

3. Projekte

3.1. Chemotherapeutische Optionen in der Erstlinientherapie: Retrospektive Studie zur Erstlinientherapie der PTLD mit CHOP

Die bisher publizierten Erfahrungen zur chemotherapeutischen Behandlung der PTLD sind sehr begrenzt. Die publizierten Fallserien umfassen in der Regel nur wenige Patienten, zum Teil wurden innerhalb einer Studie unterschiedliche Chemotherapeutika appliziert und 5 der 10 bisher publizierten Studien beziehen sich auf ein pädiatrisches Kollektiv, welches im Vergleich zur PTLD der Erwachsenen ein anderes Spektrum von PTLD Subtypen mit einem Überwiegen von „Frühen Läsionen“ und polymorphen PTLD aufweist [2, 9, 41, 43] (bei der Mehrzahl der erwachsenen Patienten liegt eine monomorphe PTLD vor [17, 69, 92]). Die Daten, die in der chemotherapeutischen Behandlung der PTLD in einem pädiatrischen Kollektiv erhoben werden, sind daher bezüglich der Ansprechraten und der erzielten Remissionsdauern nicht auf ein Kollektiv erwachsener Patienten übertragbar. Übertragbar ist jedoch die therapieassoziierte Toxizität, die unter den verwendeten Chemotherapieregimen beobachtet wurde, und die bei den Kindern mit PTLD ebenso wie bei Erwachsenen deutlich über das Maß dessen hinausgeht, welches bei nicht transplantierten Patienten beschrieben worden ist.

Das in der Erstlinienbehandlung der PTLD am meisten eingesetzte Chemotherapieregime ist das CHOP Schema (Cyclophosphamid 750mg/m², Tag 1, Adriamycin 50mg/m², Tag 1, Vincristin 1.4 mg/m², Tag 1 und Prednisolon 100mg Tag 1-5, Wiederholung alle 3 Wochen). Die unten stehenden Tabellen 5 und 6 fassen die bisher publizierten Daten zur chemotherapeutischen Erstlinienbehandlung der PTLD zusammen. Ziel der nachfolgenden retrospektiven Untersuchung ist die Evaluation von Effektivität und Toxizität des CHOP-21 Schemas in einem homogen, bisher nicht vorbehandelten Kollektiv erwachsener Organtransplantierter mit PTLD, die nicht oder nicht ausreichend auf eine vorangegangene Reduktion der Immunsuppression angesprochen hatten.

Tabelle 5: Publierte Studien zur CHOP-basierten Erstlinienchemotherapie der PTLD – Erwachsene					
	n	Chemotherapie	Therapie-ansprechen	medianes Gesamt-überleben	therapieassoziierte Mortalität
Garrett et al.[31]	4	CHOP	4 CR	23 Monate**	Sepsis: 1 /4 Leberversagen: 1/4
Mamzer-Bruneel et al.[59]	10	CHOP	6 CR, 3 PR	27 Monate	Sepsis: 5/10
Norin et al. [66]	7*	CHOP	5 CR	90 Monate**	Sepsis: 2/7 Leberversagen: 1/7
Elstrom et al. [27]	23	CHOP (10 Patienten) +/- Radiatio R-CHOP (9 Patienten) +/- Radiatio andere Chemotherapie (4 Patienten) +/- Radiatio	13 CR, 4 PR		Akute Kardiotox.: 1/23 Abstoßung: 1/23 Infektionen: 4/23
Buell et al. [10]	90	CHOP (keine Angaben zu vorhergehenden oder nachfolgenden Therapien)	keine Angaben	1, 3, 5-Jahres Gesamtüberleben: 57%, 36%, 24%	keine Angaben
Abkürzungen: n = Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten; * = Patientenzahl auf diejenigen Patienten begrenzt, die CHOP erhalten hatten. Gesamtpatientenzahl der Studie: 12. Insgesamt 2 unter 18 Jahren. 1 Patient erhielt eine Erstlinientherapie mit Pacitaxel. 1 Patient erhielt eine Therapiesequenz aus VCAOP-B, CHOP-14 und 4 Zyklen Rituximab. Ein Patient erhielt eine Therapiesequenz aus CHOP-21 und 2 Chemotherapiezyklen entsprechend der NHL-BFM90-Studie, Arm A; ** = errechnet; CHOP = Cyclophosphamid 750mg/m ² , Adriamycin 50mg/m ² , Vincristin 1.4 mg/m ² und Prednisolon 100mg Tag 1-5, Wiederholung alle 3 Wochen; R-CHOP = Rituximab (375 mg/m ²) + CHOP; CR = komplette Remission; PR = partielle Remission					

Tabelle 6: Publierte Studien zur CHOP-basierten Erstlinienchemotherapie der PTLD – Kinder					
	n	Chemotherapie	Therapie-ansprechen	Gesamtüberleben	therapieassoziierte Mortalität
Smets et al. [82]	2	CHOP	2 CR	4+,19+ Monate	Keine
Gross et al. [37]	36	CTX und Prednison*	27 CR, 3 PR	73% nach 2 Jahren	Sepsis : 1/36 Lungenblutung: 1/36
Lee et al. [53]	5	CHOP-MTX, VP16, AraC	5 CR	60% nach 12 Monaten	Abstoßung: 1/5 Sepsis : 1/5
Suryanarayan et al. [86]	6	CHOP-ähnlich+ Erhaltung mit ARA-C, Methotrexat, Prednison, 6-Mercaptopurin, Adraiamycin**	6 CR		Sepsis: 1/6
Orjuela et al. [70]	6	R-CP***	5 CR 1 PR		Keine
Abkürzungen: n = Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten; CHOP = Cyclophosphamid 750mg/m ² , Adriamycin 50mg/m ² , Vincristin 1.4 mg/m ² und Prednisolon 100mg Tag 1-5, Wiederholung alle 3 Wochen; * CP = Cyclophosphamid 600 mg/m ² , Prednison 2mg/kgKG Tag 1-5, ** Induktion: Vincristin (1.5 mg/m ² , Tag 1, 8, 15, 22), Cyclophosphamid (750mg/m ² , Tag 1, 22), Adriamycin (50 mg/m ² , Tag 1, 22), Prednisolon (40 mg/m ² , Tag 1-9), Methotrexat (12 mg intrathekal), Erhaltung: 15 Zyklen in 3-Wochen Intervallen (5 Zyklen A alternierend mit 5 Zyklen B, dann 3 Zyklen A alternierend mit 2 Zyklen B) - A: Methotrexat 1000 mg/m ² /24h, Cytarabin 3380 mg/m ² /48h, Methotrexate intrathekal (12 mg Tag 1,3,5) – B: Vincristine (1.5 mg/m ²), Adriamycin (30 mg/m ²), 6-Mercaptopurin (225 mg/m ² , für 5 Tage), Prednison (120 mg/m ² für 5 Tage) – C: Zyklus B Komponenten plus Methotrexat 60 mg/m ² falls Adriamycin-Maximaldosis oder Kardiotoxizität erreicht; *** R-CP = Rituximab (375 mg/m ²) + CP; MTX = Methotrexat; VP16 = Etoposid; CR = komplette Remission; PR = partielle Remission					

3.1.1. Patienten und Methoden

In den PTLD-Datenbanken des Hôpital Pitié-Salpêtrière in Paris und der Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin wurden alle Patienten mit PTLD, die zwischen 1992 und 2001 in der Erstlinienbehandlung mit einem dreiwöchentlichen CHOP Regime behandelt wurden, identifiziert und für die retrospektive Auswertung bezüglich der Effizienz und Toxizität dieser Therapie evaluiert. Alle Patienten sollten zuvor eine Reduktion der Immunsuppression erhalten, hiervon aber nicht profitiert haben. Ausschlusskriterien der Studien waren eine zu CHOP-21 zeitgleiche oder intermittierende Therapie mit Virustatika, Strahlentherapie, Chirurgie, monoklonalen Antikörpern oder Immunmodulatoren. Patienten, die auf eine Therapie mit CHOP nicht angesprochen hatten oder nachfolgend rezidiert waren, konnten eine weitere Therapielinie erhalten haben, sofern das Therapieergebnis auf die initiale Therapie dokumentiert war. Für alle Patienten mussten ausreichend Verlaufsbeobachtungen zur Verfügung stehen.

Von allen Patienten, die diesen Kriterien entsprachen, wurden neben demographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Transplantat, Zeitpunkt der Transplantation und Zeitpunkt der Diagnosestellung der PTLD die Daten zur Tumorcharakterisierung wie die histopathologische Tumorklassifikation, eine eventuell vorhandene EBV-Assoziation der PTLD, das Stadium der Tumorausbreitung entsprechend der Ann-Arbor-Klassifikation für Lymphome, die Lactat-Dehydrogenase-Aktivität (LDH) im Serum und der Performance-Status zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst.

Das Ansprechen auf die Therapie mit CHOP-21 wurde bestimmt entsprechend den Ergebnissen der schnittbildgebenden Verfahren (Computertomographie oder Magnet-Resonanz-Tomographie) von Hals, Thorax und Abdomen im Verlauf und ≥ 4 Wochen nach Therapieabschluss. Bei einer initialen Knochenmarkbeteiligung wurden die im Rahmen des Restaging erhobenen Befunde einer erneuten Knochenmarksbiopsie zusätzlich mit herangezogen. Das Ansprechen wurde klassifiziert als komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD) oder progrediente Erkrankung (PD) entsprechend den „International Workshop“ Kriterien [16]. Die Gesamtansprechrate wurde als Summe von CR und PR definiert.

Gesamtüberleben (overall survival, OS), progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS), ereignisfreies Überleben (event free survival, EFS) und krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS) wurden mit der nicht-parametrischen Kaplan-Meier Methode berechnet. OS wurde gemessen von Therapieeinleitung bis zum Tod des Patienten, progressionsfreies Überleben von der Therapieeinleitung bis zum PTLD-Progress, PTLD-Rezidiv oder Tod des Patienten durch PTLD. Das

ereignisfreie Überleben umfasst im Gegensatz zum progressionsfreien Überleben ferner die Endpunkte Therapieumstellung und Tod gleich welcher Ursache. Das krankheitsfreie Überleben wurde gemessen von der Dokumentation einer kompletten Remission ≥ 4 Wochen nach Abschluß der Chemotherapie bis zum PTLD-Rezidiv.

Für alle erfassten Patienten mussten Angaben zur wahrscheinlichen Todesursache anhand der dokumentierten klinischen Einschätzung der behandelnden Ärzte oder aufgrund eines Obduktionsbefundes zur Verfügung stehen. Die Todesursachen wurden dabei in die Kategorien Tod durch Lymphomprogress, Tod durch Infektion oder Tod durch andere Ursache unterteilt.

3.1.2. Ergebnisse: Charakterisierung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden in den Datenbanken des Hôpital Pitié-Salpêtrière in Paris and der Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin 26 Patienten identifiziert, auf die o.g. Ein- und Ausschlusskriterien zutrafen und bei denen zwischen November 1992 und Februar 2001 eine PTLD diagnostiziert worden war. Alle Patienten hatten eine Chemotherapie nach dem CHOP-21 Schema (Cyclophosphamid 750mg/m² Tag 1, Adriamycin 50mg/m² Tag 1, Vincristin 1.4 mg/m² Tag 1 und Prednisolon 100mg Tag 1-5, Wdh. Tag 21) als Erstlinientherapie ohne weitere Begleit- und ohne nachfolgende Konsolidierungstherapien erhalten. Alle Patienten hatte zusätzlich zur Chemotherapie Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (GCSF) entsprechend der individuellen ärztlichen Einschätzung erhalten. Bei allen Patienten war unmittelbar nach Diagnosestellung der PTLD die Immunsuppression reduziert worden. Keiner der in die Auswertung einbezogenen Patienten hatte hierauf angesprochen. Die Nachbeobachtung der Patienten erstreckt sich bis März 2006 und betrug im Median 8.8 Jahre.

Von den 26 eingeschlossenen Patienten waren 10 Patienten Herz-, 9 Nieren-, 4 Leber- und 3 Patienten Lungen-transplantiert worden. Bei insgesamt 32% der Patienten bestand eine frühe PTLD mit einer medianen Zeit bis zur Manifestation von 8.1 Monaten nach der Transplantation. Bei 68% der Patienten wurde die Erkrankung median 5.5 Jahre nach der Transplantation diagnostiziert (späte PTLD). In der weit überwiegenden Mehrzahl handelte es sich um eine monomorphe B-Zell-PTLD (77%). In 38% der Fälle lag eine EBV-Assoziation vor. Bei 76% der Patienten war die Erkrankung fortgeschritten (Stadium III/IV). Die Mehrzahl dieser Patienten befand sich bei Diagnosestellung und Therapieeinleitung in einem akzeptablen Allgemeinzustand (53% ECOG <2).

Tabelle 7: Patientencharakteristika - Erstlinientherapie mit CHOP-21

N	26
Alter Median (Spannweite)	46.5 (22-68) Jahre
Geschlecht	
Männlich	18 (69%)
Weiblich	8 (31%)
Transplantatorgan	
Herz	10 (38%)
Niere	9 (35%)
Leber	4 (15%)
Lunge	3 (12%)
Zeit zwischen Transplantation und Diagnose der PTLD Median (Spannweite)	31.8 (5.4 - 328.9) Monate
< 1 Jahr Median (Spannweite)	8.1 (5.4 - 10.2) Monate
> 1 Jahr Median (Spannweite)	66.2 (20.6 - 328.9) Monate
Histologie	
Polymorphe PTLD	4 (15%)
Monomorphe PTLD	22 (85%)
B-Zell PTLD	22 (85%)
T-Zell PTLD	4 (15%)
EBV-Assoziation	
Ja	10 (38%)
Nein	14 (54%)
Nicht untersucht	2 (8%)
Stadium der Erkrankung	
I	1 (4%)
II	5 (19%)
III	4 (15%)
IV	15 (58%)
Nicht bekannt	1 (4%)
Allgemeinzustand (ECOG)	
< 2	14 (53%)
≥ 2	8 (31%)
Nicht bekannt	4 (15%)
LDH	
Normal	10 (38%)
Erhöht	15 (58%)
Nicht bekannt	1 (4%)

Abkürzungen: EBV = Eppstein-Barr Virus; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Lactatdehydrogenase-Aktivität; PTLD = posttransplant lymphoproliferative disorder

3.1.3. Ergebnisse: Ansprechen und Überleben

13 von 26 Patienten (50%) erreichten nach einer Therapie mit CHOP-21 eine komplette Remission (CR), weitere 4 Patienten (15%) erreichten eine partielle Remission (PR). Die Gesamtansprechrate nach CHOP beträgt somit 65%. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8.8 Jahren sind aktuell noch 5 Patienten in anhaltender Remission, insgesamt sind noch 7 Patienten am Leben. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 3.5 Jahre mit einem Anteil von 43% progressionsfreien Patienten nach 5 Jahren (32% nach 10 Jahren).

