

Aus dem CharitéCentrum für Tumormedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
Campus Virchow Klinikum
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Bernd Dörken

Habilitationsschrift

Posttransplantationslymphome – Chemotherapeutische Therapieoptionen: Indikationen und Ergebnisse

zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach
Experimentelle Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Ralf Ulrich Trappe
geboren am 15. Januar 1973 in Duderstadt

Berlin, Februar 2007

eingereicht: Februar 2007

Dekan: Prof. Dr. med. M. Paul

1. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Hallek

2. Gutachter: Prof. Dr. med. L. Trümper

Inhaltsverzeichnis

VERZEICHNIS DER TABELLEN	5
VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	6
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	7
1. EINLEITUNG	9
1.1. EPIDEMIOLOGIE UND PATHOGENESE	10
1.2. KLASSIFIKATION UND STADIENEINTEILUNG DER PTLD	12
1.3. KLINISCHE SYMPTOMATIK	14
1.4. DIAGNOSTIK	17
1.5. THERAPIE DER PTLD	19
1.5.1. <i>Reduktion der Immunsuppression.....</i>	<i>19</i>
1.5.2. <i>Chirurgie und Strahlentherapie</i>	<i>19</i>
1.5.3. <i>Antivirale Therapie.....</i>	<i>20</i>
1.5.4. <i>Immuntherapeutische Ansätze inklusive adoptivem Immuntransfer.....</i>	<i>20</i>
1.5.5. <i>Monoklonale Antikörper.....</i>	<i>21</i>
1.5.5. <i>Chemotherapie</i>	<i>21</i>
2. FRAGESTELLUNG	23
3. PROJEKTE.....	24
3.1. CHEMOTHERAPEUTISCHE OPTIONEN IN DER ERSTLINIENTHERAPIE: RETROSPEKTIVE STUDIE ZUR ERSTLINIENTHERAPIE DER PTLD MIT CHOP	24
3.1.1. <i>Patienten und Methoden</i>	<i>26</i>
3.1.2. <i>Ergebnisse: Charakterisierung des Patientenkollektivs</i>	<i>27</i>
3.1.3. <i>Ergebnisse: Ansprechen und Überleben</i>	<i>29</i>
3.1.4. <i>Ergebnisse: Analyse der Todesursachen.....</i>	<i>31</i>
3.1.5. <i>Diskussion</i>	<i>32</i>
3.2. CHEMOTHERAPEUTISCHE OPTIONEN IN DER ERSTLINIENTHERAPIE: PROSPEKTIVE PHASE II STUDIE ZUR SEQUENTIELLEN THERAPIE DER PTLD MIT 4 X RITUXIMAB GEFOLGT VON 4 X CHOP-21.....	34
3.2.1. <i>Patienten und Methoden</i>	<i>34</i>
3.2.2. <i>Teilnehmende Zentren und Stand der Patientenrekrutierung.....</i>	<i>36</i>
3.2.3. <i>Erste Zwischenauswertung der PTLD-1 Studie</i>	<i>37</i>
3.2.3.1. <i>Ergebnisse: Charakterisierung des Patientenkollektivs.....</i>	<i>37</i>

