

1. Einleitung

Transplantationsassoziierte lymphoproliferative Erkrankungen (Post Transplant Lymphoproliferative Disorders - PTL) können nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder nach Transplantation solider Organe auftreten. Die nachfolgende Arbeit beschränkt sich auf die Darstellung der transplantationsassoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen nach solider Organtransplantation (SOT).

In Deutschland sind seit der ersten Nierentransplantation im Jahr 1963 insgesamt fast 75.000 Organe übertragen worden. Derzeit werden jährlich mehr als 4000 solide Organtransplantationen erfolgreich durchgeführt, und die 1-Jahres-Überlebensrate von Transplantatempfängern liegt aktuell bei bis zu 90% bei einem stetig steigenden Anteil von Patienten mit Langzeitüberleben (Deutsche Stiftung Organtransplantation, Emil von Behring-Passage, Neu-Isenburg). Hierzu tragen wesentlich das verbesserte perioperative Management und neue Strategien in der Prävention und Therapie von infektiösen und immunologischen Komplikationen bei. Aufgrund der verbesserten Prognose nach SOT gefährden transplantationsassoziierte lymphoproliferative Erkrankungen zunehmend das Langzeitüberleben transplantierte Patienten. In Abhängigkeit des transplantierten Organs beträgt das Risiko, an einer PTL zu erkranken, zwischen 0.5% und 20% und nimmt kumulativ mit dem Langzeitüberleben zu [20, 26, 30, 63, 71]. Die PTL weisen dabei eine spezifische Pathogenese, Pathohistologie und Prognose auf und stellen eine besondere Herausforderung bezüglich der frühzeitigen Diagnose und therapeutischen Optionen dar. Der zunehmende Erkenntnisgewinn bei der Behandlung der PTL, insbesondere der Einsatz von antiviralen Medikamenten und monoklonalen Antikörpern [17, 69], haben in den letzten Jahren zu neuen Therapiestrategien mit reduzierter Toxizität und verbesserten Heilungsraten geführt.

1.1. Epidemiologie und Pathogenese

Die Pathogenese der PTLD ist eng mit dem Epstein-Barr Virus (EBV) verbunden (Abbildung 1). Mehr als 95% der erwachsenen Bevölkerung ist weltweit mit dem EBV infiziert. Die primäre Infektion geht dabei in der Regel bald in eine latente Infektion einzelner B-Lymphozyten über, die äußerst immunogen ist und in vivo zu einer massiven Expansion virusspezifischer und unspezifischer T-Zellen mit konsekutiver Eliminierung von EBV-infizierten B-Zellen führt. Eine kleine Gruppe EBV-infizierter B-Zellen entzieht sich jedoch regelhaft dieser Immunantwort, indem nur noch ein einzelnes virales Protein exprimiert wird. Während bei immunkompetenten Individuen eine ständige Balance zwischen EBV-infizierten B-Zellen und zellulärer Immunkontrolle besteht, findet man bei Immunsupprimierten eine gesteigerte Virus-Replikation und eine höhere Zahl an latent EBV-infizierten B-Lymphozyten im peripheren Blut [3]. In diesen latent infizierten B-Zellen wirkt EBV als kontinuierlicher Proliferationsreiz. Virale Proteine wie das EBV-spezifische "latent membrane protein 1" (LMP1) wirken dabei direkt auf zelluläre Mechanismen der Wachstumskontrolle ein und induzieren so eine Hyperproliferation [55].

Diese unvollständig kontrollierte, EBV-getriggerte B-Zell-Proliferation ist häufig Ausgangspunkt der Entwicklung einer PTLD. Während in der histologischen Subgruppe der sog. „Frühen Läsionen“ (ca. 5% aller PTLD, vgl. Tabelle 1) fast alle Zellen EBV-infiziert sind und die Läsionen aus einer Vielzahl unterschiedlicher B-Zell-Klone bestehen, finden sich bei den biologisch fortgeschritteneren poly- und monomorphen PTLD (ca. 15-20% bzw. >60% aller PTLD, vgl. Tabelle 1) häufig sowohl EBV-positive als auch EBV-negative B-Zellen nebeneinander. Polymorphe PTLD sind dabei überwiegend poly- oder oligoklonal, bei den monomorphen PTLD ist die klonale Vielfalt jedoch durch stattgehabte Mutation und Selektion stark eingeschränkt. Monomorphe PTLD sind daher häufig monoklonal und in bis zu 50% der Fälle auch EBV-negativ [50]. EBV scheint deshalb vor allem in der frühen Phase in der PTLD-Entstehung ein notwendiger Trigger zu sein und nach Akkumulation z.B. proliferationsfördernder und/oder Apoptoseresistenz-vermittelnder Mutationen für das zelluläre Wachstum und Überleben der Lymphomzellen entbehrlich zu werden [25, 65, 76].