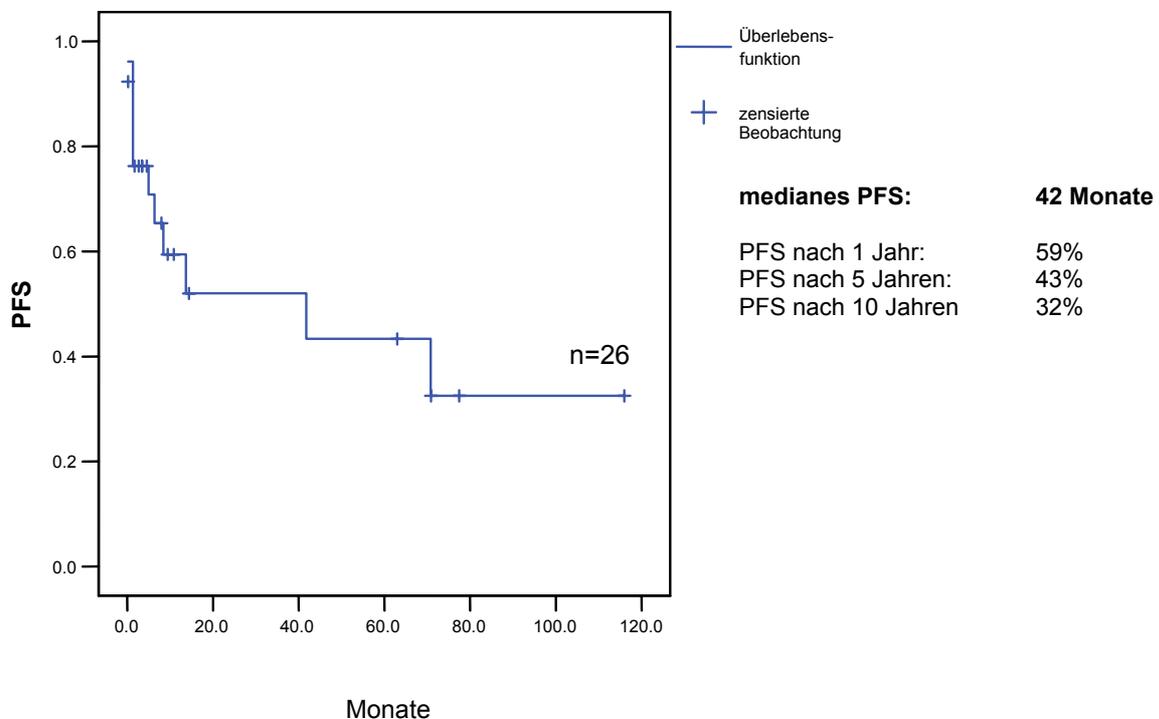


Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Erstlinienbehandlung mit CHOP-21

Wird mit der Erstlinienbehandlung mit CHOP-21 eine Vollremission verfehlt (was bei 50% der Patienten der Fall war), ist dies mit einem sehr kurzen Gesamtüberleben von 7.5 Monaten verbunden. Nach einem Jahr sind über 75% dieser Patienten verstorben, nach 2 Jahren über 90%. Das mediane Überleben der Patienten, die eine Vollremission nach CHOP-21 erreicht hatten, betrug hingegen mehr als 100 Monate und etwa 40% dieser Patienten zeigen ein Langzeitüberleben > 10 Jahre. Das

Erreichen einer Vollremission nach der Erstlinientherapie mit CHOP-21 ist hochsignifikant mit einem Überlebensvorteil verbunden.

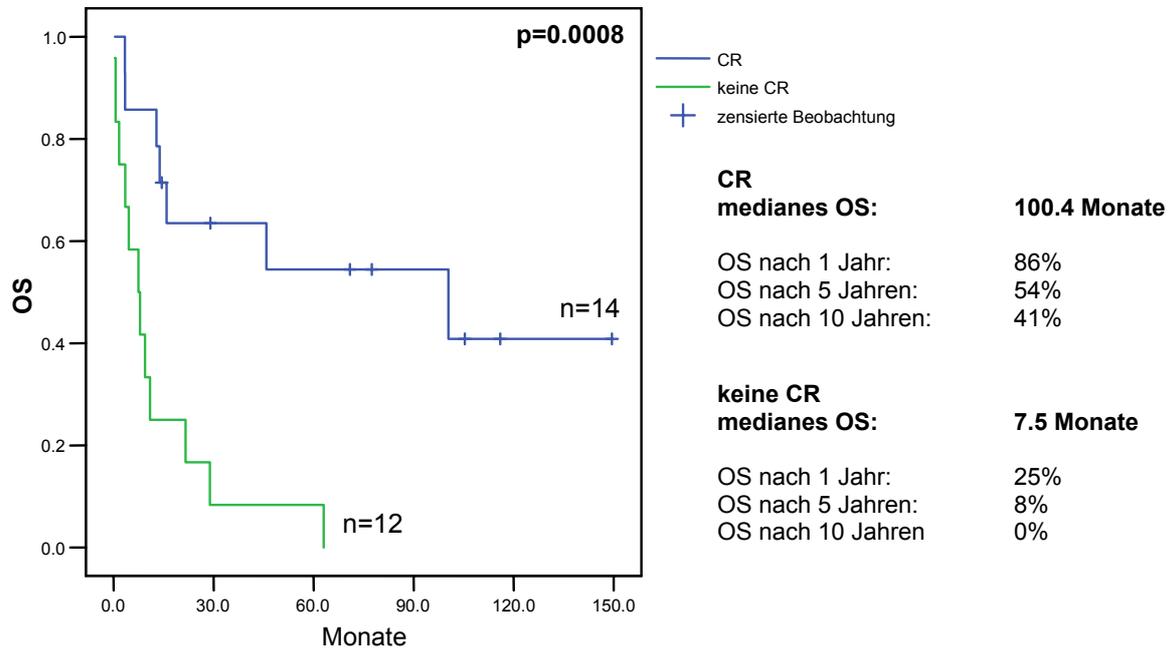


Abbildung 4: Gesamtüberleben (OS) nach Erstlinienbehandlung mit CHOP-21: CR versus keine CR

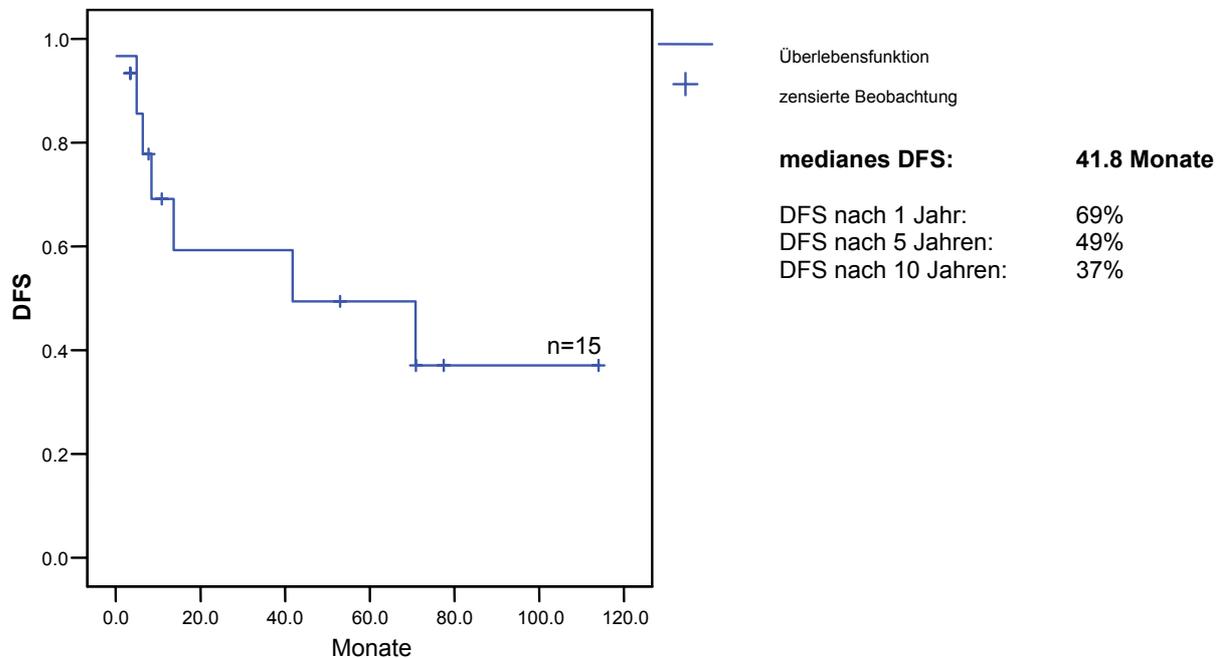


Abbildung 5: Erkrankungsfreies Überleben (DFS) nach Erstlinienbehandlung mit CHOP-21

3.1.4. Ergebnisse: Analyse der Todesursachen

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben lassen erkennen, dass ein Großteil der Patienten in der Erstlinientherapie mit CHOP-21 bereits in den ersten Monaten nach Diagnosestellung verstirbt (Abbildung 6, s.u.). Von den insgesamt 12 in den ersten 12 Monaten verstorbenen Patienten verstarben 4 Patienten an einem Lymphomprogress. 7 Patienten verstarben an den Folgen einer Infektion, ein Patient an toxischem Leberversagen. Die CHOP-assoziierte Mortalität beträgt somit 31%. Die im weiteren Verlauf verstorbenen Patienten erlitten ein Rezidiv der PTLD (5 Patienten) oder einer akuten therapieassoziierten Komplikation einer notwendig gewordenen Zweitlinientherapie (2 Patienten). Zwei Patienten verstarben aus anderen Gründen. Einer an den Folgen eines subduralen Hämatoms, ein zweiter an einer akuten Leukämie (AML M6).

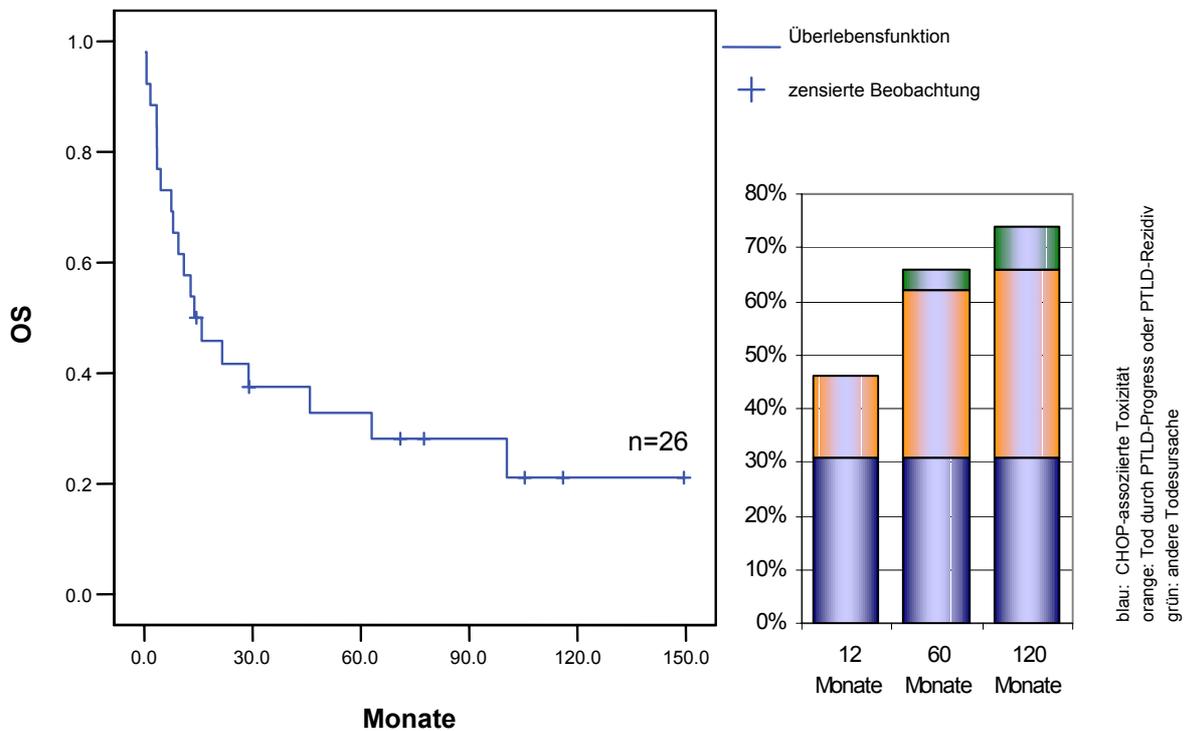


Abbildung 6: Gesamtüberleben (OS) nach Erstlinienbehandlung mit CHOP-21

Medianes OS: 13.9 Monate, OS nach 1 Jahr: 58%, OS nach 5 Jahren: 30%, OS nach 10 Jahren: 19%. rechts: Untersuchung der Todesursachen nach 1, 5 und 10 Jahren. CHOP-assoziierte Toxizität 31%, Tod durch PTLD-Progress: 15% nach 1 Jahr, 31% nach 5 Jahren, 38% nach 10 Jahren.