3.2.3.2.	Ergebnisse: Therapieansprechen auf Rituximab.....	38
3.2.3.3.	Ergebnisse: Therapieansprechen nach Durchlaufen des kompletten Protokolls.....	39
3.2.3.4.	Ergebnisse: Toxizität.....	40
3.2.4.	Zweite Zwischenauswertung der PTLD-1 Studie	40
3.2.4.1.	Ergebnisse: Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	41
3.2.4.2.	Ergebnisse: PTLD-1 Therapieansprechen und erste Daten zum Langzeitverlauf	43
3.2.4.4.	Ergebnisse: erweiterte Toxizitätsdaten.....	48
3.2.4.4.	Ergebnisse: Todesursachen.....	49
3.2.4.5.	Ergebnisse: applizierte Dosis	50
3.2.5.	Diskussion	50
3.3.	CHEMOTHERAPEUTISCHE OPTIONEN IN DER REZIDIVTHERAPIE: RETROSPEKTIVE STUDIE ZU DEN CHEMOTHERAPEUTISCHEN OPTIONEN BEI REFRAKTÄRER UND REZIDIERTER PTLD NACH ERSTLINIENBEHANDLUNG DER PTLD MIT RITUXIMAB	53
3.3.1.	<i>Patienten und Methoden</i>	53
3.3.2.	<i>Ergebnisse: Charakterisierung des Patientenkollektivs</i>	54
3.3.3.	<i>Ergebnisse: Ansprechen und Überleben</i>	57
3.3.4.	<i>Ergebnisse: Toxizität und Analyse der Todesursachen</i>	60
3.3.5.	<i>Diskussion</i>	61
3.4.	CHEMOTHERAPEUTISCHE OPTIONEN IN DER REZIDIVTHERAPIE: RETROSPEKTIVE STUDIE ZU DEN CHEMOTHERAPEUTISCHEN OPTIONEN BEI REFRAKTÄRER UND REZIDIERTER PTLD CHEMOTHERAPEUTISCH VORBEHANDELTEN PATIENTEN	62
3.4.1.	<i>Patienten und Methoden</i>	62
3.4.2.	<i>Ergebnisse: Charakterisierung des Patientenkollektivs</i>	63
3.4.3.	<i>Ergebnisse: Ansprechen, Überleben und Toxizität.....</i>	66
3.4.3.1.	Ergebnisse mit Carboplatin/Etoposid (+/- Rituximab).....	66
3.4.3.2.	Ergebnisse mit Bendamustin (+/- Rituximab).....	70
3.4.3.3.	Ergebnisse mit dosisintensiven Salvage-Protokollen	71
3.4.3.4.	Subgruppenanalyse der Salvage-Protokolle mit und ohne Rituximab.....	73
3.4.4.	<i>Diskussion</i>	74
3.5.	PROGNOSTISCHE FAKTOREN IN DER ERSTLINIENTHERAPIE DER PTLD	76
3.5.1.	<i>Prognostische Faktoren für die Erstlinientherapie der PTLD mit CHOP.....</i>	76
3.5.1.1.	Patienten und Methoden	76
3.5.1.2.	Ergebnisse	77
3.5.1.3.	Diskussion.....	78
3.5.2.	<i>Prognostische Faktoren für die sequentielle Erstlinientherapie der PTLD mit Rituximab und CHOP</i>	79
3.5.2.1.	Patienten und Methoden	79
3.5.2.2.	Ergebnisse	80

3.5.2.3.	Diskussion.....	81
3.6.	PROGNOSTISCHE FAKTOREN BEI REFRAKTÄRER UND REZIDIVIERTER PTLD.....	82
3.6.1.	<i>Patienten und Methoden</i>	82
3.6.2.	<i>Ergebnisse</i>	83
3.6.3.	<i>Diskussion</i>	87
4.	DISKUSSION	88
4.1.	CHEMOTHERAPEUTISCHE OPTIONEN IN DER ERSTLINIENTHERAPIE DER PTLD.....	88
4.1.1.	<i>Single agent Rituximab und CHOP-21 Monotherapie in der Erstlinientherapie der PTLD</i>	88
4.1.2.	<i>Die synchrone Kombination von Rituximab und CHOP in der Erstlinientherapie der PTLD</i>	90
4.1.2.1.	Erfahrungen mit der synchronen Applikation von Rituximab und CHOP in der Behandlung aggressiver Non-Hodgkin Lymphome der Normalbevölkerung.....	90
4.1.2.2.	Erfahrungen mit der synchronen Applikation von Rituximab und CHOP in der Behandlung aggressiver Non-Hodgkin Lymphome HIV-positiver Patienten.....	91
4.1.2.3.	Erfahrungen mit der synchronen Applikation von Rituximab und CHOP in der Behandlung organtransplantierter Patienten.....	92
4.1.3.	<i>Der sequentielle Einsatz von Rituximab und CHOP in der Behandlung organtransplantierter Patienten</i>	923
4.2.	CHEMOTHERAPEUTISCHE OPTIONEN BEI REFRAKTÄRER UND REZIDIVIERTER PTLD.....	95
4.2.1.	<i>Rezidive nach Rituximab Monotherapie</i>	95
4.2.2.	<i>Rezidive nach vorangegangener Chemotherapie</i>	96
4.3.	PROGNOSEFAKTOREN.....	101
4.3.1.	<i>Prognostische Faktoren in der Erstlinientherapie der PTLD</i>	101
4.3.1.1.	Prognostische Faktoren nach Erstlinientherapie der PTLD mit CHOP.....	101
4.3.1.2.	Prognostische Faktoren in der Rituximab-Ära.....	102
4.3.2.	<i>Prognosefaktoren im PTLD-Rezidiv</i>	104
5.	ZUSAMMENFASSUNG	106
6.	LITERATURVERZEICHNIS	108
7.	ANHANG	118