Bei etwa der Hälfte der EBV-naiven Transplantatempfänger (mehr als 95% der erwachsenen Organempfänger sind bereits vor Transplantation serologisch EBV-positiv), kommt es in Folge der Transplantation mit einem Transplantat eines EBV-positiven Spenders zu einer symptomatischen EBV-Infektion, die meist unter einem Mononukleose-ähnlichen Bild oft chronisch verläuft und die Frühform einer manifesten PTLD darstellt. Die Unfähigkeit des Transplantatempfängers unter

immunsuppressiver Therapie eine komplette EBV-Immunität auszubilden, scheint hierfür der Grund zu sein. Ein weiterer Faktor, der die Inzidenz der PTLD maßgeblich beeinflusst, ist das transplantierte Organ (s.u.). Insgesamt scheinen aber vor allem Intensität und Dauer der Immunsuppression von Bedeutung zu sein. Abstoßungskrisen mit der Notwendigkeit zur verstärkten Immunsuppression stellen daher einen eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung einer PTLD dar [8, 30]. Das Lebenszeitrisiko, nach einer Lungen- oder Dünndarmtransplantation an einer PTLD zu erkranken, beträgt etwa 10-30%, nach Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation 1 bis maximal 5% [5, 20, 26, 30, 63, 71].

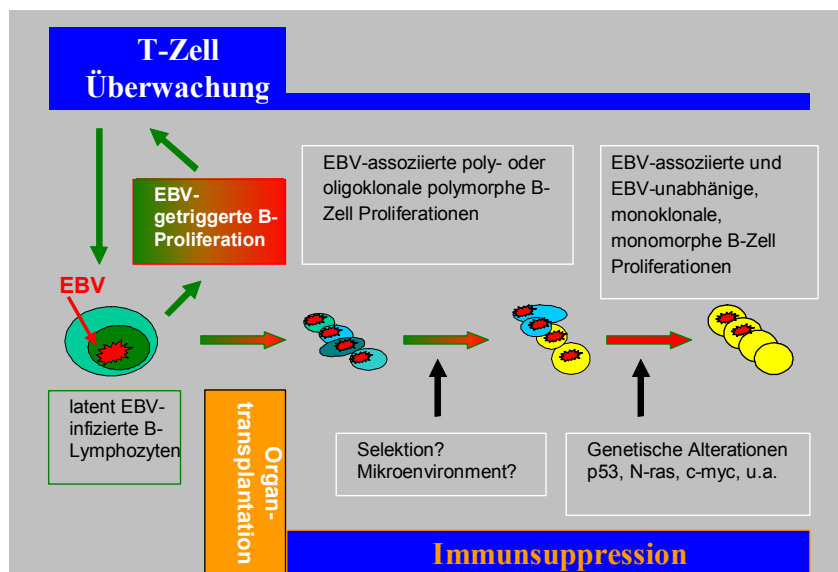


Abbildung 1: Pathogenese der PTLD

Vereinfachtes Modell zur Pathogenese der PTLD: In latent EBV-infizierten B-Zellen kommt es zu einer Virus-getriggerten B-Zell-Proliferation. Die infizierten B-Zellen unterliegen in der Regel jedoch einer intakten T-Zell-Überwachung, wodurch eine Balance zwischen latent EBV-infizierten B-Zellen und EBV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen aufrechterhalten wird. Durch die Immunsuppression nach Organtransplantation wird die EBV-spezifische T-Zell-Überwachung reduziert, wodurch der Pool an latent

