jeweils einmaliges Auftreten von Fieber, Schmerzen und Anstieg des Serum-Kreatinins. Diese Nebenwirkungen entsprachen einem WHO Grad 1. Ein Patient entwickelte eine Anämie WHO Grad 2. Bei keinem der Studienpatienten trat eine Nebenwirkung Grad 3 bzw. 4 nach WHO auf.

Bei keinem der Studienpatienten musste die Dosierung des Antikörpers aufgrund von Unverträglichkeiten bzw. nicht tolerierbaren Nebenwirkungen reduziert oder die Therapie frühzeitig beendet werden.

#### 4.7. B-Zell Depletion

Bei insgesamt neun Studienpatienten stehen Verlaufsdaten bezüglich der peripheren B-Zellzahlen zur Verfügung. Die folgenden Angaben beziehen sich somit auf diese Subgruppe.

Die Messungen erfolgten zum Zeitpunkt der Rituximab-Therapie und im weiteren Verlauf in zwei-monatlichen Abständen. Der Altersmedian lag dieser Subgruppe lag bei 50 Jahren. Fünf der Patienten hatten ein Stadium III/IV. Die Messungen erfolgten in

einer medianen Beobachtungszeit von 167 Tagen nach der Ersttherapie mit Rituximab. Vier Patienten waren herz-, drei Patienten waren leber- und zwei Patienten waren nierentransplantiert. Die Abstossungsprophylaxe erfolgte bei sechs Patienten mittels Cyclosporin A und bei drei Patienten mittels Tacrolimus. Alle Patienten dieser Subgruppe erreichten eine anhaltende komplette Remission. Ein Patient verstarb nach drei Monaten an einer Infektkomplikation. In Tabelle 4 sind die Charakteristika dieser Subgruppe zusammengefasst.

Vor Studienbeginn lagen die CD19-positiven Zellen bei 84/ $\mu$ l (14 bis 163/ $\mu$ l) bei Patienten mit Cyclosporin-basierter Immunsuppression und bei 150/ $\mu$ l (40 bis 414/ $\mu$ l) bei den Patienten, deren Immunsuppression mit Tacrolimus erfolgte. Der Normbereich liegt zwischen 60 bis 400/ $\mu$ l für Nicht-Transplantierte. Unter Therapie mit Rituximab kam es bei allen Patienten zu einem Abfall unter die Nachweisgrenze. Auch sechs Monate nach Therapieabschluss zeigte sich kein signifikanter Wiederanstieg der CD19-positiven Zellen. Zum Zeitpunkt zwölf Monate nach Therapie lagen Messwerte von sechs der neun Studienpatienten vor: Es zeigte sich eine Erholung der B-Zellzahlen auf einen Mittelwert von 24/ $\mu$ l (1 bis 73/ $\mu$ l). Zwischen der mit Cyclosporin- und der mit Tacrolimus-behandelten Gruppe konnte kein Unterschied nachgewiesen werden.

**Tab. 3:** Charakteristika der Subgruppen-Patienten

Transplantat	Histologie	Stadium	Alter	Immun-suppression	EBV-Assoziation	Ansprechen
Herz	P-PTLD	IV A	57	CsA	-	CR 3, Tod
Herz	P-PTLD	I A	49	CsA	+	CR 7+
Herz	DLBCL	II B	59	CsA	+	CR 6+
Herz	DLBCL	III A	33	CsA	-	CR 3+
Leber	DLBCL	III B	52	CsA	-	CR 25+
Leber	DLBCL	II B	43	Tacrolimus	-	CR 38+
Leber	DLBCL	IV B	63	Tacrolimus	-	CR 36+
Niere	DLBCL	II A	36	Tacrolimus	-	CR 10+
Niere	MZL	I A	51	CsA	-	CR 24+

#### **4.8. Ausnahmen zum Protokoll**

Bei einer Studienpatientin lag eine PTLD mit isolierten zerebralen Läsionen vor. Aufgrund der cerebralen Beteiligung erfolgte in diesem Fall zusätzlich zur Rituximab-Monotherapie eine Radiotherapie 6 Wochen nach Abschluss der Therapie mit Rituximab. Die vorangegangene Monotherapie mit Rituximab hatte im Zwischenstaging bereits eine komplette Remission induziert.

Bei einem anderen Patienten hatte die histopathologische Untersuchung kein eindeutiges Resultat ergeben. Der Tumor wurde als polymorphe Lymphoproliferation bzw. Hodgkin-like PTLD eingestuft.

#### **4.9. Todesfälle**

Zum Zeitpunkt dieser Auswertung waren achtzehn der 25 Studienpatienten (72%) am Leben. Von den sieben Todesfällen waren drei auf einen Progress der Grunderkrankung zurückzuführen. Bei den verbleibenden vier Patienten konnte autoptisch das Vorliegen einer kompletten Remission gesichert werden. Die Todesursachen bestanden bei zwei Patienten in Lungenversagen (Bronchiolitis obliterans 31 Monate nach Abschluss der Primärtherapie, Lungenfibrose nach Bleomycin-haltiger Rezidivchemotherapie). Die beiden anderen Patienten verstarben an einer invasiven Aspergillose. Der Patient, welcher an einer Bronchiolitis obliterans verstarb, war lungentransplantiert. Der Verlauf ist somit als chronische Abstoßungsreaktion zu werten.

## 5. Diskussion

Mit zunehmender Routine und längeren Überlebenszeiten nach solider Organtransplantation nimmt die Entität der transplantations-assoziierten Lymphome eine entscheidende Rolle in der Nachbetreuung dieser Patienten ein.

Die Inzidenz variiert nach transplantiertem Organ, Art und Intensität der Immunsuppression sowie EBV-Status von Spender und Empfänger. Unter minderjährigen Patienten nach Transplantation stellt die PTLD mit einer Inzidenz von ca. 52 % die häufigste Neoplasie dar [53]. Auch bei Transplantationspatienten im Erwachsenenalter ist die Häufigkeit von Lymphomen mit ca. 10% gegenüber der Normalbevölkerung signifikant erhöht.

Bislang konnte kein international einheitlicher Therapiestandard gefunden werden. Paya et al. der Mayo Klinik, USA, veröffentlichten 1999 eine Zusammenfassung der damaligen Therapieoptionen [54].

Auch dort stellt die Reduktion der Immunsuppression angepasst an das Ausmass der PTLD den Grundpfeiler der Therapie dar. Bei lokalisierter Erkrankung wurde eine chirurgische Intervention bzw. Radiotherapie empfohlen. Anthrazyklin-haltige Chemotherapien wie CHOP oder Pro-MACE-Cyta-BOM bzw. Interferon alpha waren die nächsten Optionen bei Versagen dieser ersten Interventionen. Als experimentelle Therapieformen wurden Interleukin-6 sowie monoklonale Antikörper erwähnt.