7.1.	EINSCHLUß- UND AUSSCHLUßKRITERIEN DER CHOP-21 STUDIE.....	118
7.1.1.	<i>Einschlußkriterien</i>	118
7.1.2.	<i>Ausschlußkriterien</i>	118
7.2.	EINSCHLUß-, AUSSCHLUß- UND ABBRUCHKRITERIEN DER PTLD-1 STUDIE	119
7.2.1.	<i>Einschlußkriterien</i>	119
7.2.2.	<i>Ausschlußkriterien</i>	119
7.2.3	<i>Abbruchkriterien</i>	120
7.3.	EINSCHLUß- UND AUSSCHLUßKRITERIEN DER PTLD-REZIDIVSTUDIEN	121
7.3.1.	<i>Einschlußkriterien</i>	121
7.3.2.	<i>Ausschlußkriterien</i>	121
8.	DANKSAGUNGEN	122
9.	ERKLÄRUNG	124

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der PTLD.....	12
Tabelle 2: Ann-Arbor Klassifikation der PTLD	13
Tabelle 3: Extranodaler Befall bei PTLD	15
Tabelle 4: Spezielle Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik bei PTLD	18
Tabelle 5: Publierte Studien zur CHOP-basierten Erstlinienchemotherapie der PTLD – Erwachsene.....	25
Tabelle 6: Publierte Studien zur CHOP-basierten Erstlinienchemotherapie der PTLD – Kinder	25
Tabelle 7: Patientencharakteristika - Erstlinientherapie mit CHOP-21.....	28
Tabelle 8: Patientencharakteristik der PTLD-1-Studie, Stand August 2005	38
Tabelle 9: Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch zum Zeitpunkt der 2. Zwischenauswertung.....	41
Tabelle 10: Patientencharakteristik der PTLD-1-Studie, Stand August 2006	42
Tabelle 11: CHOP-assoziierte Toxizität nach sequentieller Therapie 4x Rituximab 4x CHOP-21	49
Tabelle 12: Patientencharakteristika – Rezidivtherapien nach Versagen der Erstlinientherapie mit Rituximab.....	56
Tabelle 13: Therapieansprechen – Rezidivtherapien nach Versagen der Erstlinientherapie mit Rituximab	60
Tabelle 14: Patientencharakteristik: Salvagetherapien chemotherapeutisch vorbehandelter Patienten.....	65
Tabelle 15: Salvagetherapie mit Carboplatin und Etoposid	69
Tabelle 16: Salvagetherapie mit Bendamustin	70
Tabelle 17: Salvagetherapie mit DHAP/ICE/DexaBEAM, Hochdosistherapie und allogene KMT	71
Tabelle 18: sPTLD PI Klassifikation der Patienten zu Abbildung 24.....	74
Tabelle 19: Multivariate Analyse prognostischer Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Erstlinien- therapie mit CHOP.....	77
Tabelle 20: Univariate Analyse prognostischer Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben bei 29 Patienten mit refraktärer und rezidivierter PTLD.....	84
Tabelle 21: Univariate Analyse prognostischer Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben bei 29 Patienten mit refraktärer und rezidivierter PTLD – prognostische Indizes	86
Tabelle 22: Zweitlinien-Regime in der Behandlung aggressiver Lymphome in der Normalbevölkerung	100