3.1.5. Diskussion

Ein zentrales Ergebnis dieser Untersuchung ist, dass die PTLD grundsätzlich chemosensibel ist und ein Anteil von 20-30% der Patienten mit PTLD mit einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie wie CHOP Langzeitüberleben erreichen. Das progressionsfreie Überleben 5 Jahre nach Erstlinientherapie mit CHOP-21 beträgt etwa 40%, nach 10 Jahren etwa 30%. Allerdings ist dieses Ansprechen mit einer gravierenden Toxizität der CHOP-21-Chemotherapie bei Patienten mit PTLD verbunden und es versterben etwa 30% der Patienten innerhalb des 1. Jahres nach Diagnosestellung an direkten oder indirekten behandlungsbedingten Komplikationen. Führendes Problem ist die Hämatotoxizität mit nachfolgenden infektiösen Komplikationen bei per se reduzierter Immunkompetenz gegen bakterielle und virale Erreger. Ursächlich für die gesteigerte Hämatotoxizität von CHOP-21 ist vermutlich die bei Organtransplantierten häufig vorliegende Niereninsuffizienz sowie eine latente oder manifeste Knochenmarkinsuffizienz verursacht durch die Nebenwirkungen der oft langjährigen immunsuppressiven Medikation. Zukünftige Studien müssen versuchen, die Problematik zwischen Ansprechen der Erkrankung auf die angewandte Therapie einerseits und der assoziierten Toxizität andererseits zu lösen. Da das Erreichen einer Vollremission nach CHOP-21 Erstlinientherapie ein wichtiger Prädiktor für Langzeitüberleben ist, kann dies Ziel vermutlich jedoch nicht durch eine Dosisreduktion der Chemotherapeutika erreicht werden.

Der Anteil früher Rezidive und progredienter Lymphome an den Todesursachen 1 Jahr nach Erstdiagnose liegt mit 15% relativ niedrig. CHOP-21 ist somit eine hocheffektive Therapie in der Behandlung der PTLD. Die Analyse der Todesursachen 5 und 10 Jahre nach Erstdiagnose zeigt dann aber einen gewissen Anteil an späten PTLD-Rezidiven (16%), was die Frage nach dem Stellenwert einer möglichen Erhaltung- oder Konsolidierungstherapie in der Behandlung der PTLD aufwirft. Grundsätzliche Optionen einer Erhaltungstherapie wären z.B. die wiederholte Gabe von Rituximab bei CD20-positiver B-Zell-PTLD oder aber immunmodulatorische Therapieansätze wie die adoptive Immuntherapie mit virusspezifischen T-Lymphozyten. Während bisher keinerlei Daten zur Erhaltungstherapie mit Rituximab bei PTLD vorliegen, wurden EBV-spezifische cytotoxische T-Lymphozyten (CTL) bereits zur Prophylaxe der PTLD in allogenen Knochenmarktransplantierten Patienten getestet und die Ergebnisse zeigen, dass die Infusion EBV-spezifischer CTLs zwar eine aufwendige aber sichere und wirksame Methode ist, um die Immunität gegen EBV wiederherzustellen [42, 79]. Da die Zielantigene der EBV-spezifischen Lymphozyten sowohl lytische als auch latente Virusantigene umfassen, wird neben einer Kontrolle infizierter B-Zellen im Latenzstadium auch eine

Kontrolle der lytischen EBV-Infektion wie bei der chronisch aktiven EBV-Infektion (CAEBV) erreicht. Die infundierten EBV-spezifischen T-Lymphozyten erlauben somit auch die Kontrolle der aktiven Infektion [4, 80]. Adoptiver Immuntransfer (zur Prophylaxe der PTLD) nach solider Organtransplantation wurde erstmals von Comoli und Mitarbeitern in Italien durchgeführt. Es wurden organtransplantierte Patienten mit einer Viruslast von über 1000 Kopien pro 10⁵ PBMCs mit autologen EBV-spezifischen CTLs behandelt. In der Gruppe der therapierten Patienten entwickelte bei einer Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten kein Patient eine PTLD [21]. Der erste Einsatz autologer EBV-spezifischer CTL als Erhaltungstherapie nach vorangegangener Immuno-/Chemotherapie wurde von Comoli und Mitarbeitern 2005 bei 3 Patienten beschrieben. Bei einer Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten kam es bei keinem der Patienten zu einem Rezidiv [22]. Aufgrund eines medianen progressionsfreien Überlebens nach Erstlinienchemotherapie der PTLD von 42 Monaten (Abbildung 3) ist diese Beobachtung jedoch nur von begrenzter Aussagekraft.

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

Die Rationale diese Studie durchzuführen war es zwei hochaktive Behandlungsoptionen in der Erstlinientherapie bei Patienten mit PTLD nach solider Organtransplantation zu verbinden. Der Einsatz des monoklonalen CD20-Antikörpers Rituximab stellt einen effektiven Behandlungsansatz in der Behandlung der PTLD dar [17, 69], der therapeutische Effekt scheint in einigen Patienten jedoch nur von limitierter Dauer zu sein und das mediane progressionsfreie Überleben nach Erstlinientherapie mit Rituximab beträgt etwa 6 Monate [18]. Der spezielle Vorteil dieses therapeutischen Ansatzes ist die geringe Inzidenz von Nebenwirkungen 3° oder 4° [17, 69]. Da bei Diagnosestellung der PTLD ein erheblicher Teil der Patienten aufgrund einer fortgeschrittenen Erkrankung, Organfunktionseinschränkungen oder toxischer Nebenwirkungen der Immunsuppressiva nicht in einem Zustand ist, der eine sichere und „voll-dosierte“ zytotoxische Therapie erlaubt, ist der Beginn mit einer CD20-Antikörper besonders attraktiv. Nach der Vorphasenbehandlung mit Rituximab wird eine geringere Chemotherapie-assoziierte Toxizität unter CHOP erwartet, da sich durch die Therapie mit Rituximab die Tumorlast verringert und der Allgemeinzustand des Patienten verbessert. Außerdem soll durch die reduzierte Anzahl von 4 Chemotherapiezyklen die Toxizität der Chemotherapie weiter reduziert werden, wobei der Synergismus zwischen den Therapieblöcken den Langzeiteffekt auf das Gesamtüberleben aufrechterhalten soll. Ferner wird erhofft, dass durch eine prophylaktische Antibiose, Pcp-Prophylaxe und die obligate Gabe von GCSF die Rate an infektiösen Komplikationen unter CHOP gesenkt werden kann.

3.2.1. Patienten und Methoden

Das primäre Ziel der Studie ist die Evaluation der Remissionsinduktion durch eine sequentielle Therapie mit Rituximab und CHOP-21. Hierzu werden die Ansprechraten (komplette und partielle Remissionen) und die Remissionsdauer bestimmt. Sekundäre Ziele sind die Bestimmung der Verträglichkeit der sequentiellen Therapie, insbesondere die Ermittlung der Inzidenz infektiöser Komplikationen unter Therapie und die Bestimmung des Gesamtüberlebens nach Durchlaufen des Therapieprotokolls. Die Studie ist als offene, multizentrische Phase II Studie angelegt. Das Rekrutierungsziel beträgt 100 Patienten. Es können alle Patienten mit gesicherter, morphologisch

parametrierbarer, CD20-positiver B-Zell PTLD nach solider Organtransplantation und Versagen eines vorangegangenen Therapieversuches durch eine Reduktion der Immunsuppression eingeschlossen werden. Die Einschluß- und Ausschlußkriterien, sowie die individuellen Abbruchkriterien der als PTLD-1 bezeichneten Studie sind im Anhang der Arbeit aufgeführt (Kap. 7.1).

Die Behandlung mit Rituximab als Einzelsubstanz erfolgt in einer Standarddosierung von 375 mg/m² i.v. einmal pro Woche an den Tagen 1,8,15 und 22. Die Chemotherapie nach dem CHOP Schema (750 mg/m² Cyclophosphamid i.v. Tag1, 50 mg/m² Adriamycin i.v. Tag 1, 1.4 mg/m² Vincristin i.v. Tag 1 und 50 mg/m² Prednison p.o. Tag 1-5) erfolgt an den Tagen 50, 72, 94 und 116. Im Fall einer Krankheitsprogression unter Therapie mit Rituximab oder innerhalb des 4-Wochen-Intervalls zwischen Rituximab und Chemotherapie erfolgt die Chemotherapie sofort.

Unter der Chemotherapie mit CHOP wird eine prophylaktische Antibiose mit 2x500 mg Ciprofloxacin täglich und eine PcP-Prophylaxe mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim (800/160 mg jeden 2. Tag) empfohlen. Der Einsatz von GCSF nach der Chemotherapie ist obligat. Es werden eine Einzeldosis von 6mg Pegfilgrastrim s.c. an Tag 3 der Chemotherapie oder eine Dosis von 5µg/kgKG Filgrastrim ab Tag 3 der Chemotherapie bis zur Regeneration des Blutbildes vorgeschrieben.

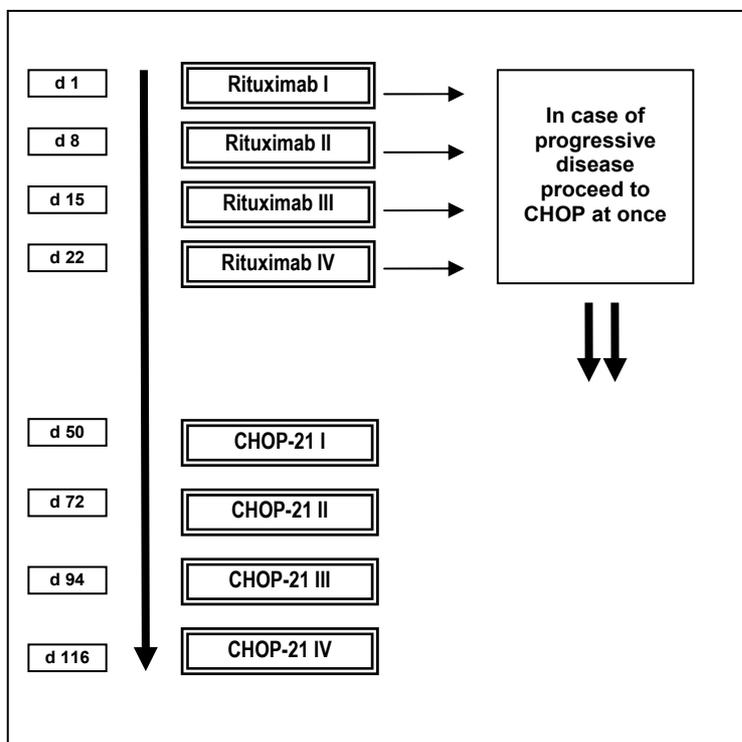


Abbildung 7: Behandlungsplan der PTLD-1 Studie

3.2.2. Teilnehmende Zentren und Stand der Patientenrekrutierung

An der PTLD-1 Studie nehmen Zentren in Deutschland, Frankreich, Schweden und Australien teil. Die Koordination der Studie erfolgt in Berlin. In Deutschland konnten seit Januar 2003 39 Patienten eingeschlossen werden. Die Gesamtrekrutierung beläuft sich zum 1. August 2006 auf 59 Patienten. Insgesamt 21 der 39 in Deutschland rekrutierten Patienten sind am Campus Virchow-Klinikum der Charité behandelt worden. Die anderen 18 Patienten sind in insgesamt 11 weiteren Zentren diagnostiziert und behandelt worden.

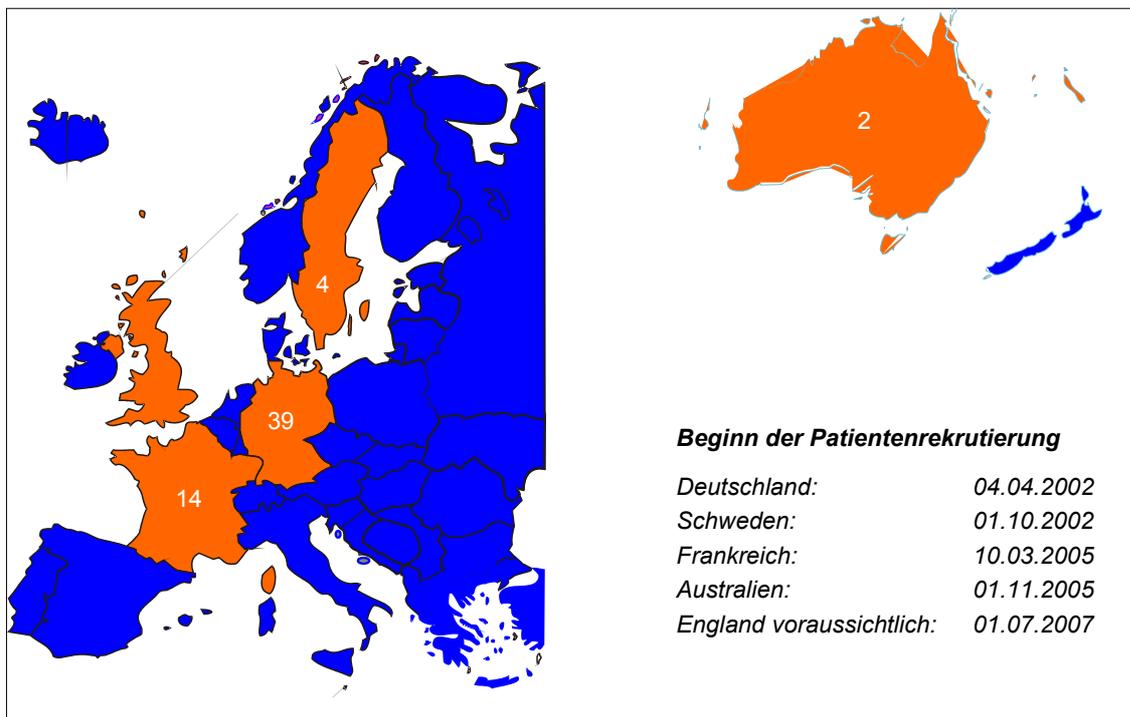


Abbildung 8: Stand der Patientenrekrutierung der PTLD-1 Studie im August 2006

3.2.3. Erste Zwischenauswertung der PTLD-1 Studie

3.2.3.1. Ergebnisse: Charakterisierung des Patientenkollektivs

Entsprechend des Studienprotokolls war eine erste Sicherheitsauswertung nach Rekrutierung von 25 Patienten vorgesehen. Dies war im August 2005 der Fall. Zu diesem Zeitpunkt waren 29 Patienten in die PTLD-1 Studie eingeschlossen worden von denen 24 bezüglich des primären Endpunktes Therapieansprechen und 25 in Bezug auf den sekundären Endpunkt therapieassoziierte Toxizität auswertbar waren. Das mediane Alter betrug 55 Jahren mit einer Spannweite von 16 bis 80 Jahren. Die mediane Zeit von der Transplantation bis zur Diagnose der PTLD betrug 6 Monate für Patienten mit früher PTLD (46%) und 90 Monate für Patienten mit später PTLD (54%, Abbildung 9).