Konventionelle Chemotherapien sind hoch effektiv in der Therapie der PTLD, weisen jedoch innerhalb dieser immunsupprimierten und intensiv vortherapierten Patientengruppe eine hohe Toxizitäts- und Komplikationsrate auf. Hierbei stehen Infektionen bei bis zu 50% der zytostatisch behandelten Patienten im Vordergrund [55]. Choquet et al zeigten nach Chemotherapie mit CHOP in der Erstlinientherapie der PTLD gute Ansprechraten mit 50% kompletten Remissionen und 15% partiellen Remissionen. Nach 8,8 Jahren Nachbeobachtungszeit sind fünf von dreizehn Patienten noch immer in kompletter Remission. Die Patienten dieser Studiengruppe hatten zu einem großen Anteil eine fortgeschrittene Erkrankung mit 58% in Stadium IV sowie einen eingeschränkten Allgemeinzustand. Es kam zu einer hohen therapie-assoziierten Mortalität von 31% vor allem verursacht durch Infekt-komplikationen [56].

In ersten retrospektiven Analysen von 32 bzw. fünf Patienten zeigte eine Monotherapie mit Rituximab Ansprechraten von 65 % bzw. 100% sowie ein günstiges Toxizitätsprofil. Infusionsbedingte Reaktionen traten häufig nur während der ersten Gabe auf. Sie

waren meist mild und reversibel bei Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit [57, 58]. Insgesamt ist die Datenlage auch heute noch aufgrund der seltenen Entität und den wenigen prospektiven Serien immer noch begrenzt.

Zielsetzung dieser ersten prospektiven Phase-II Studie zur Monotherapie mit Rituximab bei PTLD war es die Effektivität und Sicherheit zu prüfen. Im Zeitraum von Februar 1999 bis April 2002 konnten insgesamt 25 Patienten mit einer PTLD nach solider Organtransplantation eingeschlossen werden. Bei allen Patienten zeigte sich die Erkrankung refraktär auf eine initiale Reduktion der Immunsuppression. Bis auf zwei Patienten mit Marginalzonen-Lymphomen wurden bei allen anderen Patienten eine Proliferationsraten zwischen 70% und 90% festgestellt. Neun Studienpatienten hatten bei Studieneinschluss eine Erkrankung im Stadium III bzw. IV. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 36,5 Monaten. Nach vier Infusionen mit Rituximab in wöchentlichen Abständen konnte eine Gesamtansprechrates von 64% erreicht werden. Komplette Remissionen wurden überwiegend bei Patienten mit EBV-assoziiertes PTLD erreicht. Drei Patienten rezidierten nach drei, sechs bzw. zehn Monaten. Jeder dieser drei Patienten erreichte mit einer nachfolgenden Chemo- bzw. Radiotherapie eine zweite anhaltende Remission.

Bei den insgesamt 105 verabreichten Infusionen mit Rituximab kam es nur in vier Fällen zu infusions- oder therapiebedingten Nebenwirkungen: drei Episoden mit jeweils einmaligem Fieber, Schmerzen und Anstieg des Kreatinins im WHO Grad 1. Ein Patient entwickelten eine Anämie WHO Grad 2. Es traten keine WHO Grad 3/4 Toxizitäten, insbesondere keine Neutropenien, auf.

Die nachfolgende Diskussion dieser Ergebnisse mit Daten anderer Autoren beziehen Publikationen bis 31. Dezember 2011 ein.

### **5.1. Ansprechen**

Die Daten zu Rituximab in der Therapie der PTLD im Rahmen von prospektiven Studien sind begrenzt und beziehen sich auf kleine Patientenkollektive.

Blaes et al. veröffentlichten im September 2005 Daten einer prospektiven Serie mit elf Patienten [59]. Die Studiengruppe behandelte die Patienten ebenfalls mit vier Gaben Rituximab als Monotherapie mit  $375 \text{ mg/m}^2$  iv. in wöchentlichen Abständen. Sprachten die Patienten auf die Therapie an, wurde der Zyklus im Intervall von 6 Monaten für zwei Jahre wiederholt. Auch hier stand die Reduktion der Immunsuppression als erster Therapieschritt im Vordergrund. Antivirale Therapie wurde durch das Protokoll nicht

ausgeschlossen. Sechs Patienten hatten ein Krankheitsstadium III bzw. IV nach Ann Arbor. Das Gesamtansprechen in dieser Arbeit lag bei 64% mit sechs kompletten (54%) und einer partiellen Remission (9%). Von den sechs Patienten mit kompletter Remission wurde diese bei zwei Fällen nach dem ersten Zyklus Rituximab, bei vier Patienten nach dem zweiten Therapiezyklus erreicht. Bei Erreichen einer kompletten Remission blieb diese stabil über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum. Bei zwei Patienten kam es unter der Studienmedikation zu einem Progress des Lymphoms.

2006 erschienen die Daten der bislang größten prospektiven Serie von Choquet et al. Insgesamt 43 PTLD-Patienten wurden in französischen und belgischen Zentren eingeschlossen und erhielten nach initialer Reduktion der Immunsuppression vier Gaben Rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  in wöchentlichen Abständen. Das Ansprechen wurde an Tag 80, Tag 180 und Tag 360 der Therapie evaluiert. 32 der Studienpatienten hatten ein Krankheitsstadium Stadium III bzw. IV nach Ann Arbor.

Das Gesamtansprechen an Tag 80 der Therapie lag bei 44.2% mit zwölf kompletten (28%) und sieben (16%) partiellen Remissionen. Nach einem Jahr hatte nur ein Patient nach Erreichen einer kompletten Remission ein Rezidiv entwickelt [60].

In der vorliegenden Studie wurde ein Gesamtansprechen von 64% erreicht, die CR+PR-Rate lag bei 56%. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Blaes et al., wobei die kompletten Remissionen, welche erst nach dem zweiten Therapiezyklus erreicht wurden, mit eingerechnet sind. Choquet et al. erreichten mit einer größeren Fallzahl in einer multizentrischen prospektiven Studie eine deutlich geringere Ansprechrate von 44%. Betrachtet man Daten aus größeren retrospektiven Analysen, so liegt das Gesamtansprechen zwischen 37% und 68% [56, 61, 62, 63].

Gonzalez-Barca et al. untersuchten prospektiv den Effekt einer verlängerten Monotherapie mit Rituximab bei Patienten mit PTLD welche nach vier Zyklen Rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  iv. keine komplette Remission mindestens aber eine partielle Remission erreicht hatten. Bei diesen Patienten wurde die Therapie um vier weitere Zyklen ergänzt. Es zeigte sich, dass von zwölf Patienten mit PR nach vier Zyklen zehn Patienten eine CR nach acht Zyklen erreicht hatten. Die Nebenwirkungsrate war nicht signifikant erhöht [64]. Das Therapieansprechen nach Therapie mit Rituximab war ein signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben. Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission nach vier Zyklen Rituximab hatten ein deutlich besseres Überleben nach einem Jahr (91%), als Patienten welche unveränderte oder progrediente Lymphommanifestationen zeigen (57%) [66].