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Pathogenese der PTLD	11
Abbildung 2: Manifestationsformen der PTLD	16
Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Erstlinienbehandlung mit CHOP-21	29
Abbildung 4: Gesamtüberleben nach Erstlinienbehandlung mit CHOP-21: CR versus keine CR	30
Abbildung 5: Erkrankungsfreies Überleben nach Erstlinienbehandlung mit CHOP-21	30
Abbildung 7: Behandlungsplan der PTLD-1 Studie	35
Abbildung 8: Stand der Patientenrekrutierung der PTLD-1 Studie im August 2006.....	36
Abbildung 9: Patientencharakteristik frühe PTLD versus späte PTLD.....	37
Abbildung 10: Therapieansprechen nach protokollgerechtem Abschluß der sequentiellen Therapie mit Rituximab und CHOP-21	39
Abbildung 11: Veränderung des Therapieansprechens nach Rituximab durch die sequentielle Therapie mit CHOP-21	44
Abbildung 12: Krankheitsfreies Überleben nach sequentieller Therapie der PTLD mit Rituximab und CHOP-21	47
Abbildung 13: Progressionsfreies Überleben nach sequentieller Therapie mit Rituximab und CHOP-21	45
Abbildung 14: Gesamtüberleben nach sequentieller Erstlinienherapie der PTLD mit Rituximab und CHOP-21	46
Abbildung 15: Gesamtüberleben nach sequentieller Therapie der PTLD mit Rituximab und CHOP-21 versus Rituximab-Monotherapie	51
Abbildung 16: Gesamtüberleben nach sequentieller Therapie der PTLD mit Rituximab und CHOP-21 versus CHOP-21-Erstlinienherapie.....	52
Abbildung 17: Gesamtüberleben nach Versagen der Erstlinienbehandlung mit Rituximab	59
Abbildung 18: Progressionsfreies Überleben nach Versagen der Erstlinienbehandlung mit Rituximab	58
Abbildung 19: Analyse der Todesursachen – Zweitlinienherapien nach Versagen von Rituximab.....	60
Abbildung 20: Gesamtüberleben nach Salvagetherapie mit Carboplatin/Etoposid (+/- Rituximab)	66
Abbildung 21: Progressionsfreies Überleben nach Salvagetherapie mit Carboplatin/Etoposid	67
Abbildung 22: Analyse der Todesursachen – Salvagetherapie mit Carboplatin/Etoposid	67
Abbildung 23: Gesamtüberleben nach Salvagetherapie mit Carboplatin/Etoposid: CR versus keine CR	68
Abbildung 24: Gesamtüberleben nach Salvagetherapie mit Carboplatin/Etoposid oder Bendamustin +/- Rituximab bei Chemotherapie-refraktärer oder rezidivierter PTLD	73
Abbildung 25: Gesamtüberleben nach Erstlinienbehandlung mit CHOP-21: IPI 0-1 versus IPI \geq 2.....	78
Abbildung 26: Gesamtüberleben nach sequentieller Therapie mit Rituximab und CHOP-21 gruppiert nach dem Therapieergebnis nach Rituximab	80
Abbildung 27: Gesamtüberleben nach sequentieller Therapie mit Rituximab und CHOP-21 gruppiert nach dem Therapieergebnis nach Rituximab	81
Abbildung 28: Prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben bei refraktärer und rezidivierter PTLD	85
Abbildung 29: Gesamtüberleben nach Risikostratifikation entsprechend eines PTLD-spezifischen Index.....	87

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
AraC	Cytarabin
BEAM	Hochdosistherapieschema mit BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
CE	Carboplatin, Etoposid
CEPP	Cyclophosphamid, Etoposid, Procarbazin, Prednison
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CHOEP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednison
CTL	Zytotoxische T-Lymphozyten
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease free survival)
DHAP	Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Procarbazin
DHOX	Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Oxaliplatin
Dexa-BEAM	Dexamethason, BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan (niedrig dosiert)
DLBCL	Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom
EBOEP	Epirubicin, Bleomycin, Vincristin, Etoposid, Prednison
EBV	Eppstein-Barr Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	ereignisfreies Überleben (event free survival)
EPOCH	Etoposid, Prednisolon, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, als 96h-Dauerinfusions-Schema
ESHAP	Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin
Gem-Cis-Dex	Gemcitabine, Cisplatin, Dexamethason
GEMOX	Gemcitabine, Oxaliplatin
GCSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender-Faktor
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HTx	Herztransplantation
IBL	Ischemic biliary lesions
ICE	Ifosfamid, Caroplatin, Etoposid
IL-6	Interleukin 6
IMVP-16	Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid
ITBL	Ischemic Type Biliary Lesions
LDH	Lactatdehydrogenase
LTX	Lebertransplantation
LuTx	Lungentransplantation
MACOP-B	Methotrexat, Leucovorin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Bleomycin, Predenison
Mini-BEAM	BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan (niedrig dosiert)
MINE-ESHAP	Induktionstherapie mit Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid, nachfolgende Konsolidierung mit ESHAP
MIME	Mesna, Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid

MInT	MabThera International Trial (MInT) Group
MTX	Methothrexat
NTX	Nierentransplantation
OR	Odds-Ratio
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PBMC	periphere Knochenmarksstammzellen
PFS	progressionsfreies Überleben (progression free survival)
pMitCEBO	Mitoxantron, Cyclophosphamid, Etoposide, Bleomycin, Vincristine
PNTX	Pankreas-Nieren-Transplantation
PTLD	transplantationsassoziierte lymphoproliferative Erkrankung(e)n - posttransplantation lymphoproliferative disorder(s)
RH	Rundherd
SOT	Transplantation solider Organe (solid organ transplantation)
SZT	Stammzelltransplantation
VAD	Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason
VCAOP	Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin
VP16	Etoposid