Der EBV-Status war für insgesamt 22 Patienten verfügbar mit 10 Fällen EBV-assoziiierter PTLD (46%) und 12 Fällen nicht EBV-assoziiierter PTLD (54%). Patienten mit früher PTLD waren in der Regel EBV-assoziiert (9 von 10 Patienten), Patienten mit später PTLD waren hingegen in der Regel nicht EBV-assoziiert (11 von 12 Patienten). Die Übereinstimmung von EBV-Assoziation und früher bzw. später Manifestation erwies sich als hoch signifikant ($p=0.001$).

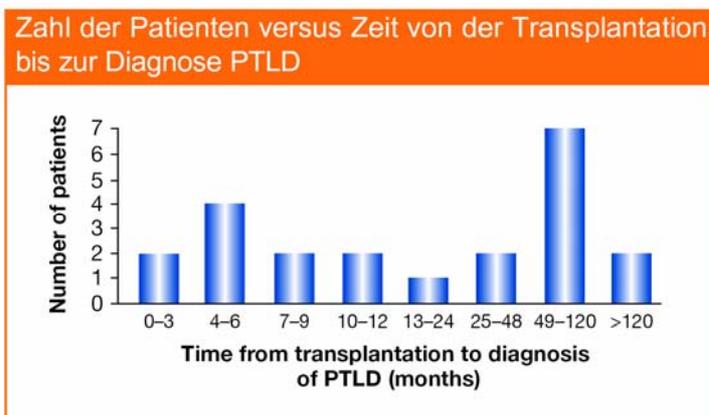


Abbildung 9: Patientencharakteristik frühe PTLD versus späte PTLD

Manifestationszeitpunkt der PTLD bei 22/29 konsekutiv in die PTLD-1 Studie eingeschlossenen Patienten mit Informationen zur EBV-Assoziation der Erkrankung. 9/10 Patienten mit früher PTLD (<12 Monaten zwischen Tx und ED der PTLD) zeigten eine EBV-Assoziation der Erkrankung. Von den Patienten mit später PTLD (>12 Monate zwischen Tx und ED PTLD) hatte nur 1/12 Patienten eine EBV-assoziierte PTLD ($p=0.001$).

Bei den 29 Patienten wurden im Einzelnen folgende histologische Befunde erhoben: 21 diffus großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL), zwei Mantelzell-Lymphome (MZL), ein Burkitt-Lymphom, 3 polymorphe Lymphoproliferationen. 18/29 Patienten hatte eine fortgeschrittene Erkrankung (Stadium III/IV), 11/29 eine limitierte Erkrankung (Stadium I/II).

Tabelle 8: Patientencharakteristik der PTLD-1-Studie, Stand August 2005	
N	29
Alter Median (Jahre)	55
Transplantatorgan	
Herz	10 (35%)
Niere	5 (17%)
Leber	7 (24%)
Herz+Lunge	1 (3%)
Niere+Pankreas	1 (3%)
KMT	1 (3%)
Zeit zwischen Transplantation und Diagnose	
< 1 Jahr	10 (45%)
> 1 Jahr	12 (55%)
Histologie	
Polymorphe PTLD	3 (10%)
Monomorphe PTLD	26 (90%)
EBV-Assoziation	
Ja	10 (45%)
Nein	12 (55%)
Stadium der Erkrankung	
I+II	11 (40%)
III+IV	18 (60%)
Allgemeinzustand (ECOG)	
< 2	n.a.
≥ 2	n.a.
LDH	n.a.
n.a.: Daten zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung nicht verfügbar	

3.2.3.2. Ergebnisse: Therapieansprechen auf Rituximab

Die Evaluation des Therapieansprechens innerhalb der ersten 4 Wochen nach Rituximab zeigt eine Rate von 20.8% kompletten Remissionen (5 von 24 Patienten) und 33.3% partiellen Remissionen (8 von 24 Patienten). 25% der Patienten hatten eine stabile Erkrankung (6 von 24 Patienten), weitere 5 Patienten waren unter Therapie mit Rituximab oder innerhalb des freien Intervalls von 4 Wochen zwischen Rituximabgabe und CHOP-21 Chemotherapie progredient und erhielten protokollgerecht umgehend Chemotherapie.

Von den 8 Patienten, die nach Rituximab eine partielle Remission erreichten, erreichten 5 unter der nachfolgenden Chemotherapie eine kompletten Remission. Auch 2 der 6 Patienten, die nach Rituximab nur eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht hatten, erreichten unter CHOP eine

komplette Remission. Hingegen erreichte keiner der 5 Patienten mit Progress unter Rituximab durch die nachfolgende Chemotherapie eine komplette Remission. Statistisch ergibt sich ein Trend für ein reduziertes Ansprechen auf die sequentielle Chemotherapie bei Patienten, die auf die vorangegangene Behandlung mit Rituximab kein Ansprechen gezeigt hatten ($p=0.106$).

3.2.3.3. Ergebnisse: Therapieansprechen nach Durchlaufen des kompletten Protokolls

Die Gesamtansprechrates nach Abschluß der sequentiellen Therapie mit 4x Rituximab gefolgt von 4x CHOP-21 beträgt 83.3% (ORR). Insgesamt erreichten 15 Patienten (62.5%) eine komplette Remission, weitere 5 Patienten (20.8%) erreichten eine partielle Remission. 4 Patienten hatten unter der sequentiellen Therapie mit Rituximab und CHOP-21 eine progrediente Erkrankung. 2 dieser 4 Patienten verstarben PTLD-assoziiert. Die beiden anderen Patienten wurden außerhalb des Studienprotokolls mit einer Salvagetherapie behandelt (Studienabbruch, Tabelle 9: Patienten D14 und D16).

Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 10.7 Monaten waren 3 der 15 Patienten, die eine komplette Remission erreicht hatten, rezidiert. Dies entspricht einem krankheitsfreien 1-Jahresüberleben von 80%.

Es konnte kein signifikanter Unterschied im Therapieansprechen für Patienten mit EBV-positiver oder EBV-negativer PTLD gezeigt werden (Abbildung 10).

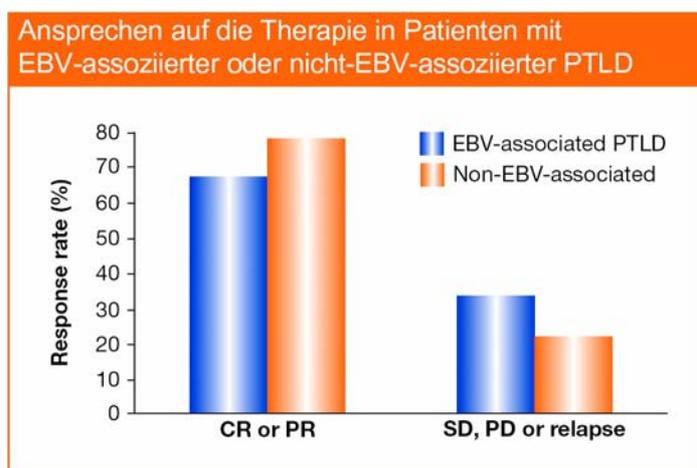


Abbildung 10: Therapieansprechen nach protokollgerechtem Abschluß der sequentiellen Therapie mit 4x Rituximab und 4x CHOP-21

3.2.3.4. Ergebnisse: Toxizität

Insgesamt wurden 85 Zyklen Chemotherapie bei 25 Patienten appliziert. In 29 Zyklen (34%) trat eine Hämatoxizität WHO °3/4 auf und 9 von 25 Patienten erlitten Infektionen WHO °3/4 (36%). Insgesamt 3 Patienten verstarben an therapieassoziierten Komplikationen (12%).

3.2.4. Zweite Zwischenauswertung der PTLD-1 Studie

Die zweite protokollgerechte Sicherheitsauswertung erfolgte nach Abschluß der Therapie der ersten 50 prospektiv eingeschlossenen Patienten im August 2006. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 59 Patienten mit PTLD in die PTLD-1 Studie eingeschlossen worden. Schwere Protokollverletzungen waren in einem Fall aufgetreten, welcher nicht in die Auswertung einbezogen wurde. Ebenfalls nicht in die Auswertung einbezogen wurden 8 Patienten deren Therapie zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht abgeschlossen war. Hieraus ergibt sich ein Kollektiv von 50 Patienten als Grundlage der zweiten Zwischenauswertung. Bei 3 von 50 Patienten (Patienten D14, D16 und D26) war die geplante Therapie aus 4 Gaben Rituximab gefolgt von 4 Zyklen CHOP-21 aufgrund therapieassoziiierter Komplikationen (2 Patienten) oder aufgrund des Rückzugs der Patienteneinwilligung (1 Patient) vorzeitig beendet worden. Patient D14 wurde aufgrund des guten Ansprechens auf Rituximab mit 4 weiteren Gaben Rituximab behandelt. Bei Patient D26, bei dem ein isolierter Befall des transplantierten Pankreas vorlag, entwickelte sich nach der 4. Gabe Rituximab ein hämolytisch-urämisches Syndrom mit akutem Nierenversagen, weshalb die Entscheidung getroffen wurde, beide Transplantatorgane (Niere und Pankreas) zu entfernen und die Immunsuppression nachfolgend vollständig zu beenden, wodurch die Komplikation erfolgreich beherrscht werden konnte. Aufgrund der vollständigen (chirurgischen) Entfernung aller PTLD-Manifestationen und der nun nicht mehr notwendigen Immunsuppression wurde der Patient nachfolgend engmaschig beobachtet und erhielt keine weitere spezifische Therapie. Patient D16 zog nach Applikation des ersten Zyklus CHOP die Studieneinwilligung zurück und lehnte über einen längeren Zeitraum jegliche weitere Therapie ab (Tabelle 9).

Insgesamt 47/50 Patienten erhielten somit die geplante Therapie. Für alle Patienten standen ausreichend Daten zur Nachbeobachtung zur Verfügung.

Tabelle 9: Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch zum Zeitpunkt der 2. Zwischenauswertung								
Patienten- nummer	Erhaltene Therapie	Ergebnis	Nachfolgende Therapie	Ergebnis	OS	DFS	PFS	Status
Abbruch aufgrund von Therapietoxizität								
No. D14	4R-2CHOP	CR	4R	CR	602	566	602	Verstorben im Rezidiv
No. D26	4R	SD	Transplantat- entfernung (PNTX) und Beendigung der Immunsuppression	CR	263	229	263	Lebt (CR)
Abbruch aufgrund des Rückzugs der Patienteneinwilligung								
No. D16	3R-1CHOP	unbekannt	Nach Therapiepause 1 Zyklus DHOX	CR	563	270	563	Lebt (CR)

3.2.4.1. Ergebnisse: Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der 2. Zwischenauswertung betrug 49 Jahre (Spannweite 16-80 Jahre). 24% der Patienten hatten eine frühe PTLD, 76% eine späte PTLD. Der EBV-Status war für insgesamt 84% der Patienten verfügbar mit jeweils 21 Patienten mit EBV-assoziiertes PTLD und 21 Patienten mit nicht-EBV-assoziiertes PTLD.

Histologisch zeigte sich bei den 50 Patienten mit PTLD folgendes Spektrum: ein Patient mit Burkitt-Lymphom, 35 Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), zwei Patienten mit Mantelzell-Lymphome (MZL), 2 Patienten mit follikulärem Lymphom, ein Patient mit Plasmazell-Lymphom, ein Patient mit kleinzelligem Lymphom und 5 Patienten mit polymorpher Lymphoproliferation. 3 Patienten waren histologisch nicht klassifizierbar. 25 Patienten hatte eine fortgeschrittene Erkrankung (Stadium III/IV), 22 eine limitierte Erkrankung (Stadium I/II, vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Patientencharakteristik der PTLD-1-Studie, Stand August 2006

N	50
Alter in Jahren	49.2
Median (Spannweite)	(16-80)
Transplantatorgan	
Herz	11 (22%)
Niere	20 (40%)
Leber	14 (28%)
Lunge	1 (2%)
Herz+Lunge	1 (2%)
Niere+Pankreas	2 (6%)
KMT	1 (2%)
Zeit zwischen Transplantation und Diagnose	
< 1 Jahr	12 (24%)
> 1 Jahr	38 (76%)
Histologie	
Polymorphe PTLD	5 (10%)
Monomorphe PTLD	42 (84%)
<i>Burkitt</i>	1 (2%)
<i>DLBCL</i>	35 (70%)
<i>Mantelzell-Lymphom</i>	2 (4%)
<i>Follikuläres-Lymphom</i>	2 (4%)
<i>Plasmazell-Lymphom</i>	1 (2%)
<i>Kleinzelliges Lymphom</i>	1 (2%)
nicht klassifiziert	3 (6%)
EBV-Assoziation	
Ja	21 (42%)
Nein	21 (42%)
Nicht bekannt	8 (16%)
Stadium der Erkrankung	
I+II	22 (44%)
III+IV	25 (50%)
Nicht bekannt	3 (6%)
Allgemeinzustand (ECOG)	
< 2	30 (60%)
≥ 2	8 (16%)
Nicht bekannt	12 (24%)
LDH	
Normal	12 (24%)
Erhöht	24 (48%)
Nicht bekannt	14 (28%)

3.2.4.2. Ergebnisse: PTLD-1 Therapieansprechen und erste Daten zum Langzeitverlauf (DFS, PFS, OS)

Für 47 von 50 Patienten liegen Daten für das Ansprechen auf Rituximab vor. 13 von 47 Patienten erreichten nach Rituximab eine komplette Remission (CR: 28%), 15 eine partielle Remission (PR: 31%). Die Gesamtansprechrates auf Rituximab beträgt somit 59% (ORR). 11 weitere Patienten hatten eine stabile Erkrankung (SD: 23%). 8 Patienten (17%) waren unter Therapie mit Rituximab oder innerhalb des freien Intervalls von 4 Wochen zwischen Rituximab und CHOP-21 Chemotherapie progredient.