In der vorliegenden Studie erreichten 53% und bei Blaes et al. 55% der Patienten eine komplette Remission. Choquet et al. wiederum berichten eine mit 28% auffallend niedrigere CR-Rate. In den retrospektiven Serien ist die Spannweite der erreichten CR-Raten sehr breit und reicht von 21% bis 88% [57, 59-62, 65]. Vergleicht man die vorliegende Studie mit den beiden anderen prospektiven Studien, die eine viermalige Gabe des CD20-Antikörpers untersucht haben, so lassen sich in den Patientencharakteristika einige Unterschiede feststellen: alle drei Arbeiten beziehen Patienten ausschließlich nach Transplantation von soliden Organen ein, haben eine typische Verteilung der Histologien und sehen eine initiale Reduktion der Immunsuppression vor. Choquet et al. schlossen allerdings auch Kinder in die Studie ein, wobei nur zwei Studienteilnehmer unter 18 Jahren waren. Der Anteil von Patienten in Krankheitsstadien III und IV nach Ann Arbor ist in der Arbeit von Choquet et al. aber mit 74% gegenüber 36% in dieser Arbeit bzw. 54% bei Blaes et al. deutlich höher. Dies könnte darauf hindeuten, dass mit einer Rituximab Monotherapie hohe Ansprechraten insbesondere bei begrenzter Tumormasse, d.h. in niedrigeren Krankheitsstadien möglich sind. Ein solcher Zusammenhang zwischen Krankheitsstadium und Therapieansprechen wurde auch in anderen Arbeiten für PTLD aufgezeigt. Als weitere prognostische Faktoren bei PTLD sind eine erhöhte LDH, ein reduzierter Allgemeinzustand (ECOG >2) sowie ein Alter über 65 Jahre beschrieben worden. Hier hatte die erhöhte LDH einen signifikanten Effekt auf die Zeit bis zur Progression. Reduzierter Allgemeinzustand und erhöhtes Alter waren prognostisch für das Gesamtüberleben [60, 63]. Die Patientenpopulation in der Studie von Choquet et al. zeigt demnach einen erhöhten Anteil von prognostisch ungünstigen Patientencharakteristika: so ist die LDH bei 65% der Patienten erhöht und 9% der Patienten zeigten einen schlechten Allgemeinzustand. In der vorliegenden Arbeit war die LDH nur bei 50% der Patienten erhöht und alle teilnehmenden Patienten hatten einen guten Allgemeinzustand. Die Studienpatienten von Blaes et al. hatten in nur 27% der Fälle eine erhöhte LDH bei Diagnosestellung.

Ein entscheidender Aspekt, der bei einem Vergleich der Ansprechraten der verschiedenen Arbeiten zur viermaligen Rituximab Monotherapie nicht außer Acht gelassen werden darf, sind die erwähnten kleinen Patientenkollektive. Dies bedingt eine hohe statistische Unsicherheit der berichteten Ansprechraten: so liegt das 95%-Konfidenzintervall für das Gesamtansprechen (CR+PR) in dieser Studie (N=25) bei 37-73%, in der Studie von Choquet et al. (N=43) bei 30-59% und in der Studie von Blaes et

al. (N=11) bei 35-85%. Aufgrund des großen Überlappungsbereichs der 95%-Konfidenzintervalle der Studie können die Unterschiede in den berichteten Ansprechraten somit auch allein auf die niedrigen Patientenzahlen zurückzuführen sein. Über alle Studien hinweg ergibt sich eine Ansprechrate von  $40/79=51\%$  (95%-Konfidenzintervall: 40-61%) sowie eine CR-Rate von  $31/79=39\%$  (95%-Konfidenzintervall: 29-50%).

Betrachtet man die Dauer der erreichten Remissionen, so beschreiben sowohl die prospektiven als auch die retrospektiven Daten bei den meisten Patienten anhaltende Remissionen. Daneben sind aber wiederholt bei einem Teil der Patienten frühe Rezidive nach einem Zeitraum zwischen drei und zwölf Monaten nach Therapie zu beobachten.

In der vorliegenden Arbeit kam es bei drei Studienpatienten zu einem Frührezidiv (drei, sechs bzw. zwölf Monaten nach Erreichen einer kompletten Remission). In der Arbeit von Blaes et al. rezidierte ein Studienpatient drei Monate nach Erreichen einer partiellen Remission und auch Choquet et al. berichten über einen Studienpatienten, der nach Erreichen einer kompletten Remission ein Rezidiv entwickelt. Allerdings ist zum Zeitpunkt des Rezidivs keine Angabe gemacht worden. Bei den verbleibenden Studienpatienten mit kompletter Remission erwies sich diese als stabil über den Zeitraum der Nachbeobachtung. Späte Rezidive sind innerhalb der jeweiligen Nachbeobachtungszeiträume bislang nicht beschrieben. Die Nachbeobachtungszeit der bisher publizierten Studien reichen jedoch selten relevant über 2 Jahre hinaus.

Zusammenfassend zeigt sich eine Monotherapie der PTLD mit Rituximab somit als effektiv mit einer Ansprechrate zwischen 40% und 61% und einer CR-Rate zwischen 29% und 50% in den bisher publizierten prospektiven Studien. Patienten mit niedrigeren Krankheitsstadien scheinen eher von dieser Therapie zu profitieren, wobei circa zwei Drittel der erkrankten Patienten ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen. Wenn eine komplette Remission nach Monotherapie mit Rituximab erreicht werden konnte, so zeigt sich diese bei den meisten Patienten über lange Zeiträume stabil. Allerdings werden insbesondere während der ersten 12 Monate Frührezidive beschrieben, was ein besonders sorgfältiges Monitoring der Patienten während dieser Zeitspanne rechtfertigt. Möglicherweise ist auch eine Fortführung der Therapie um vier weitere Zyklen gerechtfertigt bei Patienten, die nach den ersten 4 Gaben lediglich eine partielle Remission erreicht haben.

## 5.2. Therapie im Rezidiv

Rezidivieren Patienten nach Rituximab Monotherapie bzw. erreichen diese keine komplette Remission, stehen prinzipiell die Optionen der Chirurgie, Bestrahlung oder der zytostatischen Therapie zur Verfügung. Bezüglich eines Vorteils einer der Optionen stehen keine vergleichenden Daten zur Verfügung. In den bekannten Serien sind nur die einzelnen follow up Daten der rezidierten Studienpatienten verfügbar.

Im Rahmen dieser Arbeit kam es zu drei Rezidiven nach Erreichen einer kompletten Remission mit Rituximab. Ein Studienpatient rezidierte nach zwölf Monaten. Nach chirurgischer Versorgung sowie einer Chemotherapie mit Carboplatin und VP16 kombiniert mit einer erneuten Gabe von Rituximab erreichte er eine anhaltende komplette Remission von >49 Monaten bzw. bis zum Ende der Nachbeobachtung. Ein anderer Studienpatient entwickelte ein Rezidiv drei Monate nach Ende der Studienbehandlung. Er erhielt danach eine Chemotherapie nach dem CHOP-Schema und auch hier ergab sich eine anhaltende komplette Remission von >18 Monaten bzw. bis zum Zeitpunkt der Endauswertung. Bei dem dritten Patienten zeigte sich das Rezidiv sechs Monate nach Therapieende mit Rituximab. Dieser erreichte nach einer Radiotherapie eine anhaltende Remission von >47 Monaten.