infizierten B-Zellen zunimmt und auch deren EBV-assoziierte Hyperproliferation als Frühformen einer PTLD ermöglicht wird. Diese Formen der PTLD gehen aus unterschiedlichen B-Zellen hervor und sind daher in der Regel polyklonal und polymorph. Durch Selektion, Umgebungseinflüsse und Mutationen entstehen in den Läsionen dominante, zunehmend stärker entartete, weiterhin häufig eng EBV-assoziierte Subklone. Die resultierenden Läsionen sind entsprechend oligoklonal, ggf. sind sie monomorph. Durch die Akkumulation von Mutationen in den Signaltransduktionswegen zellulärer Sicherungsprogramme wie z.B. der Apoptose entstehen hochmalige monoklonale PTLD. In diesen Läsionen ist EBV für das Überleben der Zellklone kein essentieller Trigger mehr und kann „verloren gehen“.

1.2. Klassifikation und Stadieneinteilung der PTLD

Wie sich aus der Pathogenese der Erkrankung ableiten lässt, stellen die PTLD ein biologisches Spektrum von sog. „Frühen Läsionen“, polymorphen B-Zell Lymphoproliferationen bis zu monomorphen Lymphomen dar. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei klassischen Non-Hodgkin-Lymphomen zeigen die PTLD dabei eine enge EBV-Assoziation und sind zum Teil nicht monoklonal sondern oligo- oder sogar polyklonal (vgl. Kap. 2.1). Definierte molekulare Läsionen wie zytogenetische Translokationen oder Mutationen von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen sind seltener und finden sich dann vor allem bei monomorphen PTLD [14, 49]. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle handelt es sich bei den PTLD um B-Zell-Lymphome, in bis zu 5% um T-Zell-Lymphome und Hodgkin- oder Hodgkin-ähnliche Lymphome. Diese Besonderheiten der Erkrankung werden auch in der WHO-Klassifikation nachvollzogen und entsprechend findet sich hier für die PTLD eine eigenständige Klassifikation (Tabelle 1) [40].

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der PTLD	
Histologischer Subtyp	Häufigkeit
Frühe Läsionen <ul style="list-style-type: none"> • Plasmazellhyperplasie • infektiöse Mononukleose-ähnliche PTLD 	ca. 5%
Polymorphe PTLD	ca. 15-20%
Monomorphe B-Zell-PTLD (Klassifikation entsprechend der WHO-Klassifikation für B-Zell-Lymphome) <ul style="list-style-type: none"> • diffus großzelliges Lymphom (immunoblastisch, zentroblastisch, anaplastisch) • Burkitt/ Burkitt-ähnliches Lymphom • Plasmazell-Myelom • Plasmozytom-ähnliches Lymphom 	> 60%
Monomorphe T-Zell-PTLD (Klassifikation entsprechend der WHO-Klassifikation für T-Zell-Lymphome) <ul style="list-style-type: none"> • Peripheres T-Zell Lymphom, nicht weiter spezifiziert • Andere Typen 	< 5%
Hodgkin Lymphom oder Hodgkin-ähnliche PTLD	< 5%

Die Stadieneinteilung der PTLD erfolgt ähnlich wie bei klassischen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen nach der Ann-Arbor-Klassifikation (Tabelle 2), wobei zwischen einem primär nodalen Befall (im Gegensatz zu klassischen Lymphomen bei PTLD mit ca. 30% eher selten) und primär

extranodalen Befall (70%) unterschieden wird. Die überwiegende Zahl der Patienten präsentieren sich bei Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (III/IV).

Tabelle 2: Ann-Arbor Klassifikation der PTLD		
Stadium	Primär nodale Manifestation (30%)	Primäre extranodale Manifestation (70%)
I	Befall einer Lymphknotenregion	Befall eines extralymphatischen Organs (IE)
II1	Befall von zwei benachbarten Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II1) oder Befall einer Lymphknotenregion mit lokalisiertem Übergang auf ein Organ (II1E)	Befall eines extralymphatischen Organs einschließlich der regionalen Lymphknoten oder eines weiteren extralymphatischen Organs auf einer Seite des Zwerchfells (II1E)
II2	Befall von zwei nicht benachbarten oder mehr als zwei benachbarten Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II2) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs (II2E)	Befall eines extralymphatischen Organs Lymphknotenbefall, der über regionalen Lymphknoten hinausgeht und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschließen kann (II2E)
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs (III E) oder der Milz (IIIS) oder von beidem (III SE)	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall auf beiden Seiten des Zwerchfells einschließlich eines weiteren lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs (III E) oder der Milz (IIIS) oder von beidem (III SE)
IV	Lymphknotenbefall mit diffusem oder disseminierten Befall extralymphatischer Organe	Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall

1.3. Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik bei Patienten mit PTLD kann sehr unterschiedlich sein, und ist daher nicht immer leicht zu erkennen. Bei organtransplantierten (häufig EBV-naiven) Kindern mit primärer EBV-Infektion ist ein systemisches Mononukleose-ähnliches Bild mit B-Symptomatik und Lymphadenopathie, v.a. des Waldeyer'schen Rachenrings und Schwellung der zervikalen Lymphknoten häufig. Bei erwachsenen Transplantatempfängern sind extranodale Manifestationen in über 70% der Fälle charakteristisch (Tabelle 3). Häufig werden PTLDs auch als Zufallsbefunde während der Routineuntersuchungen in den Transplantationsambulanzen bei sonst symptomlosen Patienten z.B. durch einen singulären Rundherd im Röntgen Thorax entdeckt (vgl. Abbildung 2). Differentialdiagnostisch schwierig zu beurteilen sind jene PTLD, die als fulminante Erkrankung auftreten. Diffuse Organinfiltrationen mit „septischem“ Krankheitsverlauf und Multiorganversagen sind schwierig von einer therapierefraktären Rejektionskrise oder einer bakteriellen Sepsis zu unterscheiden. Nicht selten wird die Diagnose bei diesen Patienten daher erst autopsisch gestellt. Gerade bei fulminanten Krankheitsbildern von Organtransplantierten muss daher frühzeitig auch an eine PTLD gedacht werden.

Das Auftreten der PTLD nach Organtransplantation zeigt zwei Häufigkeitsgipfel mit jeweils spezifischen Besonderheiten. So treten die PTLD einerseits gehäuft in den ersten 12 Monaten nach Transplantation auf („frühe PTLD“). Dies trifft für aktuell ca. 50% der Fälle zu. Die mediane Manifestationszeit beträgt 6 Monate nach Transplantation. Diese Lymphome zeigen eine enge EBV-Assoziation, manifestieren sich häufig extranodal, sind poly- oder monomorph und poly- oder monoklonal. Ein zweiter Häufigkeitsgipfel findet sich 5-10 Jahre nach Transplantation im Sinne einer „späten PTLD“ (ca. 50% der Fälle, mediane Manifestationszeit 7,5 Jahre nach Transplantation). Diese Lymphome sind im Gegensatz zu erstgenannten überwiegend EBV-negativ, manifestieren sich häufig auch - oder ausschließlich - nodal, zeigen eine Knochenmarksbeteiligung und sind monomorph und monoklonal [50, 51, 92]. Aus diesen Charakteristika leiten sich direkt klinische Konsequenzen ab. So sind EBV-negative, monomorphe und insbesondere monoklonale Formen der PTLD häufig nicht erreichbar für Therapiestrategien, die auf eine Modulation der Immunbalance zielen. Eine Reduktion der Immunsuppression, eine anti-IL6-Therapie, der Einsatz EBV-spezifischer T-Zellen oder antivirale Therapien (s.u.) sind häufig ineffektiv. Im Gegensatz hierzu können bei „frühen PTLD“, sofern es sich histologisch um sog. „Frühen Läsionen“ handelt, eine zuwartende Strategie und eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie favorisiert werden.

Tabelle 3: Extranodaler Befall bei PTLD [13, 75, 98]

Extranodal	Organ	Häufigkeit
Ca. 70%	Gastrointestinaltrakt	20-25%
	Lunge	15-20%
	Leber	30-50%
	Niere	10-20%
	ZNS	ca.10%
	Transplantat	15-20%
	Haut	Einzelfallberichte [7]

Abbildung 2: Manifestationsformen der PTLD



(a) bis (c) Nodale PTLD-Manifestationen: (a) Paraaortale LK-Manifestationen bei einem 62-jährigen, nierentransplantierten Patient. **(b)** mediastinale Manifestation und **(c)** Splenomegalie bei einer 67-jährigen, lebertransplantierten Patientin.