47 von 50 Patienten haben die vollständige sequentielle Therapie mit 4 Gaben Rituximab und nachfolgender Chemotherapie wie vorgesehen erhalten. Jedoch verstarben 5/47 Patienten vorzeitig an therapieassoziierten Komplikationen ohne dass deren Remissionsstatus bekannt war und für 2/47 Patienten lagen aufgrund eines vorzeitigen Studienausscheidens keine Daten zum Ansprechen auf die Chemotherapie mit CHOP-21 vor. Die Auswertung des Therapieansprechens nach sequentieller Therapie mit Rituximab und CHOP-21 erfolgte somit auf der Basis von 40 Patienten. Von diesen 40 Patienten erreichten 26 eine komplette Remission (CR: 65%) und 10 eine partielle Remission (PR: 25%). Die Gesamtansprechrates auf das Protokoll beträgt somit 90% (ORR). Ein weiterer Patient erreichte eine stabile Erkrankung (2.5%). 3 Patienten (7.5%) waren unter der Therapie progredient.

Die sequentielle Therapie mit 4 Zyklen CHOP-21 nach 4 Gaben Rituximab konnte bei 21 von 40 Patienten das Ergebnis nach Therapie mit Rituximab verbessern. Bei 2 von 40 Patienten kam es unter der Chemotherapie mit CHOP zu einem Progress der Erkrankung. 12 von 13 Patienten mit kompletter Remission nach Rituximab waren nach Abschluß der sequentiellen Therapie in anhaltender Remission. Ferner erreichten 9 von 15 Patienten mit partieller Remission nach Rituximab, 4 von 11 Patienten mit stabiler Erkrankung nach/unter Rituximab und einer von 8 Patienten mit Progress unter Rituximab durch die sequentielle Therapie mit CHOP eine komplette Remission. Weitere 6 Patienten mit einer stabilen oder progredienten Erkrankung nach/unter Rituximab erreichten durch die sequentielle Therapie eine partielle Remission (Abbildung 11).

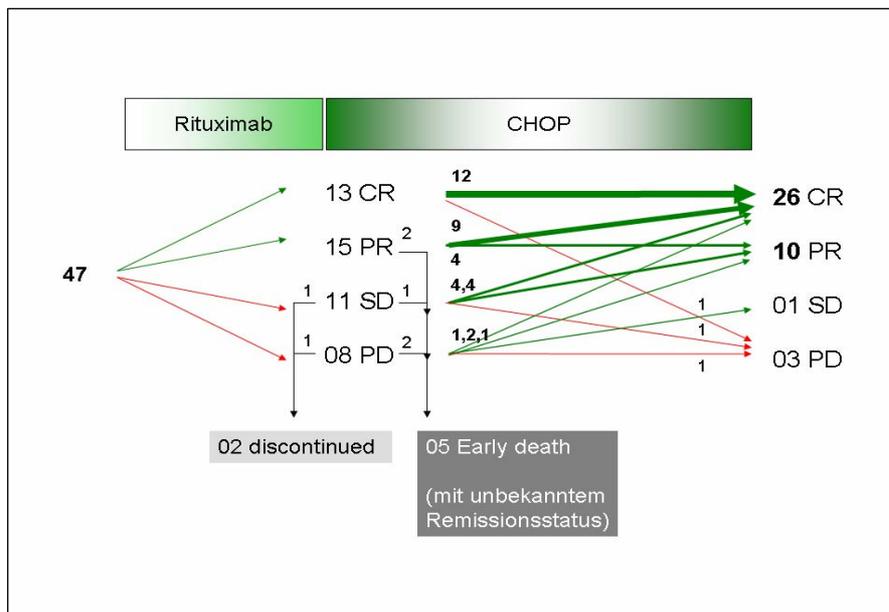


Abbildung 11:
Veränderung des Therapieansprechens nach Rituximab durch die sequentielle Therapie mit CHOP-21

Von den insgesamt 10 Patienten mit einer partiellen Remission nach Abschluß des PTLD-1 Protokolls erhielten 5 eine nachfolgende Konsolidierungstherapie. 2 Patienten erhielten Radiatio isolierter Restbefunde, 2 Patienten erhielten 2 bzw. 4 weitere Zyklen Chemotherapie (CHOP-21) und Radiatio und ein Patient erhielt eine antivirale Therapie mit Cidofovir. Diese konsolidierenden Therapien wurde von allen 5 Patienten gut vertagen und alle 5 Patienten erreichten hiernach eine komplette Remission.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Berechnung des progressionsfreien Überlebens erfolgte auf einer „Intention to treat“ Basis von insgesamt 50 behandelten Patienten und umfasst somit sowohl die 3 aus dem Protokoll ausgeschiedenen Patienten als auch die 5 Patienten, die nach Abschluß des PTLD-1 Protokolls eine nachfolgende Konsolidierungstherapie erhalten hatten. Um den Effekt des sequentiellen Protokolls auf das progressionsfreie Überleben isoliert zu betrachten, wurden diese 8 Patienten mit dem Zeitpunkt des Ausscheidens aus dem Protokoll bzw. mit dem Zeitpunkt der Therapieumstellung zensiert. Das progressionsfreie Überleben (PFS) nach sequentieller Therapie mit Rituximab und CHOP beträgt 80,7% nach 1 Jahr und 64,1% nach 2 Jahren (Abbildung 13).

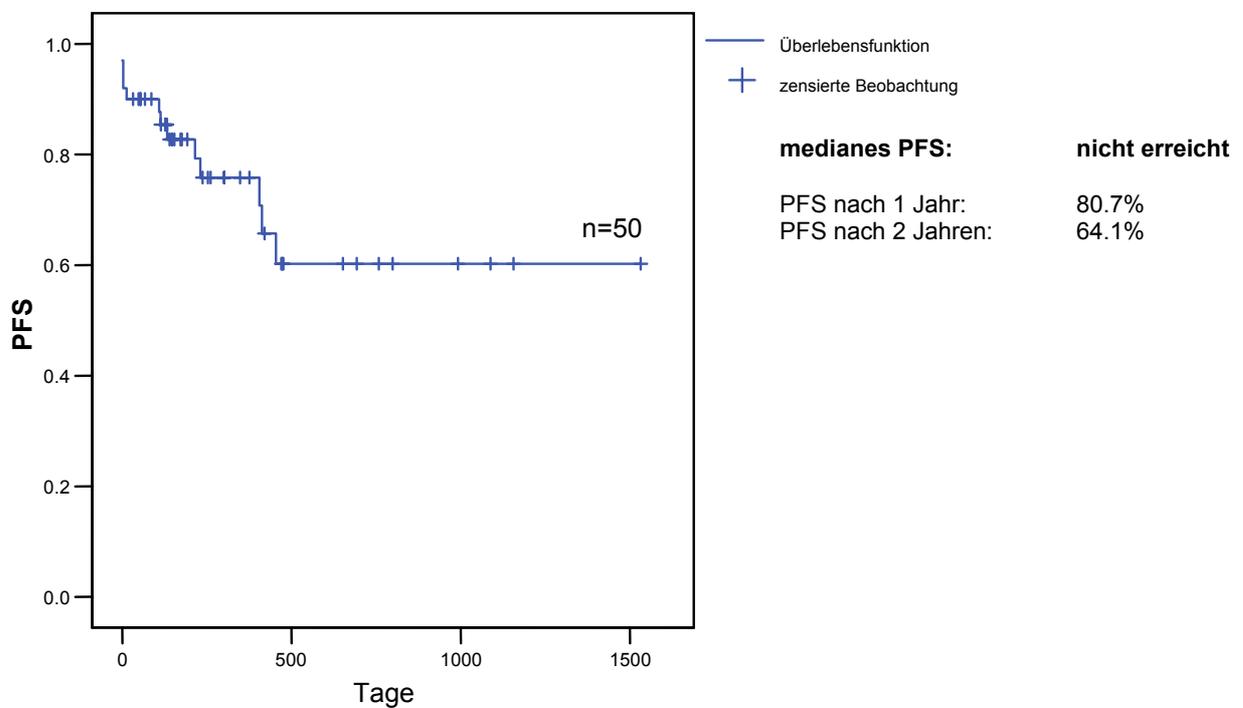


Abbildung 13: Progressionsfreies Überleben nach sequentieller Therapie mit Rituximab und CHOP-21 (PTLD-1)

Gesamtüberleben (OS)

Auch die Berechnung des Gesamtüberlebens erfolgte als „Intention to treat“-Analyse. Eine Zensierung von Ereignissen erfolgt ausschließlich mit dem Ende der Nachbeobachtung. Das 1-Jahres-Überleben nach Erstlinientherapie der PTLD mit sequentieller Therapie mit 4x Rituximab und 4xCHOP-21 beträgt 72.4%, das 2-Jahres-Überleben 60.8% (Abbildung 14).

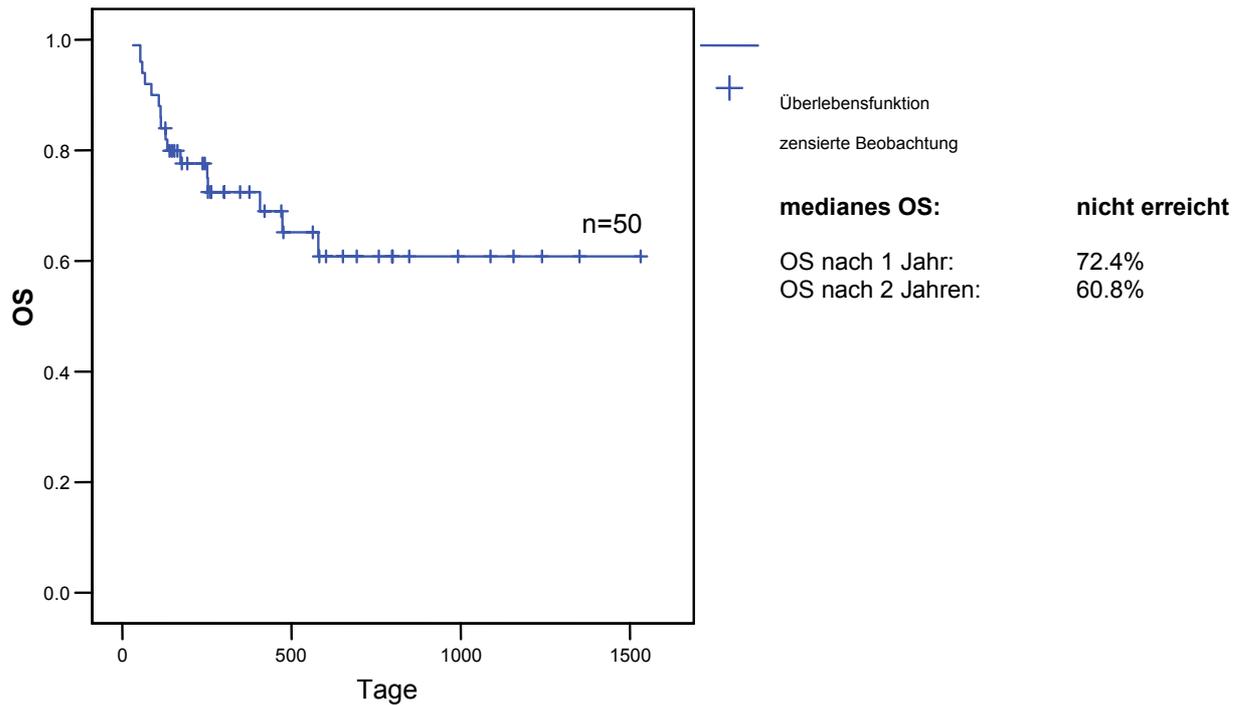


Abbildung 14: Gesamtüberleben nach sequentieller Erstlinientherapie der PTLD mit Rituximab und CHOP-21 (PTLD-1)

Erkrankungsfreies Überleben (DFS)

Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 15.6 Monaten sind 22 von 26 Patienten, die eine komplette Remission erreicht hatten, in anhaltender Remission. Das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach sequentieller Therapie mit Rituximab und CHOP beträgt somit 77,4% nach 1 und 77,4% nach 2 Jahren (Abbildung 12).

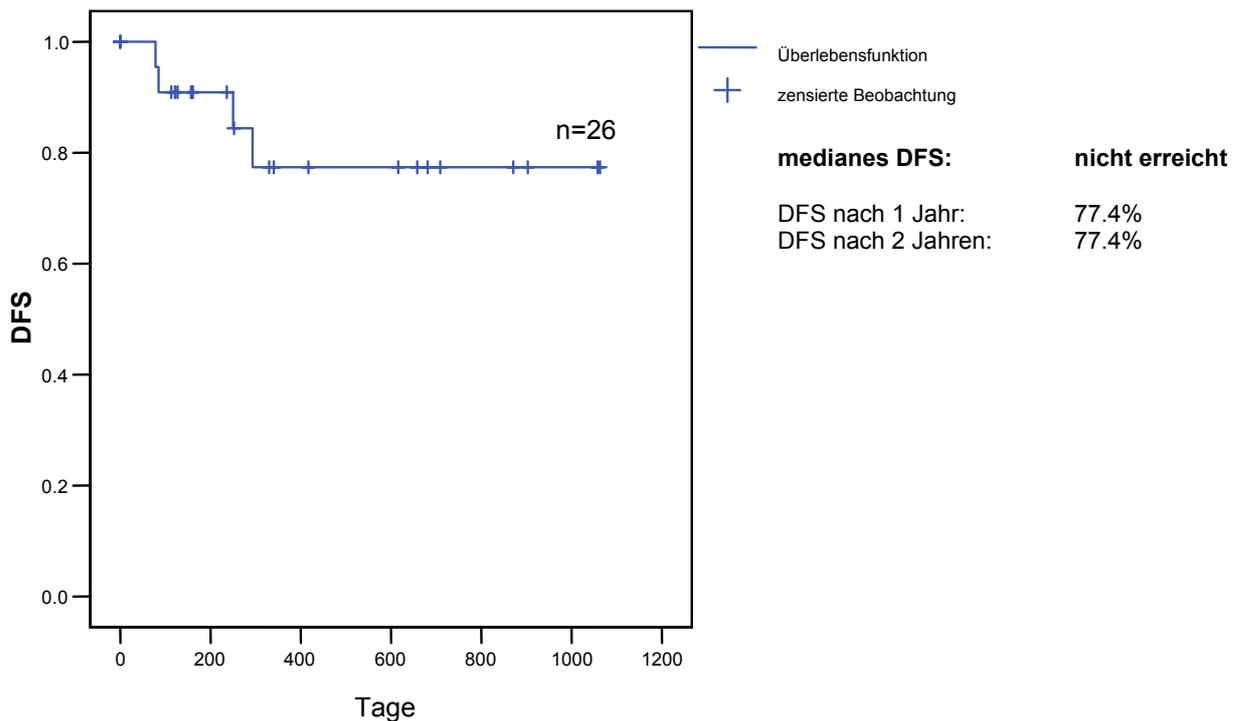


Abbildung 12: Krankheitsfreies Überleben nach sequentieller Therapie der PTLD mit Rituximab und CHOP-21 (PTLD-1)

Unter den 4 Patienten mit kompletter Remission nach Abschluß der Therapie im PTLD-1 Protokoll und nachfolgendem Rezidiv befanden sich 3 Patienten, die kein Ansprechen auf den initialen Therapieblock mit Rituximab gezeigt hatten. Hingegen war nur einer von 21 Patienten, die auf Rituximab angesprochen hatten bei einer medianen Nachbeobachtung von 15.6 Monaten rezidiert. Das Ansprechen auf Rituximab scheint somit nicht nur den Erfolg der nachfolgenden Chemotherapie vorhersagen zu können (vgl. Kap. 3.2.3.2) sondern ist bei Patienten mit kompletter Remission auch mit einem reduzierten Rezidivrisiko korreliert ($p=0.0475$, Fisher's exact Test, zweiseitig).