In den Arbeiten von Choquet et al. und Blaes et al. wurden ebenfalls Rezidive nach vorangegangener kompletter Remission und erneute Therapien aufgrund unzureichenden Ansprechens auf die Rituximab-Monotherapie beschrieben. Die Patienten erhielten bei Blaes et al. Chemotherapien nach dem CHOP- bzw. CHOEP-Schema. In der Arbeit von Choquet et al. erhielten zwei Patienten, die nicht relevant auf Rituximab angesprochen hatten Chemotherapie bzw. Chirurgie mit folgender Chemotherapie. Die Zusammensetzung dieser Therapie ist nicht weiter beschrieben, jedoch erreichten beide eine anhaltende und vollständige Regredienz der Lymphome von >77 Monaten bzw. bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit. In der Serie von Choquet et al. sind aber auch drei Patienten nach partieller Remission unter der Studienmedikation im Folgenden mit Chemotherapie behandelt worden und verstarben im Verlauf. Allerdings sind weder zytostatische Schemata noch Todesursache oder Todeszeitpunkt näher beschrieben worden.

Es ist zusammenfassend daher naheliegend anzunehmen, dass ein Erreichen einer kompletten Remission unter Monotherapie mit Rituximab prognostisch günstig ist, da sich die Mehrzahl der Remissionen stabil zeigt. In einer gemeinsamen Auswertung der Daten der deutschen und französischen PTLD-Studiengruppe konnte allerdings gezeigt

werden, dass innerhalb der ersten zwölf Monate nach Abschluss einer Erstlinientherapie mit Rituximab 34 von 60 Patienten (57%) erneut behandlungsbedürftig werden und das mediane progressionsfreie Überleben der Rituximab-Monotherapie lediglich bei etwa 6 Monaten liegt [66]. Entsprechend scheint nur etwa ein Drittel aller Patienten mit einer alleinigen Rituximab-Monotherapie ausreichend behandelt zu sein.

Im Fall eines Rezidivs nach Erreichen einer kompletten Remission ist eine Anschlussbehandlung häufig erfolgversprechend und führt zu erneuter, lang anhaltender Remission. Dieses Ergebnis kann durch radiotherapeutische, chirurgische oder zytostatische Nachbehandlung erreicht werden.

Zeigt sich kein klinisch relevantes Ansprechen auf die Monotherapie mit Rituximab ist ein Wechsel bzw. eine Intensivierung der Therapie indiziert. Aufgrund der geringen Fallzahl lässt sich kein Trend erkennen, ob eine Modalität zu favorisieren ist. Jedoch stehen eine erneute Therapie mit Rituximab gegebenenfalls in Kombination mit zytostatischen Therapien im Vordergrund.

### **5.3. Kombinierte sequentielle Immunochemotherapie mit Rituximab und CHOP statt Monotherapie mit Rituximab**

Die PTLID-1-Studie des Europäischen PTLID Netzwerkes unter Leitung der deutschen PTLID Studiengruppe untersuchte eine sequentielle Therapie mit vier Gaben Rituximab analog der vorliegenden Studie jedoch gefolgt von 4 Zyklen Chemotherapie (CHOP-21) mit G-CSF. Es wurde eine Ansprechrates von 90% und eine Rate an kompletten Remissionen von 65% beschrieben. Durch die Chemotherapie zeigte diese Studie im Gegensatz zur Rituximab-Monotherapie eine erhebliche hämatologische (68% WHO Grad 3/4) und infektiologische Toxizität (41% WHO Grad 3/4). 10.6% der Patienten verstarben chemotherapieassoziiert. Dennoch war das Gesamtüberleben nach sequentieller Immunochemotherapie mit median 6.6 Jahren erheblich länger als das Gesamtüberleben in allen anderen Rituximab-Monotherapie-Studien, bei denen chemotherapeutische Optionen nur im Fall eines primären Versagens der Rituximab-Therapie bzw. im Rezidiv zum Einsatz kamen. Unabhängig von Risikofaktoren scheint daher die initiale Kombination mit CHOP in Sequenz nach 4 Gaben Rituximab der alleinigen Therapie mit Rituximab überlegen zu sein. Aufgrund einer signifikanten Assoziation des Ansprechens auf die vier initialen Gaben Rituximab und des

Gesamtüberlebens in der PTLD-1 Studie prüfen die Studiengruppen international derzeit allerdings erneut den Stellenwert einer Rituximab-Monotherapie im Rahmen einer sogenannten „risikostratifizierten sequentiellen Therapie“. In diesem Konzept erhalten alle Patienten initial vier Gaben Rituximab. Patienten, die hierdurch bereits eine komplette Remission erreichen werden als Niedrigrisikopatienten angesehen und nachfolgend mit vier weiteren Gaben einer Rituximab-Monotherapie konsolidiert. Patienten, die nach den initialen vier Rituximab-Gaben nicht in kompletter Remission sind, werden analog der PTLD-1 Studie mit Chemotherapie weiterbehandelt, wobei im Gegensatz zur initialen Strategie jetzt nicht nur CHOP, sondern R-CHOP appliziert wird [38].

#### **5.4. Toxizität**

Die Therapietoxizität spielt in dieser Gruppe immuninkompetenter und im Rahmen der jeweiligen Grunderkrankungen intensiv vorbehandelter Patienten neben Infektionskomplikationen eine entscheidende Rolle. Leblond et al. zeigten erstmals eine Assoziation von zytostatischer Chemotherapie mit schlechtem Gesamtüberleben. In einer retrospektiven Analyse wurden 28 Patienten mit systemischer Chemotherapie als Erstlinien-Therapie ausgewertet. Zwar konnte bei vierzehn Patienten eine komplette Remission erreicht werden, jedoch verstarben die anderen vierzehn Patienten, meist innerhalb des ersten Monats, an Toxizität oder Krankheitsprogression [67].

Die Patienten der Blaes-Studie vertrugen die Infusion mit Rituximab ohne relevante Nebenwirkungen. Bei zwei Patienten kam es zu leichter Hypotonie welche mittels Medikation bzw. Volumengabe problemlos kontrolliert werden konnte [59].

In der Studienpopulation der Rituximab-Monotherapie-Studie von Choquet et al. kam es zu 52 schwerwiegenden Ereignissen. Wobei nur zwei der Therapie mit Rituximab zugeordnet wurden. Zum einen entwickelte ein Patient eine Purpura mit Myalgie. Bei einem anderen Patienten mit gastrointestinalem Befall kam es zu einer gastrointestinalen Perforation unter Therapie. Unabhängig von Rituximab-assoziierten Nebenwirkungen kam es zu einer Reihe anderer schwerwiegender Ereignissen, welche die Arbeit von Choquet erwähnt. Hierzu zählen in erster Linie Abstoßungsreaktionen [60]. Dies macht nochmals die hohe Morbidität aufgrund der Transplantation selbst, sowie der Immunsuppression und die damit verbundenen Schwierigkeit einer effektiven „klassischen“ onkologischen Therapie sichtbar.

In der Arbeit von Gonzalez-Barca et al. zeigte sich auch unter verlängerter Therapie mit acht Zyklen Rituximab keine Zunahme der Toxizität [64].

Insgesamt spiegeln diese Daten zusammen mit der Erfahrung aus der vorliegenden Arbeit das günstige Nebenwirkungsspektrum von Rituximab wieder. Dies lässt in den meisten Fällen eine ambulante Therapie zu und verbessert damit die Lebensqualität der Patienten deutlich.