(d) bis (j) Extranodale PTLD-Manifestationen: (d) Isolierte pulmonale PTLD-Manifestation eines 18-jährigen, nierentransplantierten Patienten. **(e)** intestinaler (gastraler) PTLD-Befall bei einem 38-jährigen Patienten 8 Jahre nach kombinierter Nieren-/Pankreastransplantation, **(f)** cerebraler PTLD-LK-Befall.



(g) Hepatische und **(h)** ossäre PTLD-Manifestationen (MRT (T2-Wichtung)) einer 18-jährigen Patientin nach Nierentransplantation mit polymorpher PTLD. **(j)**: PTLD-Schilddrüsenmanifestation bei einem 74-jährigen Patient nach Nierentransplantation.

1.4. Diagnostik

Die Basis- und Ausbreitungsdiagnostik der PTLD umfasst zusätzlich zu den von anderen Lymphomen bekannten Untersuchungen wie der klinischen Untersuchung, der allgemeinen Labordiagnostik (incl. BSG, LDH, Harnsäure, Blutbild, Differentialblutbild, Serumelektrophorese und Immunfixation), den schnittbildgebenden Verfahren von Hals, Thorax und Abdomen und der histopathologischen Beurteilung einer Knochenmarkstanze sowie einer Probeexzision/Biopsie eines exstirpierten Lymphknotens einige zusätzliche Untersuchungen, die die weitere Therapie bei PTLD maßgeblich beeinflussen (Tabelle 4). Histopathologische Spezialfärbungen und der direkte Nachweis von EBV-DNA in Blut und Liquor dienen dabei dem Nachweis einer möglichen EBV-Assoziation der Erkrankung. Wegen ZNS-Beteiligungen bei bis zu 10% der Patienten sind ferner entsprechende bildgebende Verfahren (cCT, cMRT) und eine Liquorpunktion empfehlenswert. Aufgrund einer ebenfalls häufigen Beteiligung des Gastro-Intestinal-Trakts bei PTLD (in 20-25% der Fälle) ist eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und bei entsprechender Symptomatik auch eine Koloskopie, ggf. mit bioptischer Probenentnahme, regelhaft anzustreben. Schwierigkeiten in der Ausbreitungsdiagnostik macht der Dünndarmbefall durch PTLD-Lymphome. Die CT-Diagnostik und die Darmsonographie sind hier als Alternative zur Panendoskopie hilfreich.

Wichtige, anamnestische bzw. apparativ und/oder laborchemisch zu evaluierende Daten für die Behandlung der PTLD sind Art und Zahl zurückliegender Rejektionskrisen, durchgemachte Infektionen und Komplikationen nach Transplantation sowie die aktuelle Intensität der Immunsuppression, die aktuelle Transplantatfunktion und die aktuelle Leber- und Nierenfunktion nach (möglicherweise langjähriger) Immunsuppression.

Tabelle 4: Spezielle Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik bei PTLD

	Anamnese/Untersuchungen	Diagnostische Aussage
Transplantationsspezifische Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> ● Anamnese: aktuelle Immunsuppression und Anzahl der bisherigen Rejektionsbehandlungen ● Anamnese: Ist es unter Immunsuppression bisher zu infektiösen Komplikationen gekommen? Wenn ja, zu welchen? ● Organfunktion des Transplantats 	Abschätzung des Risikoprofils und der therapeutischen Optionen
Medikamentenspezifische Nebenwirkungen der Immunsuppressiva	<ul style="list-style-type: none"> ● Leberfunktion ● Nierenfunktion ● Hämatotoxizität 	Abschätzung des Risikoprofils und der therapeutischen Optionen
Immunologischer und virologischer Status	<ul style="list-style-type: none"> ● Zellulärer Immunstatus ● Cytomegalievirus (CMV)-Antigen und Antikörper-Nachweis, CMV-PCR im Blut ● quantitative BV-PCR im Blut 	Zahl der CD4-Lymphozyten? Intensität der Immunsuppression?
Spezielle Staging-Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> ● cCT und Liquorpunktion (incl. quantitative EBV-PCR) ● Ösophagogastroduodenoskopie ● Darmsonographie 	ZNS-Befall? Intestinaler Befall?
Gewebeentnahme (PE)	<ul style="list-style-type: none"> ● Immunhistochemie auf LMP-1, EBNA-2, EBER-Transkripte u.a. ● EBV-DNA-Nachweis 	EBV-Assoziation?