7. Anhang

7.1. Einschluß- und Ausschlußkriterien der CHOP-21 Studie

7.1.1. Einschlußkriterien

- PTLD mit oder ohne EBV-Assoziation nach bioptischer Diagnosesicherung
- messbare Erkrankung mit mindestens einer Raumforderung von mehr als 2 cm Durchmesser und/oder Knochenmarkinfiltrat
- Z.n. Herz-, Lungen, Leber-, Nieren-, Pankreas- oder Dünndarmtransplantation
- vorangehende Reduktion der Immunsuppression ohne ausreichenden therapeutischen Effekt (stabile oder progrediente Erkrankung)
- Chemotherapie mit einem dreiwöchentlichen CHOP-Regime mit oder ohne GCSF

7.1.2. Ausschlußkriterien

- vorangegangene chirurgische Therapie
- vorangegangene Radiotherapie
- vorangegangene antivirale Therapie
- vorangegangene Therapie mit Rituximab

7.2. Einschluß-, Ausschluß- und Abbruchkriterien der PTLD-1 Studie

7.2.1. Einschlußkriterien

- PTLD mit oder ohne EBV-Assoziation nach bioptischer Diagnosesicherung
- messbare Erkrankung mit mindestens einer Raumforderung von mehr als 2 cm Durchmesser und/oder Knochenmarkinfiltrat
- Z.n. Herz-, Lungen, Leber-, Nieren-, Pankreas- oder Dünndarmtransplantation
- Allgemeinzustand: Karnofsky Status $\geq 50\%$ bzw. ECOG ≤ 3
- vorangehende Reduktion der Immunsuppression ohne ausreichenden therapeutischen Effekt (stabile oder progrediente Erkrankung)
- effektive Kontrazeption bei allen Frauen im gebärfähigen Alter und Verzicht auf das Stillen von Kindern unter der Therapie
- Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung
- Alter über 18 Jahre oder Alter über 15 Jahre mit Einverständnis der Eltern

7.2.2. Ausschlußkriterien

- Lebenserwartung unter 6 Wochen
- Allgemeinzustand: Karnofsky-scale $< 50\%$ oder ECOG ≥ 3
- ZNS-Beteiligung
- vorangegangene komplette chirurgische Entfernung aller Manifestationen
- vorangegangene Radiotherapie
- vorangegangene Therapie mit Rituximab
- bekannte Allergie gegen Fremdproteine
- Begleiterkrankungen, die einer protokollgemäßen chemotherapeutischen Behandlung entgegenstehen wie eine
 - nicht-kompensierte Herzinsuffizienz
 - dilatative Kardiomyopathie
 - Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate
 - schwere, nicht kompensierte arterielle Hypertonie
 - schwerer, nicht-kompensierter Diabetes mellitus

- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin auf mehr als das 3-fache der Normalwerte erhöht), sofern die Niereninsuffizienz nicht durch das Lymphom bedingt ist
- Leberinsuffizienz mit Transaminasenerhöhung auf mehr als das 3-fache der Normalwerte oder Bilirubinerhöhung auf mehr als 3 mg/dl, sofern die Leberinsuffizienz nicht Lymphom-bedingt ist
- klinische Zeichen einer relevanten Hirnleistungsstörung oder schweren psychiatrischen Erkrankung
- positiver HIV-Status

7.2.3 Abbruchkriterien

- schwere Protokollverletzung durch Non-Compliance des Patienten oder durch die verantwortliche Person des behandelnden Zentrums
- Rückzug der Einwilligung in die Studie durch den Patienten
- inakzeptable Dosis-limitierende Toxizität
- medizinisch indizierte Beendigung der Behandlung durch den verantwortlich behandelnden Arzt nach vorheriger Rücksprache mit der Studienzentrale
- schwere Neuerkrankungen oder Komplikationen ohne Bezug zur durchgeführten Behandlung
- Erkrankungprogress unter oder nach CHOP-21