### **5.5. EBV-Assoziation**

In der Arbeit von Blaes et al. zeigten sechs Patienten eine EBV-Assoziation. Daten bezüglich eines differentiellen Ansprechens und Unterschieden in der Remissionsdauer werden nicht beschrieben [59]. In der Arbeit von Choquet et al. zeigten 21 der insgesamt 32 Tumorproben eine EBV-Assoziation. Daten bezüglich einer divergenten Ansprechrate wurden aber auch hier nicht berichtet [60]. Trappe et al. berichteten 2011 in einer prospektiven Studie mit 74 Patienten erstmals von einer Assoziation zwischen EBV-Assoziation und klinischen Charakteristika sowie Ansprechen auf eine Rituximab-Monotherapie, Ansprechen auf eine sequentielle Immunochemotherapie und Überleben. Patienten mit EBV-assoziiierter PTLD waren zum Zeitpunkt der Diagnose durchschnittlich etwa 10 Jahre jünger als Patienten mit nicht EBV-assoziiierter PTLD. Die PTLD manifestierte sich signifikant früher nach Transplantation als bei Patienten mit nicht EBV-assoziiierter PTLD. Der Allgemeinzustand der Patienten war signifikant schlechter und auch Ausmaß und Verteilung der Manifestationen war unterschiedlich. Das Ansprechen auf eine Rituximab-Monotherapie zeigte sich abhängig vom transplantierten Organ und war höher bei herz- bzw. lungentransplantierten Patienten als bei nieren- oder lebertransplantierten Patienten wobei sich keine Assoziation zwischen Transplantaten und EBV-Assoziation zeigte. Die Ansprechraten auf die Rituximab Monotherapie unterschieden sich nicht. Nach sequentieller Immunochemotherapie hatten Patienten mit EBV-assoziiierter PTLD allerdings eine signifikant niedrigere Rezidivrate nach Erreichen einer kompletten Remission sowie ein signifikant niedrigeres Progressionsrisiko im Vergleich zu Patienten mit nicht EBV-assoziiierter PTLD. Da durch die EBV-Assoziation multiple prognostische Charakteristika ungünstig beeinflusst wurden, und aufgrund dieser Tatsache Patienten mit EBV-assoziiierter PTLD eine signifikant höhere chemotherapieassoziierte Toxizität zeigten und häufiger Dosisreduktionen durchgeführt wurden, war das Gesamtüberleben bei EBV-assoziierten und nicht EBV-assoziierten Patienten letztlich nicht unterschiedlich [38].

In der vorliegenden Arbeit fällt ein deutlicher Vorteil der EBV-positiven PTLD in Bezug auf das Therapieansprechen auf. Das Trappe et al. dies nicht zeigen konnten, könnte in dem Konzept der sequentiellen Immunochemotherapie begründet sein, bei der die Therapieevaluation spätestens 4 Wochen nach der letzten Gabe Rituximab erfolgt war, wodurch die Ansprechrate möglicherweise unterschätzt ist. In dieser Arbeit hatten neun der dreizehn Patienten mit Therapieansprechen (komplette und partielle Remission, geringgradiges Ansprechen) eine EBV-assoziierte PTLD. Das Verhältnis der Patienten mit stabiler Erkrankung nach Rituximab war mit drei EBV-positiven gegenüber vier EBV-negativen ausgeglichen. Ein Studienpatient war unter Rituximab progredient und dieser hatte eine EBV-negative PTLD. Die EBV-negativen Patienten zeigten keine höhere Frequenz von Risikofaktoren wie erhöhte LDH, reduzierter Allgemeinzustand und erhöhtes Alter.

Die Daten weisen insgesamt somit darauf hin, dass Patienten mit EBV-assoziiierter PTLD weniger intensiv behandelt werden könnten und eine Rituximab-Monotherapie hier erfolgreicher sein könnte als bei nicht EBV-assoziiierter PTLD.

## **5.6. Prognostische Faktoren**

Bezüglich prognostischer Faktoren für Therapieansprechen oder Gesamtüberleben war eine Aussage in der vorliegenden Studie aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich. 2001 werteten Leblond et al. die Daten von 61 Patienten mit PTLD retrospektiv aus und ermittelten in einer univarianten Auswertung folgende Faktoren als negative prognostische Faktoren für das Therapieansprechen: schlechter Performance Status (>2), mehr als ein befallenes Organ, primärer ZNS-Befall, EBV-negative PTLD und zytostatische Therapie. Der IPI zeigte keine prognostischen Relevanz, jedoch gelang eine Einteilung in niedriges, mittleres und hohes Risiko durch eine Kombination von Performance Status und Krankheitsausdehnung [67]. In der retrospektiven Analyse von Ghobrial et al. zeigte sich bei CD 20-positiver PTLD neben einem guten Performance Status (0-2 vs. 3-4), ein niedriger IPI-Score (low vs. intermediate/high) als günstiger prognostischer Faktor für jedwede Therapie der PTLD [63]. Die prospektive Arbeit von Choquet konnte aufgrund einer mittleren Nachbeobachtung von nur 10 Monaten, nur begrenzt Erkenntnisse gewinnen. Eine erhöhte LDH bei Diagnosestellung erwies sich jedoch als ungünstig für das Therapieansprechen. Multiple Krankheitsmanifestationen waren dagegen der einzige negative Risikofaktor bezüglich dem Gesamtüberleben [60]. Im Jahr 2007 wurden in einer retrospektiven Analyse von 60 Patienten, die alle

Patienten mit Rituximab als systemischer Erstlinientherapie dieser Abriet sowie die Patienten der prospektiven Rituximab-Monotherapie-Studie von Choquet et al. einschloss, erneut Risikofaktoren ermittelt. Hier zeigten sich ein Alter von über 60 Jahren bei Diagnosestellung (HR 1.064/Jahr), ein ECOG Performance Status größer oder gleich 2 (HR = 3.546), eine erhöhte LDH (HR = 1.001/U/l) und eine längere Latenz zwischen Transplantation und Diagnose (HR = 1.010/Monat) als prognostisch ungünstig in Bezug auf das Gesamtüberleben. Prognostisch ungünstig in Bezug auf die Zeit bis zur Progression zeigte sich nur eine erhöhte LDH. Krankheitsstadium und EBV-Assoziation hatten keinerlei Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung [66].

Zusammenfassend sprechen diese Daten dafür, dass im wesentlichen LDH und Gesamtumormasse (dargestellt durch die Anzahl extranodaler Manifestationen und/oder Tumorstadium) Ansprechraten einer Rituximab-Monotherapie und Rezidivwahrscheinlichkeit beeinflussen, wohingegen ein reduzierter Allgemeinzustand einen hohen prädiktiven Wert auf das Ergebnis einer Chemotherapie und das Gesamtüberleben zu haben scheint. Mögliche Hintergründe wie die Tumormasse eine anti-CD20-Antikörper-gerichtete Therapie beeinflussen kann, wurden kürzlich von Hallek et al. diskutiert [68].