1.5. Therapie der PTLD

Diverse Therapieoptionen sind zur Behandlung der PTLD beschrieben, wie konventionelle Lymphomtherapie mit Chirurgie, Strahlen- und Chemotherapie, antivirale Strategien oder immuntherapeutische Ansätze, wie Reduktion der Immunsuppression, Zytokine, monoklonale Antikörper und adoptive T-Zell Therapien. Jedoch hat sich aufgrund der Seltenheit und der Heterogenität der Erkrankung bisher keine allgemein akzeptierte Behandlungsstrategie etablieren können.

1.5.1. Reduktion der Immunsuppression

Die Reduktion der Immunsuppression kann in einzelnen Fällen zum dauerhaften Verschwinden der Lymphoproliferationen führen. Dies gelingt vor allem bei Kindern mit polyklonalen Lymphoproliferationen nach primärer EBV-Infektion [85]. Grundsätzlich sollte daher bei allen Patienten mit PTLD die Immunsuppression reduziert werden, auch wenn ein objektivierbares Ansprechen bei Erwachsenen häufig ausbleibt und das anzustrebende Ausmaß der Reduktion der Immunsuppression letztlich unklar ist. Hierzu ist eine enge Kooperation zwischen Transplantationsmedizinern und behandelnden Hämatologen notwendig und es müssen die nachfolgende Therapiestrategie, die individuelle Patientenanamnese und die Organfunktion in die interdisziplinäre Diskussion mit einbezogen werden. Bisher gibt es keine einheitlichen Empfehlungen zur Reduktion der Immunsuppression.

1.5.2. Chirurgie und Strahlentherapie

Selten kann die Bestrahlung oder die chirurgische Extirpation singulärer Läsionen (in der Regel zusätzlich zur Reduktion der Immunsuppression angewandt) eine ausreichende therapeutische Maßnahme sein [1, 88, 94]. Wenngleich vergleichende Studien fehlen, haben beide Verfahren einen etablierten Stellenwert als konsolidierende Therapieelemente, insbesondere bei lokalisierten Stadien oder bei intensiv vorbehandelten Patienten.

1.5.3. Antivirale Therapie

Eine antivirale Therapie ist ebenfalls eine möglich therapeutische Maßnahme, mit der eine komplette und anhaltende Remission der PTLD erreicht werden kann. Grundsätzlich muss vor dem Einsatz einer antiviralen, medikamentösen Behandlung jedoch die EBV-Assoziation durch den Pathologen nachgewiesen worden sein. Eine erhöhte EBV-Viruslast im peripheren Blut ist nicht beweisend für eine EBV-Assoziation [67]. Empfehlenswerte Virustatika sind Foscarnet oder Cidofovir, da latent EBV-infizierte B-Lymphozyten, wie sie bei der PTLD vorliegen, keine virale Thymidinkinase exprimieren. Gancyclovir ist erst nach Induktion der viralen Thyidinkinase durch z.B. Arginin-Butyrat wirksam [60, 68]. Es existieren bisher keine verlässlichen Studiendaten zu Ansprechraten und Remissionsdauer nach antiviraler Therapie.

1.5.4. Immuntherapeutische Ansätze inklusive adoptivem Immuntransfer

Frühere immuntherapeutische Ansätze mit Interferon- α werden wegen des hohen Risikos der akuten Transplantatabstoßung, hoher Toxizität und nicht nachgewiesener Wirksamkeit nicht mehr empfohlen. Der erstmalige Einsatz von Interleukin 6 in einer Beobachtungsstudie mit 12 Patienten mit PTLD bewirkte bei 5 von 12 Patienten komplette und bei 3 von 12 Patienten partielle Remissionen, war jedoch auf Patienten mit polymorpher PTLD beschränkt [39]. Bisher wurden diese Ergebnisse nicht von anderen Arbeitsgruppen bestätigt.