3.2.4.4. Ergebnisse: erweiterte Toxizitätsdaten

Für insgesamt 38 von 47 protokollgerecht behandelten Patienten liegen Toxizitätsdaten nach Applikation von Rituximab vor. Insgesamt 5 Patienten hatten unter/nach Rituximab-Applikation Infektionen entsprechend WHO Grad 3/4. Ein Patient mit intestinalen PTLD-Manifestationen erlitt unter Therapie mit Rituximab eine intestinale Perforation, die im Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die Therapie gesehen werden muß. Ein Patient erlitt aus unbekanntem Gründen nach der 4. Gabe von Rituximab ein hämolytisch-urämisches Syndrom.

Für die Therapie mit CHOP liegen für 38 von 47 protokollgerecht behandelten Patienten bzw. für 129 von 160 applizierten Chemotherapiezyklen Toxizitätsdaten vor (Tabelle 11). Hieraus ergibt sich eine Rate von 18.6% Infektionen WHO Grad 3/4 bei einer Rate an schweren Neutropenien (WHO 3/4) von 23.3%. Die Rate schwerer Thrombopenien (WHO 3/4) liegt bei 6.2%, die schwerer Blutungen (WHO 3/4) bei 3.1%. Insgesamt 5 Patienten verstarben therapieassoziiert (10% letale therapieassoziierte Toxizität). 3 von 47 Patienten (6%) verstarben an Infektionen, ein Patient an toxischem Leberversagen und ein Herz-transplantiertes Patient verstarb nach einer akuten Rejektionskrise.

Tabelle 11: CHOP-assoziierte Toxizität nach sequentieller Therapie 4x Rituximab 4x CHOP-21 (PTLD-1-Studie, Stand August 2006)

N (Patienten): 38 (81%)

N (Chemotherapiezyklen): 129 (81%)

Neutropenie	23.3%	Erbrechen	9.3%
WHO 1	0%	WHO 1	2.3%
WHO 2	0%	WHO 2	4.7%
WHO 3	1.6%	WHO 3	2.3%
WHO 4	21.7%	WHO 4	0%
Thrombopenie	25.6%	Diarrhoen	3.9%
WHO 1	10.9%	WHO 1	0.8%
WHO 2	8.5%	WHO 2	3.1%
WHO 3	3.9%	WHO 3	0%
WHO 4	2.3%	WHO 4	0%
Anämie	38.0%	Haarausfall	27.9%
WHO 1	0.9%	WHO 1	6.2%
WHO 2	4.7%	WHO 2	2.3%
WHO 3	10.9%	WHO 3	18.6%
WHO 4	1.6%	WHO 4	0.8%
Infektionen	18.6%	Kreatininanstieg	6.2%
WHO 1	0%	WHO 1	6.2%
WHO 2	3.9%	WHO 2	0%
WHO 3	14.0%	WHO 3	0%
WHO 4	0.8%	WHO 4	0%
Blutungen	3.9%	Tranaminasenanstieg	3.1%
WHO 1	0.8%	WHO 1	1.6%
WHO 2	0%	WHO 2	1.6%
WHO 3	0.8%	WHO 3	0%
WHO 4	2.3%	WHO 4	0%
Mukositis	16.3%	Bilirubinanstieg	2.3%
WHO 1	7.8%	WHO 1	0.8%
WHO 2	6.2%	WHO 2	0%
WHO 3	2.3%	WHO 3	0.8%
WHO 4	0%	WHO 4	0.8%

3.2.4.4. Ergebnisse: Todesursachen

10 von 47 protokollgerecht behandelten Patienten sind während der Therapie verstorben. 5 Patienten (10%) verstarben therapieassoziiert, die anderen 5 Patienten verstarben PTLD-assoziiert; hiervon drei (6%) am Progress der Grunderkrankung und zwei (4%) an PTLD-assoziierten Blutungskomplikationen.

3.2.4.5. Ergebnisse: applizierte Dosis

Von den 50 in dieser 2. Zwischenauswertung betrachteten Patienten hatten 46 (92%) die geplanten 4 Gaben Rituximab erhalten. Von den somit insgesamt 200 geplanten Gaben Rituximab wurden 193 (96%) zeitgerecht und in der geplanten Dosis appliziert. 4/50 Patienten (8%) wurden aufgrund einer unter Therapie mit Rituximab progredienten Erkrankung vorzeitig chemotherapeutisch behandelt.

Von den initial 50 Patienten waren insgesamt 10 unter der sequentiellen Therapie mit Rituximab und CHOP-21 verstorben (vgl. Kap. 3.2.4.4). Bei 3 weiteren Patienten wurde die geplante Therapie vorzeitig beendet und die Patienten schieden aus der PTLD-1 Studie aus (vgl. Tabelle. 9, Kap. 3.2.4). Hieraus ergibt sich eine reduzierte Zahl von 163 „geplanten“ Zyklen CHOP Chemotherapie, wovon 160 Zyklen (98%) auch appliziert wurden. Aufgrund individueller Dosisreduktionen betragen die substanzspezifischen Dosisintensitäten (berechnet als Verhältnis der verabreichten zur geplanten Dosis) 90.1% für Cyclophosphamid, 90.0% für Doxorubicin, 92.2% für Vincristin und 95,0% für Prednisolon.

3.2.5. Diskussion

Die Zwischenauswertungen der PTLD-1 Studie stützen die initiale Hypothese, dass eine sequentielle Therapie der PTLD bestehend aus 4 Gaben Rituximab gefolgt von 4 Zyklen CHOP-21 (+GCSF) mit einem im Vergleich zur primären Chemotherapie mit 6-8 Zyklen CHOP-21 niedrigerem Toxizitätsprofil einhergeht [19]. Die geplante Chemotherapiedosis ist in nahezu allen Patienten zeitgerecht applizierbar und die stattgehabten Dosisreduktionen liegen in einem Bereich wie sie auch bei zytostatischen Protokollen in der Therapie hochmaligner B-NHL in der Normalbevölkerung beschrieben sind. Die sequentielle Therapie mit Rituximab und CHOP-21 zeigt im Vergleich zur Rituximab-Monotherapie als auch im Vergleich zur Erstlinientherapie der PTLD mit 6-8 Zyklen CHOP-21 eine verbesserte Ansprechrate von 80-90% mit einem hohen (im Vergleich zur Erstlinientherapie mit Rituximab überlegenen) Anteil kompletter Remissionen von 60-65%. Das krankheitsfreie 1-Jahres Überleben ist mit 77.4% hervorragend, unterscheidet sich jedoch nicht wesentlich von dem nach Rituximab-Monotherapie und dem nach Erstlinientherapie der PTLD mit CHOP-21. Allerdings erreichen in letzteren beiden Protokollen relativ gesehen weniger Patienten die Voraussetzungen für krankheitsfreies Überleben. Im Fall der Rituximab-Monotherapie ist dies auf die per se niedrigere Rate

an kompletten Remissionen [18, 87], im Fall der Erstlinientherapie mit CHOP auf die höhere Rate letaler therapieassoziierter Toxizität zurückzuführen.

Der Vergleich des progressionsfreien Überlebens nach sequentieller Therapie mit dem nach Erstlinientherapie mit Rituximab ergibt einen hochsignifikanten Vorteil für die sequentielle Therapie (Abbildung 15, $p=0.0006$, [18]).

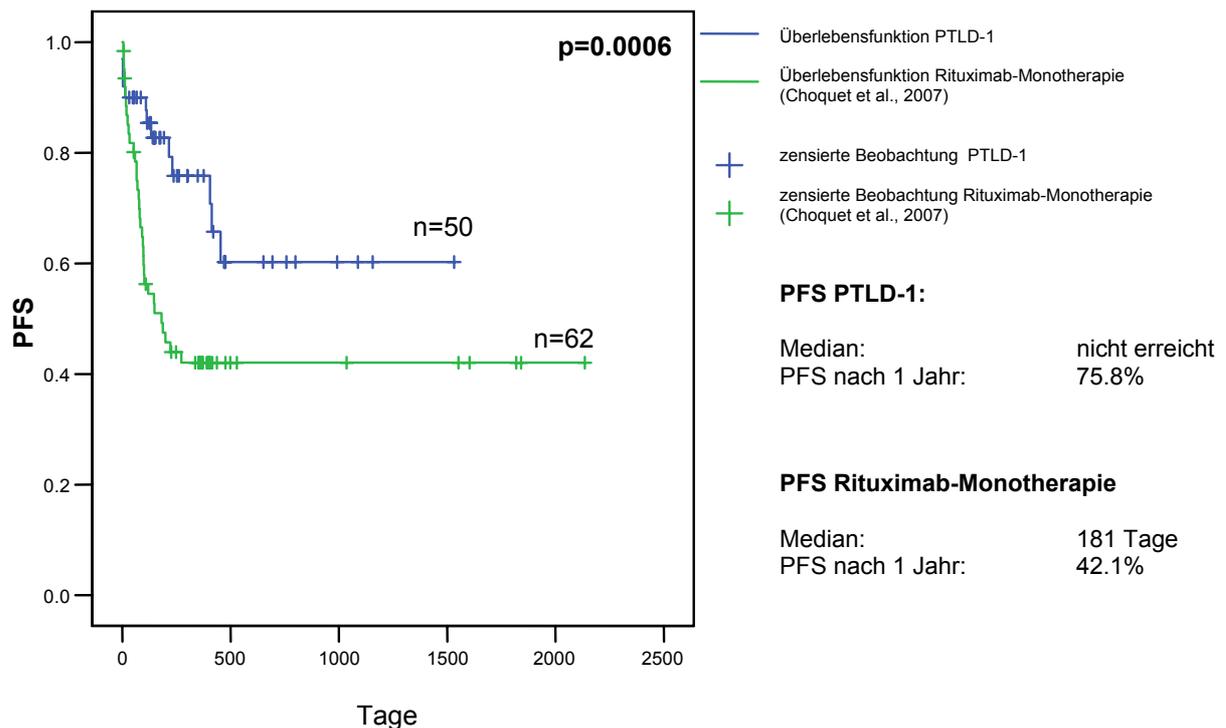


Abbildung 15: Gesamtüberleben nach sequentieller Therapie der PTLD mit Rituximab und CHOP-21 (PTLD-1) versus Rituximab-Monotherapie (vgl. Choquet et al, 2007).

Während ein Vergleich der Daten der PTLD-1 Studie und der Daten der Rituximab-Monotherapiestudien der deutschen und französischen Studiengruppen [17, 69] aufgrund des gut vergleichbaren Patientenkollektivs sinnvoll erscheint, ist ein Vergleich der Daten der PTLD-1 Studie mit der retrospektiven Auswertung der Daten zur Erstlinientherapie der PTLD mit CHOP (Kap. 3.1) nur von eingeschränkter Aussagekraft. Dies ist zum einen durch das retrospektive Design der CHOP-21 Studie und zum anderen durch das große Zeitintervall zwischen den „Rekrutierungsphasen“ der beiden Studien bedingt. Im Gegensatz zu den mit CHOP-21 behandelten Patienten wurden in die PTLD-1 Studie ausschließlich Patienten mit CD20-positiver B-Zell-PTLD eingeschlossen. Bei all diesen Einschränkungen ergibt sich bei Vergleich der entsprechenden Kaplan-Meier-Funktionen für

das Gesamtüberleben ein Trend für ein längeres Überleben nach sequentieller Therapie ($p=0.075$).
 Bezüglich des progressionsfreien Überlebens ist kein Unterschied erkennbar ($p=0.1098$).

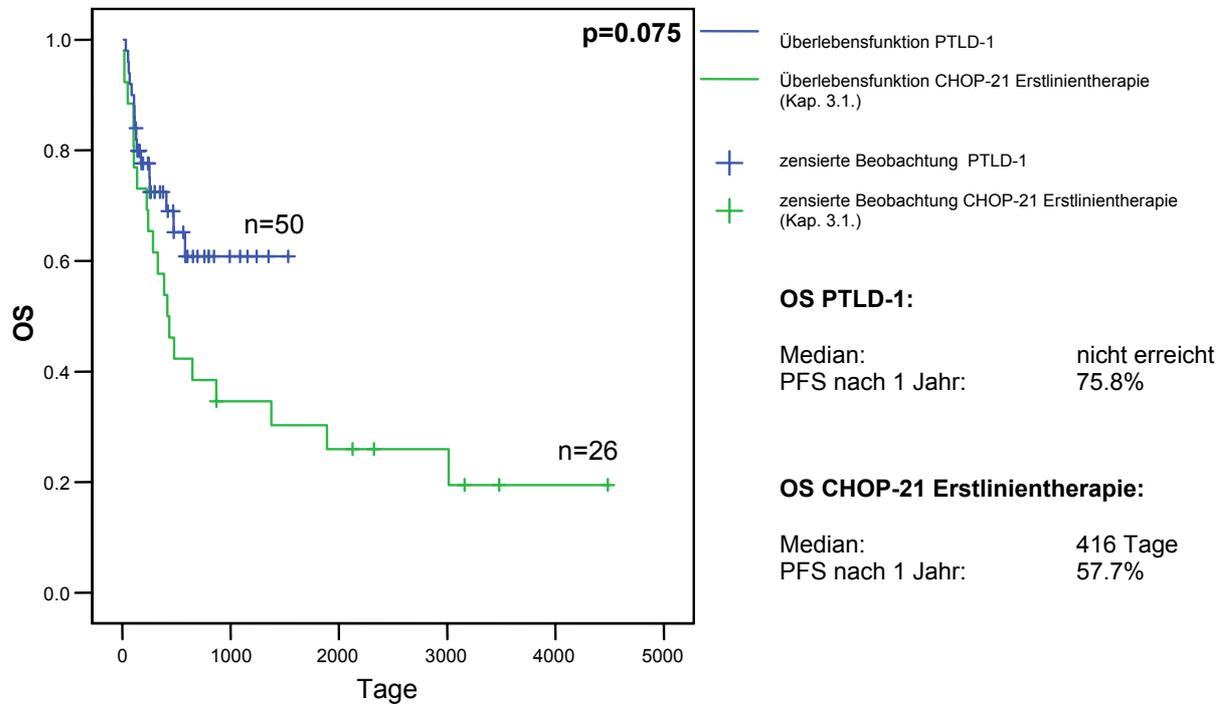


Abbildung 16: Gesamtüberleben nach sequentieller Therapie der PTLD mit Rituximab und CHOP-21 (PTLD-1) versus CHOP-21-Erstlinientherapie (vgl. Kap. 3.1.)