Deshalb erscheint der Versuch der Definition von Risikogruppen zur Therapiesteuerung sinnvoll. Die EBV-Assoziation ist allerdings nach den vorliegenden Daten nicht als alleiniger Marker der Therapiestratifikation geeignet. Andererseits legen die Daten der PTL D-1 Studie nahe, dass insbesondere Patienten mit EBV-assoziiierter PTL D aufgrund der höheren Chemotherapietoxizität bei diesen Patienten bei per se günstigerer Prognose zumindest teilweise von einem partiellen Verzicht auf Chemotherapie profitieren könnten. Da die hier vorgelegten Daten zeigen, dass die Chance dieser Patienten auf ein Ansprechen auf eine Rituximab-Monotherapie höher zu sein scheint als für Patienten mit nicht EBV-assoziiierter PTL D, könnten dosisdichte Rituximab-Monotherapie-Konzepte für Patienten mit EBV-assoziiierter PTL D eine sinnvolle Entwicklung hin zu effektiven und nebenswirkungsarmen Therapien sein.

### **5.7. B-Zell Depletion**

Organtransplantierte Patienten haben ein erheblich höheres Risiko für infektiologische Komplikationen als nicht immunsupprimierte Patienten. Unter Rituximab konnte eine für mehrere Monate anhaltende B-Zell Depletion nach Therapieabschluss gezeigt werden. Es ist anzunehmen, dass diese das Infektionsrisiko dieser Patienten weiter verstärkt,

insbesondere da die B-Zell-Depletion sehr lange anzuhalten scheint. Langzeit-B-Zell-Depletionen von sechzehn und mehr Monaten mit fulminanten septischen Komplikationen sind in Berichten von Patienten mit PTLD nach Therapie mit Rituximab beschrieben worden [69]. In der vorliegenden Studie kam es bei zwei Patienten zu einer Aspergillose infolge derer sie verstarben. Die Komplikation trat drei bzw. sechs Monate nach Therapie mit Rituximab auf. Beide Patienten hatten eine stabile komplette Remission erreicht. Auch in der Autopsie ließ sich keine PTLD mehr nachweisen. Inwiefern sich diese Entwicklung auch ohne Rituximab im Rahmen der therapeutischen Immunsuppression nach solider Organtransplantation ergeben hätte, lässt sich nicht beurteilen. Ähnliche Komplikationen traten aber auch in der PTLD-1 Studie auf, wo eine erhöhte Rate an *Pneumocystis jirovecii*-Infektionen gesehen wurde. Die Einführung einer Cotrimoxazol-Prophylaxe hatte hier jedoch einen schützenden Effekt [38].

## 6. Zusammenfassung

Die PTLD ist mit einer Inzidenz zwischen 1% und 10%, in Abhängigkeit vom transplantierten Organ, einer stetig zunehmenden Zahl an Transplantationen von soliden Organen und zunehmenden Überlebenszeiten eine wichtige Komplikation mit entscheidendem Einfluss auf die Langzeitergebnisse nach Organtransplantation. Die Therapie dieser zum grossen Teil aggressiven Lymphome gestaltet sich schwierig. Verminderte Organfunktionen, insbesondere von Knochenmark, Leber und Niere, sowie die eingeschränkte Immunkompetenz erschweren die konventionelle zytostatische Therapie und erhöhen das Risiko von schweren infektiologischen Komplikationen. Zudem sind die Patientenzahlen klein und die Entität recht jung, wodurch bislang kein Konsensus in der Therapie der PTLD gefunden werden konnte. Standard ist eine initiale Reduktion der Immunsuppression, was in einem Teil der Fälle zu Krankheitskontrolle bis zu vollständiger Regredienz der Lymphome führen kann. Antivirale Medikation stellt eine supportive Option dar und konnte als Monotherapie keinen signifikanten Therapieerfolg erreichen. Mit dem anti-CD20 Antikörper Rituximab ergibt sich in der Therapie der PTLD eine neue effektive und nebenwirkungsarme Behandlungsoption. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 25 Patienten mit PTLD nach solider Organtransplantation prospektiv mit vier aufeinanderfolgenden wöchentlichen Gaben von  $375 \text{ mg/m}^2$  behandelt. Bei achtzehn Studienpatienten erfolgte Rituximab als Erstlinientherapie. Es konnte für diese Therapieoption eine Gesamtansprechen (CR+PR) von 64% (95%-Konfidenzintervall: 44-80%) und eine komplette Remissionsrate von 52% (95%-Konfidenzintervall: 34-70%) gezeigt werden, welches sich in nachfolgenden Studien bestätigt wurde. Ein Problem der Rituximab-Monotherapie in der Behandlung der PTLD stellen Frührezidive und ein nicht ausreichendes Ansprechen auf die Therapie dar. Remissionen, welche mehr als ein Jahr Bestand haben, zeigen sich in der vorliegenden Arbeit, als auch in vergleichbaren Untersuchungen als anhaltend stabil. Bei Patienten mit Frührezidiv oder unzureichendem Ansprechen auf die Therapie können mit nachfolgender Radio- oder Chemotherapie stabile komplette Remission erreicht werden. Der frühzeitige Einsatz von Chemotherapie (CHOP) unmittelbar nach einer vorangehenden Rituximab-Monotherapie scheint allerdings ein deutlich besseres Gesamtüberleben zu erreichen. Möglicherweise kann künftig ein risiko-adaptiertes Vorgehen, welches derzeit international prospektiv geprüft wird, zu einer weiteren Verbesserung der Prognose

beitragen und definieren welche Patienten mit einer Rituximab-Monotherapie ausreichend behandelt werden können und welche zusätzlich Chemotherapie brauchen. Aktuelle Daten lassen vermuten, dass Patienten mit niedrigerer Tumormasse und positiver EBV-Assoziation Kandidaten für eine Rituximab Monotherapie sein könnten. Bei limitierender Komorbidität stellt die Rituximab Monotherapie schon heute die vermutlich effektivste Behandlungsoption dar.

## 7. Anhang

Tab 4: Demographie					
Transplantat	Alter	Geschlecht	Tx - PTLD (Monate)	Lokalisation	
				nodal	extranodal
Niere	26	weiblich	63,3	+	Darm
Niere	34	weiblich	3,0	+	Darm
Niere	36	weiblich	114,7	-	Darm
Niere	40	weiblich	158,5	+	-
Niere	46	männlich	172,3	-	Darm
Niere	51	weiblich	156,9	-	Magen
Niere	54	männlich	177,4	-	Lunge
Niere	63	weiblich	20,1	-	ZNS
Herz	23	männlich	134,9	+	Niere, Tonsille, Schilddrüse
Herz	33	weiblich	138,8	+	Knochenmark
Herz	45	männlich	151,9	+	-
Herz	49	männlich	24,2	-	Lunge, Knochenmark
Herz	57	männlich	4,7	-	Lunge (multipel)
Herz	59	männlich	34,2	-	Tonsille, Weichteil
Leber	40	weiblich	152,3	+	-
Leber	43	weiblich	5,5	-	Magen, Milz Transplantat, Milz,
Leber	43	männlich	27,5	+	Knochenmark
Leber	52	männlich	112,3	+	Transplantat, Darm
Leber	73	männlich	46,8	+	Transplantat
Lunge bds	31	männlich	115,4	+	Niere
Lunge bds	52	weiblich	5,0	-	Transplantat
Lunge	56	weiblich	62,5	-	Oesophagus
Lunge	57	weiblich	19,4	-	Oesophagus
Lunge	60	weiblich	84,4	-	Magen
Niere/Pankreas	43	weiblich	107,8	+	Darm