7.3. Einschluß- und Ausschlußkriterien der PTLD-Rezidivstudien

7.3.1. Einschlußkriterien

- refraktäre oder rezidierte PTLD mit oder ohne EBV-Assoziation nach bioptischer Diagnosesicherung
- messbare Erkrankung mit mindestens einer Raumforderung von mehr als 2 cm Durchmesser und/oder Knochenmarkinfiltration
- Z.n. Herz-, Lungen, Leber-, Nieren-, Pankreas- oder Dünndarmtransplantation
- für die Analyse der chemotherapeutischen Optionen bei refraktärer und rezidivierter PTLD bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten: vorangegangene Chemotherapie mit einem CHOP-ähnlichem Therapieregime
- für die Analyse zu den chemotherapeutischen Optionen bei refraktärer und rezidivierter PTLD nach Erstlinienbehandlung der PTLD mit Rituximab: vorangegangene Rituximab-Monotherapie als bisher einzige zytostatische Therapie

7.3.2. Ausschlußkriterien

- zeitgleichzeitig chirurgische Therapie
- zeitgleiche Radiotherapie

8. Danksagungen

Mein größter Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Hanno Riess. In langjähriger Zusammenarbeit hat er meine klinische und wissenschaftliche Tätigkeit gefördert. Er hat durch kritische Anregungen und starken persönlichen Einsatz die wissenschaftlichen Projekte, die dieser Arbeit zugrunde liegen, initiiert und unterstützt und ist mir stets ein Vorbild ärztlicher Kunst gewesen. Seine verbindliche Art und sein kollegialer Umgang eröffneten mir Entwicklungsfreiräume, die mir ohne seine Hilfe nicht möglich gewesen wären.

Herrn Professor Dr. med. Bernd Dörken gilt mein besonderer Dank für die nachhaltige Förderung meiner Tätigkeit und die stete Unterstützung in Klinik und Forschung.

Besonderer Dank auch an Dr. med. Stephan Oertel für seine stets anhaltende Unterstützung, die Vermittlung einer Vielzahl von wissenschaftlichen Kontakten und für seine Freundschaft.

Dank an Herrn Matthias Papp-Vary für die verlässliche Zusammenarbeit in der PTLD-Studienzentrale und die souveräne Mitbetreuung unserer gemeinsamen Patienten.

Den Firmen Roche Pharma AG und AMGEN für die finanzielle Unterstützung der Deutschen Studiengruppe Posttransplantationslymphome und den Mitarbeitern und Kooperationspartnern im Kompetenznetz Maligne Lymphome für ihre organisatorische Hilfe.

Professor Hanno Riess, Professor Clemens Schmitt und Gesa Adelssen für das Korrekturlesen des Manuskripts.

Meinen Eltern, Irmgard und Alfons Trappe.

Diese Arbeit verdankt ihre Existenz auch dem Engagement all derer, die sich die Zeit genommen haben, die Aktivitäten der Deutschen Studiengruppe Posttransplantationslymphome zu unterstützen und immer wieder den Dialog gesucht haben, um Konzepte weiterzuentwickeln und die Versorgung unserer Patienten zu verbessern. Dank an Dr. Sylvain Choquet und Professor Veronique LeBlond, Abteilung für Hämatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris; Professor Manfred Hummel und Dr. Hans Lehmkuhl, Abteilung für Thorax- und Gefäßchirurgie, Deutsches Herzzentrum Berlin; Dr. Tor Ekman

und Dr. Monika Sender, Sahlgrenska Universitätsklinik Göteborg; Professor Eva Kimby, Karolinska Institut, Huddinge Universitätsklinik, Stockholm; Professor Barbara Gärtner, Institut für Virologie, Universität Homburg; Professor Ulrich Jäger, Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Allgemeines Krankenhaus - Universitätskliniken Wien; Professor Sven Jonas, Professor Peter Neuhaus und Dr. Ruth Neuhaus, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin; Dr. Eric Verschuuren, Akademisches Krankenhaus Groningen; Professor Ioannis Anagnostopoulos und Professor Harald Stein, Institut für Pathologie, Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin; Professor Petra Reinke, Dr. Nina Babel, Professor Ralf Schindler und Dr. Andreas Kahl, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt für Nephrologie und internistische Intensivmedizin, Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin und Dr. Peter Mollee, Abteilung für Hämatologie, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australien.

Dank auch an meine frühen akademischen Lehrer Professor Wolfgang Engel und Professor Detlef Doenecke, Institut für Humangenetik und Institut für Molekularbiologie am Zentrum Biochemie und Hygiene der Universität Göttingen.

9.

Erklärung

gemäß §4 Abs. 3(k) der HabOMed der Charité vom 10.01.2005

Hiermit erkläre ich, dass weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde, die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden und mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, 19.02.2007

Dr. med. Ralf Ulrich Trappe