3.3. Chemotherapeutische Optionen in der Rezidivtherapie: Retrospektive Studie zu den chemotherapeutischen Optionen bei refraktärer und rezidivierter PTLD nach Erstlinienbehandlung der PTLD mit Rituximab

Nach der Einführung des CD20-Antikörpers Rituximab wurde die Effektivität der Rituximab-Monotherapie in der Behandlung der PTLD bei gleichzeitig nur geringer Rate an toxischen und infektiösen Nebenwirkungen in einer Vielzahl von Einzelfallberichten, retrospektiven Fallserien sowie in zwei prospektiven Therapiestudien belegt [17, 69]. Während für die konventionellen zytotoxischen Therapieverfahren gezeigt wurde, dass diese in vielen Entitäten von Non-Hodgkin Lymphomen und bei Patienten mit PTLD einen kurativen Therapieansatz darstellen, fehlen entsprechende Langzeiterfahrungen für die Monotherapie mit Rituximab [27, 44]. Die Frage nach einer geeigneten Zweitlinientherapie nach Versagen einer vorangegangenen Rituximab-Monotherapie stellt daher eine aktuelle und klinisch relevante Fragestellung in der Behandlung der PTLD dar. Nachfolgend wird über entsprechende Therapieerfahrungen berichtet.

3.3.1. Patienten und Methoden

In der PTLD-Datenbank des Campus Virchow-Klinikum der Charité wurden alle Patienten mit einem PTLD-Rezidiv nach einer Erstlinienbehandlung mit Rituximab und alle Patienten mit einer unter Therapie mit Rituximab progredienten Erkrankung der Jahre 1999 bis 2006 identifiziert und für die retrospektive Auswertung bezüglich der Effizienz und Toxizität der angewandten Rezidiv-/Salvagetherapie evaluiert. Ausschlusskriterien waren eine vorangegangene chemotherapeutische Behandlung gleich welcher Art, nicht jedoch eine vor oder zeitgleich zur Rituximab-Therapie applizierte Therapie mit Virustatika, vorangegangene Strahlentherapie, vorangegangene chirurgische Maßnahmen oder der Einsatz von monoklonalen Antikörpern oder Immunmodulatoren. Für alle Patienten mussten ausreichend Verlaufsbeobachtungen zur Verfügung stehen.

Von allen Patienten, die diesen Kriterien entsprachen, wurden neben demographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Transplantat, Zeitpunkt der Transplantation, Zeitpunkt der Diagnosestellung der PTLD und dem Zeitpunkt des Rezidivs Daten zur Tumorcharakterisierung wie die histopathologische Tumorklassifikation, eine eventuell vorhandene EBV-Assoziation, das Stadium der Tumorausbreitung

entsprechend der Ann-Arbor-Klassifikation für Lymphome, die Lactat-Dehydrogenase-Aktivität (LDH) im Serum und der Performance-Status zum Zeitpunkt des Rezidivs erfasst.

Das Ansprechen auf die Rezidivtherapie wurde anhand der Originalbefunde oder anhand der in Arztbriefen dokumentierten Ergebnisse schnittbildgebender Verfahren (Computertomographie oder Magnet-Resonanz-Tomographie) von Hals, Thorax und Abdomen ≥ 4 Wochen nach Therapieabschluß bestimmt. Im Fall einer initialen Knochenmarkbeteiligung wurden die im Rahmen des Restaging erhobenen Befunde einer erneuten Knochenmarksbiopsie mit herangezogen. Das Ansprechen wurde klassifiziert als komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD) oder progrediente Erkrankung (PD) entsprechend der „International Workshop“ Kriterien [16].

Gesamtüberleben (overall survival, OS), progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS), ereignisfreies Überleben (event free survival, EFS) und krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS) wurden mit der nicht-parametrischen Kaplan-Meier Methode berechnet. OS wurde gemessen von der erneuten Therapieeinleitung (Rezidivtherapie) bis zum Tod des Patienten, progressionsfreies Überleben von der Therapieeinleitung bis zum erneuten PTLD-Progress, erneutem PTLD-Rezidiv oder Tod des Patienten durch PTLD. Das krankheitsfreie Überleben wurde gemessen von der Dokumentation einer kompletten Remission ≥ 4 Wochen nach Abschluß der Rezidivtherapie bis zum abermaligen PTLD-Rezidiv.

Für alle erfassten Patienten mussten Angaben zur wahrscheinlichen Todesursache anhand der dokumentierten klinischen Einschätzung der behandelnden Ärzte oder aufgrund eines Obduktionsbefundes zur Verfügung stehen. Die Todesursachen wurden dabei in die Kategorien Tod durch Lymphomprogress, Tod durch Infektion oder Tod durch andere Ursache eingeteilt.

3.3.2. Ergebnisse: Charakterisierung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden in der PTLD-Datenbank der Charité 12 Patienten identifiziert, auf die o.g. Ein- und Ausschlußkriterien zutrafen und bei denen zwischen Oktober 1999 und Januar 2004 ein PTLD-Rezidiv oder ein Erkrankungsprogress unter Therapie mit Rituximab diagnostiziert worden war.

7 Patienten hatten als Rezidivtherapie eine Chemotherapie nach dem CHOP-21 Schema (Cyclophosphamid 750mg/m² Tag1, Adriamycin 50mg/m² Tag 1, Vincristin 1.4 mg/m² Tag 1 und

Prednisolon 100mg Tag 1-5, Wdh. Tag 21) ohne weitere Begleit- und ohne nachfolgende Konsolidierungstherapien erhalten.

Ein Patient, der unter der Zweitlinienbehandlung mit 6 Zyklen CHOP-21 lediglich eine partielle Remission erreicht hatte, erhielt zur Konsolidierung 2 Zyklen einer Therapie mit Carboplatin und Etoposid (Carboplatin: AUC 4, Etoposid: 120 mg/m²).

Bei 2 weiteren Patienten wurde die initiale Therapie mit CHOP-21 aufgrund inakzeptabler Nebenwirkungen auf weniger toxische Regime umgestellt. 1 Patient erhielt im weiteren eine Therapie mit Leukran (2 mg/d), ein weiterer eine Therapie mit Ixoten (100 mg/d).

1 Patient mit Hodgkin-PTLD-Rezidiv erhielt eine Chemotherapie nach dem EBOEP-Regime (Epirubicin 30mg/m² d1+d8, Bleomycin 8 mg/m² d1+d8, 2 mg Vincristin abs. d1+d8, Etoposid 100 mg/m² d1-d3, Prednisolon 75 mg abs d1-d8).

1 Patient mit isoliertem Lungenbefall (Tx-Organ, polymorphe PTLD) erhielt eine lokale Bestrahlung sowie eine nochmalige Reduktion der Immunsuppression.

Alle Patienten hatte zu den einzelnen Chemotherapiezyklen Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (GCSF) entsprechend individueller ärztlicher Entscheidung erhalten. Die Nachbeobachtung dieses Patientenkollektivs erstreckte sich bis März 2006 und betrug median 45.8 Monate.

Von den 12 eingeschlossenen Patienten waren 2 Patienten herz-, 5 nieren-, einer niere/pankreas, 3 leber- und einer lungentransplantiert worden. Insgesamt 25% der Patienten hatten eine frühe PTLD mit einer medianen Manifestation 4.9 Monate nach der Transplantation. Bei 75% der Patienten wurde die Erkrankung im Median 12.5 Jahre nach der Transplantation diagnostiziert (späte PTLD). In der weit überwiegenden Mehrzahl handelte es sich um monomorphe B-Zell-PTLD (83%). In 42% der Fälle lag eine EBV-Assoziation vor. Bei 42% der Patienten wurde ein ausgedehntes Rezidiv diagnostiziert, bei 58% lag hingegen eine limitierte Erkrankung vor (Stadium I/II). Die Mehrzahl der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Einleitung der Rezidiv/Salvagetherapie in einem akzeptablen Allgemeinzustand (8% ECOG \geq 2) und hatten eine ausreichende oder gute Nierenfunktion mit einem Kreatinin < 2.5 mg/dl (83%) oder < 1.5 mg/dl (42%).

Tabelle 12: Patientencharakteristika – Rezidivtherapien nach Versagen der Erstlinientherapie mit Rituximab (+/- antiviabler Therapien +/- Chirurgie)

N	12	
Alter bei Rezidiv Median (Spannweite)	46.16 (26.30-56.52) Jahre	
Geschlecht		
Männlich	6 (50%)	
Weiblich	6 (50%)	
Transplantatorgan		
Herz	2 (16,6%)	
Niere	5 (41,6%)	
Leber	3 (25,0%)	
Lunge	1 (8,30%)	
Niere + Pankreas	1 (8,30%)	
Zeit zwischen Transplantation und Diagnose der PTLD Median (Spannweite)	100,21 (4,90-174,94) Monate	
< 1 Jahr (25% Patienten)	4,93 (4,90-9,40) Monate	
> 1 Jahr (75% Patienten)	144,66 (27,16-174,94) Monate	
Histologie		
Polymorphe PTLD	1 (8,30%)	
Monomorphe PTLD	11 (83,4%)	
Nicht klassifiziert	1 (8,30%)	
B-Zell PTLD	12 (100%)	
T-Zell PTLD	0 (0%)	
EBV-Assoziation		
Ja	5 (41,7%)	
Nein	6 (50,0%)	
Nicht untersucht	1 (8,30%)	
Vortherapien		
Rituximab - Monotherapie	10	
Rituximab + antivirale Therapie	1	
Rituximab + Chirurgie	1	
Ergebnis der vorangegangenen Therapie		
CR – Zeit bis zum Rezidiv (Median, Spannsw.)	3 Patienten	- 4 (3-6) Monate
PR – Zeit bis zum Progress	1 Patient	- 2.5 Monate
SD	4 Patienten	
PD	4 Patienten	
Ausdehnung des Rezidivs		
I	2 (16,7%)	
II	3 (25,0%)	
III	1 (8,30%)	
IV	4 (33,3%)	
Nicht bekannt	2 (16,7%)	
Allgemeinzustand (ECOG)		
< 2	6 (50,0%)	
≥ 2	1 (8,30%)	
Nicht bekannt	5 (41,7%)	

LDH	
Normal	4 (33,3%)
Erhöht	7 (58,3%)
Nicht bekannt	1 (8,30%)
Kreatinin	
Normal	3 (25,0%)
Erhöht (bis 1.5 mg/dl)	2 (16,7%)
Erhöht (1.5-2.5 mg/dl)	5 (41,7%)
Erhöht (2.5-5.0 mg/dl)	1 (8,30%)
Erhöht (>5.0 mg/dl ohne Dialysepflichtigkeit)	0 (0,00%)
Notwendigkeit der Dialyse	0 (0,00%)
Nicht bekannt	1 (8,30%)
Abkürzungen: EBV = Eppstein-Barr Virus; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Lactatdehydrogenase-Aktivität; PTLD = posttransplant lymphoproliferative disorder	

3.3.3. Ergebnisse: Ansprechen und Überleben

Chemotherapie mit EBOEP (n=1)

Die Therapie mit EBOEP konnte bei einem 54-jährigen Patienten mit später PTLD (14.6 Jahre nach NTX, Hodgkin-like PTLD, Stadium I), der unter der Erstlinientherapie mit Rituximab progredient gewesen war, eine komplette Remission induzieren. Das progressionsfreie Überleben betrug 10.9 Monate, das erkrankungsfreie Überleben 5.9 Monate. Der Patient verstarb 10.9 Monate nach Beginn der Therapie an einer schweren restriktiven Lungenerkrankung, welche als bleomycininduziert angesehen wurde.

Radiatio und Reduktion der Immunsuppression (n=1)

Die lokale Bestrahlung sowie eine abermalige Reduktion der Immunsuppression bei einer 53-jährigen Patientin mit isoliertem Lungenbefall (Tx-Organ) durch eine polymorphe PTLD, die zuvor unter der Erstlinienbehandlung mit Rituximab eine komplette Remission erreicht hatte, jedoch 3 Monaten später rezidiert war, konnte erneut eine anhaltende, komplette Remission induzieren. Das progressionsfreie Überleben beträgt derzeit 79 Monate, das erkrankungsfreie Überleben 76 Monate.

Chemotherapie mit CHOP-21 (n=10, mediane Nachbeobachtung: 44.2 Monate)

Insgesamt 5 von 10 Patienten haben durch die Chemotherapie mit CHOP-21 eine komplette Remission (CR) erreicht, 2 weitere eine partielle Remission (PR). Zwei Patienten hatten eine stabile Erkrankung, ein Patient war unter Therapie mit CHOP-21 progredient und ist im Progress der Erkrankung 2 Wochen nach dem 1. Therapiezyklus verstorben. Die Gesamtansprechrate liegt somit bei 70%. Das mediane krankheitsfreie Überleben nach CHOP-21-Zweitlinien-Therapie wurde bei einer

medianen Nachbeobachtungszeit von 3.5 Jahren noch nicht erreicht. 4 der 5 Patienten, die eine CR erreicht hatten, sind in anhaltender Remission. Einer der 5 Patienten verstarb an einer Chemotherapie-assoziierten akuten Kardiotoxizität. Keiner der Patienten, die eine CR erreicht hatten, ist bisher rezidiert.