<b>Tab 5: Histologie</b>			
Histologie	Ann Arbor	EBV-Assoziation	Proliferation
DLBCL	III E B	negativ	80%
DLBCL	II E B	unbekannt	90%
DLBCL	IV E	positiv	70-80%
DLBCL	II E	positiv	unbekannt
DLBCL	II B	unbekannt	unbekannt
DLBCL	II B	positiv	80%
DLBCL	III A	positiv	80%
DLBCL	IV B	positiv	unbekannt
DLBCL	III B	negativ	"deutlich erhöht"
DLBCL	IV E	negativ	70-80%
DLBCL	II A	positiv	unbekannt
DLBCL	I E	negativ	80%
DLBCL	I E	negativ	unbekannt
DLBCL	II E	negativ	80%
DLBCL	II A	unbekannt	unbekannt
DLBCL	I E	positiv	unbekannt
DLBCL	I B	negativ	80%
P-PTLD	IV B	unbekannt	unbekannt
P-PTLD	IV A	positiv	unbekannt
P-PTLD	I E	positiv	unbekannt
P-PTLD	II	positiv	70%
MZL	I E	positiv	10%
MZL	IV E B	negativ	5%
HL-PTLD	I A	positiv	unbekannt
Burkitt-PTLD	I E	negativ	90%

Tab. 6: Verlauf					
Initiale Therapie	An-sprechen	Dauer	Verlauf	Status	Todesursache
Rituximab	SD		CHOP: CR, 46+	lebend	
CHOP	CR	13			
Rituximab	CR	14	OP, Rituximab: CR, 49+	lebend	
Rituximab	CR	3		Tod	Aspergillose
OP	CR	6			
CHOP	SD				
Rituximab	CR	41+		lebend	
Rituximab	CR	27+		lebend	
Rituximab	CR	26+		lebend	
Rituximab	CR	3	CHOP: CR, 18+	lebend	
Rituximab	CR	45+		lebend	
Rituximab	MR		CHOP, Chlorambucil: CR, 36+	lebend	
Rituximab	CR	6		Tod	Aspergillose
Rituximab	CR	6	Radiatio: CR, 47+	lebend	
Rituximab	CR	31		Tod	chron. Abstossung
OP	PD				
Rituximab	CR	31+		lebend	
Rituximab	PD			Tod	Progression PTLD
CHOP	PD				
Rituximab	SD	3	Carboplatin/VP16: CR, 32+	lebend	
Rituximab	CR	24+		lebend	
Rituximab	SD		Radiatio: CR, 31+	lebend	
OP	CR	3			
Rituximab	SD		CHOP: CR, 12+	lebend	
OP	CR	23			
Rituximab	SD		CHOP: CR, 33+	lebend	
Rituximab	PR	4	CHOP: CR, 11+		

CHOP, Radiatio	CR	5			
Rituximab	SD		Radiatio: PD	Tod	Progression PTLD
Rituximab	CR	24+		lebend	
Rituximab	MR		CHOP: PD	Tod	Progression PTLD
Rituximab	SD		ABVD: CR, 8	Tod	Lungenfibrose
Rituximab	SD		CHOP: CR, 11+	lebend	

## Literaturverzeichnis

- 1 Grillo-López AJ. Rituximab: an insider's historical perspective. *Semin Oncol* 2000; 27(6 Suppl 12): 9-16.
- 2 Informationen der Nobelstiftung zur Preisverleihung 1984 (accessed Nov 17, 2011, at [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org))
- 3 Janeway C, Travers P, Walport M, et al, eds. In: *Immunologie*. 5. Auflage. Heidelberg, Deutschland: Spektrum Akademischer Verlag, 2002: 949-54.
- 4 Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, et al. The biology of CD20 and it's potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun* 2005; 8: 140-74.
- 5 Grillo-López AJ, White CA, Varns C, et al. Overview over the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26(5 Suppl 14): 66-73.
- 6 Ifthikharuddin et al. CD-20 expression in post-transplant lymphoproliferative disorders: treatment with rituximab. *Am J Hematol* 2000; 65(2): 171-3.
- 7 Dillmann RO. magic bullets at last! Finally--approval of monoclonal antibody for the treatment of cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 1997; 12(4): 223-5.
- 8 Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd et al. Rituximab as first line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(20): 4261-7.
- 9 Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grad Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106(12): 3725-32.
- 10 Herold M, Haas A, Stroock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology study. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 1986-92.
- 11 Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105(4): 1417-2311

- 11 Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell-lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 235-42.
- 12 Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4117-26.
- 13 Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7(5): 379-91.
- 14 Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, et al. Skin diseases following organ transplantation-risk factors and new therapeutic approaches. *Transplant Proc* 2001; 33(1-2): 1848-53.
- 15 Gatti RA, Good RA. Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. A literature review. *Cancer* 1971; 28(1): 89-98.
- 16 Penn I, Hammond W, Brettschneider L, et al. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplant Proc* 1969; 1(1): 106-12.
- 17 Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 1(7335): 702-3.
- 18 Kieff E. Epstein-Barr virus and its replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Field's Virology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven, 1996: 2343-96.
- 19 Choquet S, Varnous S, Deback C, et al. Adapted management of EBV reactivation after solid organ transplantation: an effective prevention of post transplantation lymphoproliferative disorders (PTLD). Results of the largest prospective study on 251 patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: 592.
- 20 Oertel S, Krause D, Kremer T, et al. Treatment of non-EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disease (PT-LPD) with the anti-CD20 antibody Rituximab. *Abstractbook post-transplant B-cell lymphomas 2000*, abstract 32.
- 21 Savoie A, Perpete C, Carpentier C et al. Direct correlation between the load of Epstein-Barr virus-infected lymphocytes in the blood of pediatric transplant patients and risk of lymphoproliferative disease. *Blood* 1994; 83(9): 2715-22.

- 22 Leblond V, Davi F, Charlotte F, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2052-9.
- 23 Haque T, Crawford DH. The role of adoptive immunotherapy in the prevention and treatment of lymphoproliferative disease following transplantation. *Br J Haematol* 1999; 106(2): 309-16.
- 24 Armitage JM, Kormos RL, Stuart RS, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in thoracic organ transplant patients: ten years of cyclosporine-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10(6): 877-86.
- 25 Swinnen LJ. Treatment of organ transplant-related lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11(5): 963-73.
- 26 Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342(8886-8887): 1514-6.
- 27 Nalesnik MA, Makowka L, Starzl TE. The diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders. *Curr Probl Surg* 1988; 25(6): 367-472.
- 28 Leblond V, Sutton L, Dorent R, et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 1995; 13(4): 961-8.
- 29 Gao SZ, Chaparro SV, Perloth M, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disease in heart and heart-lung transplant recipients: 30-year experience at Stanford University. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22(5): 505-14.
- 30 Frizzera G. Atypical lymphoproliferative disorders. In: Knowles DM, ed. *Neoplastic Hematopathology*. Baltimore, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 1992: 459-473.
- 31 Ho M, Jaffe R, Miller G, et al. The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestations in children. *Transplantation* 1988; 45(4): 719-27.
- 32 Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, et al. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporin A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988; 133(1): 173-92.
- 33 Frizzera G, Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, et al. Polymorphic diffuse B-cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer Res* 1981; 41(11 Pt 1): 4262-79.
- 34 Kwong YL, Lam CC, Chan TM. Post-transplantation lymphoproliferative disease