Die Datenlage zur adoptiven Immuntherapie mit virusspezifischen T-Lymphozyten ist ebenfalls noch sehr begrenzt. Dieser Therapieansatz versucht die durch die Immunsuppression reduzierte EBV-spezifische Viruskontrolle durch Infusion spezifischer zytotoxischer T-Zellen (CTL) wieder herzustellen (adoptiver Immuntransfer). Eine erste prospektive „Therapiestudie“ setzte autologe EBV-spezifische CTL als konsolidierendes Therapieelement nach vorangegangener Immuno-Chemotherapie und nach chirurgischer Resektion ein. Insgesamt wurden 5 pädiatrische Patienten nach Nierentransplantation im Rahmen dieser Studie behandelt. Alle Patienten erreichten eine stabile komplette Remission. Die Nachbeobachtungszeit betrug 31 Monate [22]. EBV-spezifische zytotoxische T-Lymphozyten haben somit aktuell einen möglichen Stellenwert in der Prophylaxe der PTLD und in der Behandlung der minimalen Resterkrankung. Limitierend sind die fehlende rasche Verfügbarkeit sowie der hohe technische Aufwand.

1.5.5. Monoklonale Antikörper

Zur Therapie der PTLD wurden frühzeitig monoklonale Antikörper gegen B-Zell Antigene eingesetzt. Monoklonale B-Zell-Antikörper stellen das derzeit am besten evaluierte Therapiekonzept der Erkrankung dar [17, 52, 69, 87]. In einer ersten multizentrischen Phase II Therapiestudie der deutschen PTLD Studiengruppe zur Rituximab-Monotherapie konnte bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 24.2 Monaten eine Rate von 52% Komplettremissionen erreicht werden (9 von 17 Patienten). Das mittlere ereignisfreie Überleben nach Erreichen einer kompletten Remission betrug 17.8 Monate [69].

In einer zeitgleich durchgeführten französischen multizentrischen Phase II Studie zur Rituximab-Monotherapie (43 Patienten) wurde eine Ansprechrate von 44.2% bzw. eine Komplettremissionsrate von 27.9% gefunden. Ein Jahr nach Therapie war der Therapieerfolg bei insgesamt noch 68% der Patienten erhalten und insgesamt 56 % der Patienten waren noch am Leben.

Die Rituximab-Monotherapie wurde in beiden Studien hervorragend vertragen und trotz der im Gegensatz zu normalen Individuen stark verlängert-anhaltenden B-Zell Depletion von > 24 Monaten war die Rate an infektiösen Komplikationen nicht gesteigert [36].

1.5.5. Chemotherapie

Aufgrund der häufigen Ineffektivität von immunmodulatorischen und antiviralen Strategien bei Patienten mit aggressiven, monomorphen PTLD Subtypen im fortgeschrittenen Stadium stellt die zytostatische Therapie die am häufigsten eingesetzte Behandlungsform der PTLD dar. Jedoch ist die im Vergleich zu üblichen NHL wesentlich ausgeprägtere chemotherapieassoziierte Toxizität, insbesondere die Hämatotoxizität mit infektiösen Komplikationen, ein relevantes Problem. Eine Niereninsuffizienz und/oder eine latente oder manifeste Knochenmarkinsuffizienz verursacht durch die Nebenwirkungen der oft langjährigen immunsuppressiven Therapie liegen bei einem großen Teil der Organtransplantierten vor. Hierdurch wird die Pharmakokinetik und Toxizität der zytostatischen Medikamente so erheblich verändert, dass besondere Vorsicht angebracht ist. Hinzu kommt die reduzierte Immunkompetenz dieser Patienten gegen bakterielle und virale Erreger. Die Studienlage zu

chemotheapeutischen Ansätzen in der Therapie der PTLD ist dennoch sehr begrenzt. Es werden überwiegend CHOP-basierte Schemata eingesetzt.

Ziel der durchgeführten und hier zusammenfassend dargestellten Projekte war es, Indikationen und Ergebnisse chemotherapeutischer Optionen in der Behandlung der PTLD zu untersuchen und neue Therapiestrategien mit akzeptabler Toxizität und verbesserten Heilungsraten zu entwickeln.