- of natural killer cell lineage: a clinicopathological and molecular analysis. *Br J Haematol* 2000; 110(1): 197-202.
- 35 Jamali FR, Otrrock ZK, Soweid AM, et al. An overview of the pathogenesis and natural history of post-transplant T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(9): 1780-4.
- 36 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Hematol J* 2000; 1(1): 53-66.
- 37 Swinnen LJ, Mullen GM, Carr TJ, et al. Aggressive treatment for postcardiac transplant lymphoproliferation. *Blood* 1995; 86(9): 3333-40.
- 38 Trappe RU, Oertel SH, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicenter phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(2): 196-206 (Epub 2011 Dec 13)
- 39 Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984; 1(8377): 583-7.
- 40 Harris NL, Ferry JA, Swerdlow SH. Posttransplant lymphoproliferative disorders: summary of Society for Hematopathology Workshop. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14(1): 8-14.
- 41 Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS guidelines. *Br J Haematol* 2010; 149: 693-705.
- 42 Mentzer SJ, Perrine SP, Faller DV. Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease and virus-specific therapy: pharmacological re-activation of viral target genes with arginine butyrate. *Transpl Infect Dis* 2001; 3(3): 177-85.
- 43 Oertel SH, Riess H. Antiviral treatment of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferations. *Recent Results Cancer Res* 2002; 159: 89-95.
- 44 Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 2008; 86(2): 215-22.
- 45 Garrett TJ, Chadburn A, Barr ML, et al. Posttransplantation lymphoproliferative

- disorders treated with cyclophosphamid-doxorubicin-vincristine-prednisone chemotherapy. *Cancer* 1993; 72(9): 2782-5.
- 46 Mamzer-Bruneel MF, Lomé C, Morelon E, et al. Durable remission after aggressive chemotherapy for very late post-kidney transplant lymphoproliferation: A report of 16 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 2000; 18(21): 3622-32.
- 47 Taylor AL, Bowles KM, Callaghan CJ, et al. Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transplantation* 2006; 82(3): 375-81.
- 48 Benkerrou M, Jais JP, Leblond V, et al. Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of severe posttransplant B-lymphoproliferative disorder: prognostic factors and long-term outcome. *Blood* 1998; 92(9): 3137-47.
- 49 Blum KA, Bartlett NL. Antibodies for the treatment of diffuse large cell lymphoma. *Semin Oncol* 2003; 30(4): 448-56.
- 50 Comoli P, Maccario R, Locatelli F, et al. Treatment of EBV-related post-renal transplant lymphoproliferative disease with a tailored regimen including EBV-specific T cells. *Am J Transplantat* 2005; 5: 1415-22.
- 51 Haque T, Wilkie GM, Jones MM et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood*. 2007; 110(4): 1123–1131.
- 52 Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results in cancer therapy. *Cancer* 1981; 47(1): 207-14.
- 53 Penn I. De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 1998; 2(1): 56-63.
- 54 Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and the Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation* 1999; 68(10): 1517-25.
- 55 Dotti G, Fiocchi R, Motta T, et al. Lymphomas occurring late after solid-organ transplantation: influence of treatment on the clinical outcome. *Transplantation* 2002; 74(8): 1095-102.
- 56 Choquet S, Trappe RU, Leblond V et al. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Hematologica* 2007; 92(2): 273-4.

- 57 Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl 1): 113-6.
- 58 Berney T, Delis S, Kato T, et al. Successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with prolonged rituximab treatment in intestinal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74(7):1000-6.
- 59 Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, et al. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005; 104(8): 1661-7.
- 60 Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006; 107(8): 3053-7.
- 61 Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, et al. Treatment of PTLN with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006; 6(3): 569-76.
- 62 Jain AB, Marcos A, Pokharna R, et al. Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation* 2005, 80(12): 1692-8.
- 63 Ghobrial IM, Habermann TM, Ristow KM, et al. Prognostic factors in patients with post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in the rituximab era. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(2): 191-6.
- 64 Gonzalez-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with Rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007; 92(11): 1489-94.
- 65 Ganne V, Siddigi N, Kamplath B, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Transplant* 2003; 17(5): 417-22.
- 66 Choquet S, Oertel SH, Leblond V, et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol* 2007; 86(8): 599-607.
- 67 Leblond V, Dhedin N, Mamzer Bruneel MF, et al. Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 772-8.
- 68 Cartron G, Trappe RU, Solal-Céligny, et al. Interindividual variability of response

to rituximab: from biological origins to individualized therapies. *Clin Cancer Res* 2011; 17(1): 19-30.

- 69 Verschuuren EA, Stevens SJ, van Imhoff GW, et al. Treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with rituximab; the remission, the relapse and the complication. *Transplantation* 2002; 73: 100-4.

## Erklärung

„Ich, Kristin Zeidler erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Rituximab in der Therapie der transplantations-assoziierten Erkrankung (PTLD) selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

### Artikel

---

„Optimal platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions“

Kristin Zeidler, Kornelius Arn, Oliver Senn, Urs Schanz, Georg Stussi, Transfusion.  
2011 Nov;51(11):2269-76

„Leberrundherde und Hypoglykämie“

A. Viecelli, K. Zeidler, C. Moll, V. Pavlicek, M. Krause, Schweiz Med Forum 2009;  
9(36):640

„Chemo- und Chemo-/Radiotherapie des Magenkarzinoms“

K. Zeidler, B. Pestalozzi. Schweizer Zeitschrift für Onkologie 3/2006

„Epstein–Barr viral load in whole blood of adults with posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation does not correlate with clinical course“

Oertel S, Trappe RU, Zeidler K, Babel N, Reinke P, Hummel M, Jonas S, Papp-Vary M, Subklewe M, Dörken B, Riess H, Gärtner B; Ann Hematol. 2006 Jul;85(7):478-84

„Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD)“

Oertel S, Trappe RU, Zeidler K, et al. Am J Transplant. 2005 Dec;5(12):2901-6.

### Abstract

---

„Platelet transfusion threshold for central venous catheter insertion in patients with haematological malignancies“

Kristin Zeidler, Kornelius Arn, Oliver Senn, Urs Schanz, Georg Stussi,  
SGIMJahresversammlung  
2009, freie Mitteilungen

„Monotherapy with the anti-CD20 antibody rituximab in patients with posttransplant lymphoproliferative disease. Results of a multicenter phase II study“

Oertel S, Zeidler K, Papp-Vary M, et al. Blood 2003; 102: 413a

## Poster

---

„The anti-CD20 antibody Rituximab as a monotherapy in patients with posttransplant lymphoproliferative disease, results of a multicenter phase II study”

DGHO 2002, München

„Prolonged CD19+cell depletion after use the anti CD20-antibody rituximab in patients with posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD)“

EHA 2002, Florenz