Im Gegensatz hierzu sind 3 der 4 Patienten, die unter CHOP-21 nur eine partielle Remission oder eine stabile Erkrankung erreicht hatten, im weiteren Verlauf im Progreß der Erkrankung verstorben. Der vierte Patient ist im Rahmen eines Transplantatversagens verstorben (ITBL/IBL nach Lebertransplantation). Alle diese 4 Patienten hatten zuvor eine weitere Therapielinie erhalten (R-CHOP, Carboplatin/Etoposid, Leukeran bzw. Ixoten).

Über alle angewandten Rezidivtherapien ergibt sich nach Versagen der Erstlinientherapie der PTLD mit Rituximab eine Gesamtansprechrate (ORR) von 75% und ein medianes Gesamtüberleben von 36 Monaten (95%-Konfidenzintervall 23.6 bis 49.1 Monate). Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt mehr als 48 Monate. Das mediane krankheitsfreie Überleben der 7 Patienten, die durch die Rezidivtherapie eine komplette Remission der PTLD erreicht hatten, ist bei einer medianen Nachbeobachtung von 48.5 Monaten noch nicht erreicht. Das krankheitsfreie Überleben 5 Jahre nach Therapie beträgt 83%.

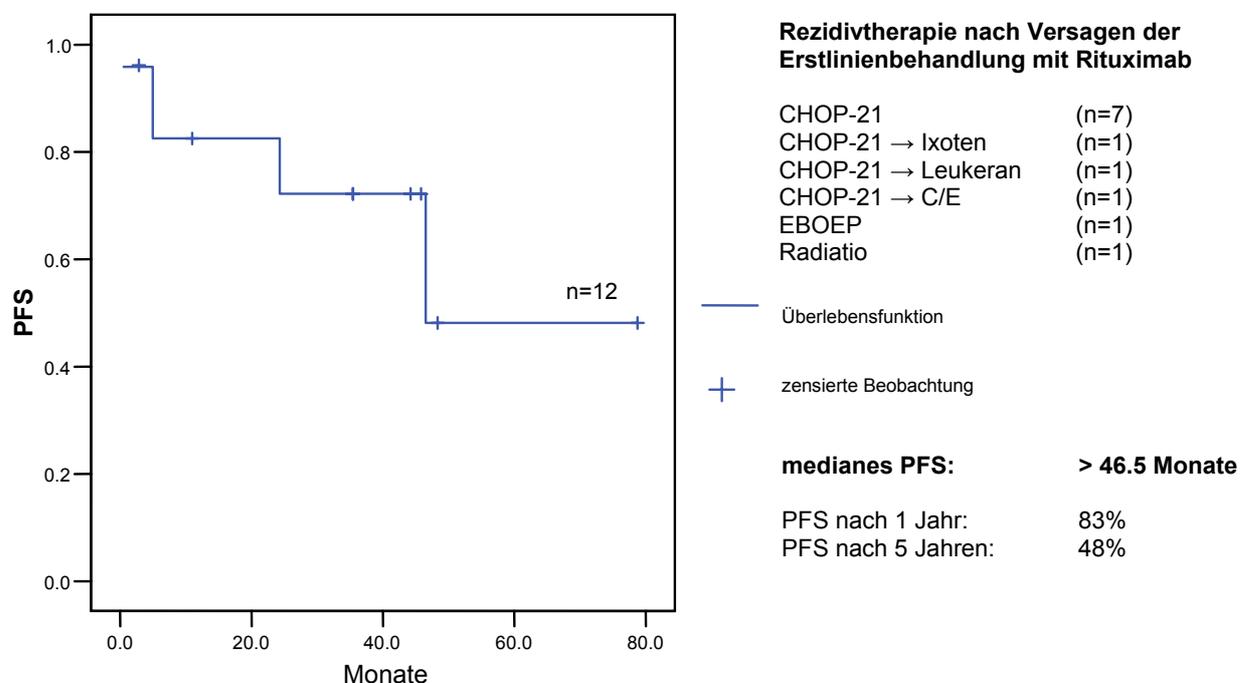


Abbildung 17: Progressionsfreies Überleben nach Versagen der Erstlinienbehandlung mit Rituximab

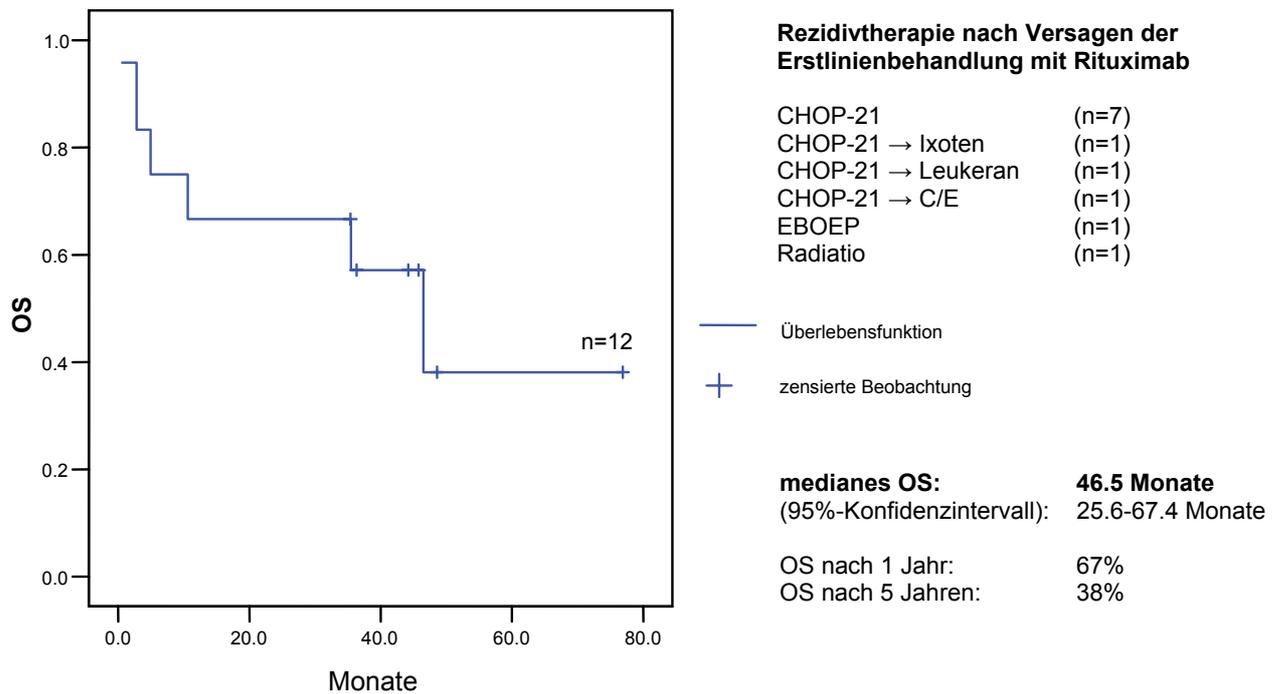


Abbildung 18: Gesamtüberleben nach Versagen der Erstlinienbehandlung mit Rituximab

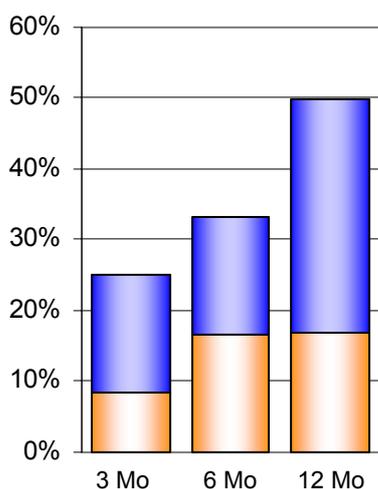
Für die Subgruppe, der ausschließlich mit CHOP-21 behandelten Patienten (n=7) ergibt sich ein medianes progressionsfreies Überleben von über 48 Monaten sowie ein medianes Gesamtüberleben von 36 Monaten.

Das Ansprechen auf die Rezidivtherapie wird nicht durch das Ergebnis der vorangegangenen Erstlinientherapie beeinflusst, und es werden sowohl in Situationen eines Rezidivs nach vorangegangener kompletter Remission wie in den Fällen einer unter Rituximab-Therapie primär progredienten Erkrankung komplette Remissionen erzielt (Tabelle 13).

Tabelle 13: Therapieansprechen – Rezidivtherapien nach Versagen der Erstlinientherapie mit Rituximab (+/- antivirale Therapie, Chirurgie, Radiatio)				
	<i>Ergebnis nach Zweitlinientherapie</i>			
	CR	PR	SD	PD
Ergebnisse mit EBOEP bei Hodgkin-Typ PTLD (n=1)				
Vortherapie: PD	1	-	-	-
Ergebnisse mit Radiatio und Reduktion der Immunsup. (n=1)				
Vortherapie: CR	1	-	-	-
Ergebnisse mit CHOP-21 (n=10)				
Vortherapie: CR	1	-	1	-
Vortherapie: PR oder SD	2	2	1	-
Vortherapie: PD	2	-	-	1

3.3.4. Ergebnisse: Toxizität und Analyse der Todesursachen

6 von 12 Patienten, die eine Salvagetherapie erhalten hatten, sind im weiteren Verlauf verstorben. Zwei Patienten verstarben an Chemotherapie-assoziiertes Toxizität, hiervon einer an einem akuten Herzversagen, welches als Cyclophosphamid-induziert angesehen wurde, ein zweiter an einer fibrosierenden Lungenerkrankung, die als Folge der vorangegangenen Bleomycin-Exposition aufgefasst wurde. 4 Patienten verstarben unter/nach Chemotherapie mit CHOP-21 an einem Progress der PTLD oder an Komplikationen der nachfolgenden Therapielinie.



Rezidivtherapie nach Versagen der Erstlinienbehandlung mit Rituximab

Analyse der Todesursachen

Therapielinie der verstorbenen Patienten	Todesursache
CHOP-21 (n=2)	Toxizität, Progress
CHOP-21 → Ixoten (n=1)	Progress
CHOP-21 → Leukeran (n=1)	Progress
CHOP-21 → C/E (n=1)	Progress
EBOEP (n=1)	Toxizität

orange: Toxizität
blau: PTLD-Progress

Abbildung 19: Analyse der Todesursachen – Zweitlinientherapien nach Versagen von Rituximab

3.3.5. Diskussion

Wie bereits in der Erstlinientherapie der PTLD mit CHOP-21 so ist auch in der Progress- bzw. Rezidivsituation von mit Rituximab vorbehandelten Patienten CHOP-21 ein effektives Behandlungsregime mit einer Gesamtansprechrage von 70% und einer Rate an kompletten Remissionen von 50%. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt >48 Monate, das mediane Gesamtüberleben 36 Monate. Das Erreichen einer kompletten Remission unter Chemotherapie ist hier erneut wichtigster Prädiktor für das Langzeitüberleben der Patienten. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass entgegen den Beobachtungen in der ersten Zwischenauswertung der PTLD-1 Studie bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv das Ansprechen auf CHOP-21 unabhängig von dem Ergebnis der vorangegangenen Rituximabtherapie zu sein scheint und auch auf die Rituximabtherapie refraktäre und hiernach rezidierte Patienten mit CHOP-21 eine lang anhaltende komplette Remission erreicht haben. Dies ist sicher einerseits auf die deutlich unterschiedliche Patientenselektion in den beiden Studien (retrospektiv versus prospektiv, refraktäre Erkrankung versus sequentielle Therapie) möglicherweise aber auch auf die unterschiedlich intensive Chemotherapie zurückzuführen. Während der Chemotherapieblock des PTLD-1 Protokolls lediglich 4 Zyklen CHOP-21 vorsieht, haben die in dieser Auswertung betrachteten Patienten zum Teil 6-8 Zyklen erhalten. Die geringere Chemotherapie-assoziierte Toizität unter CHOP-21 in dieser Auswertung kann als Konsequenz individueller Therapiemodifikationen in einzelnen Patienten wie Therapieumstellung auf weniger toxische Chemotherapieregime wie Ixoten oder Leukeran zurückgeführt werden.

Die Strahlentherapie in Kombination mit einer abermaligen Reduktion der Immunsuppression kann im Einzelfall bei Patienten mit polymorpher PTLD nach Versagen einer vorangegangenen Therapie mit Rituximab eine erfolgreiche Maßnahme sein.

3.4. Chemotherapeutische Optionen in der Rezidivtherapie: Retrospektive Studie zu den chemotherapeutischen Optionen bei refraktärer und rezidivierter PTLD chemotherapeutisch vorbehandelter Patienten

Es existieren derzeit nur sehr begrenzte Therapieerfahrungen zur Salvage-Chemotherapie bei Patienten mit chemotherapieresistenter und nach anthrazyklinhaltiger Chemotherapie rezidivierter PTLD. Bei nicht organtransplantierten Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen kommen verschiedene Chemotherapiekombinationen zum Einsatz, die in der Lage sind ein erneutes Ansprechen zu induzieren [81]. Für Patienten mit einem chemosensitiven Rezidiv werden üblicherweise Therapieschemata eingesetzt, bei denen die konventionelle Salvagetherapie mit einer nachfolgenden Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation kombiniert wird. Dieses Konzept ist aufgrund der erhöhten chemotherapieinduzierten Hämatotoxizität als Nebenwirkungen der Immunsuppressiva auf Knochenmark- und Nierenfunktion und aufgrund der per se erhöhten Infektanfälligkeit bei immunsuppressiver Medikation nur auf wenige Patienten mit PTLD anzuwenden. Nachfolgend werden die Ergebnisse verschiedenerer Salvagetherapien für Patienten mit auf konventionelle Chemotherapie refraktärer oder nachfolgend rezidivierter PTLD dargestellt.

3.4.1. Patienten und Methoden

In der PTLD-Datenbank des Campus Virchow-Klinikum der Charité wurden alle primär oder sekundär auf eine vorangegangene anthrazyklinhaltige Chemotherapie refraktäre Patienten identifiziert und retrospektiv bezüglich der Effizienz und Toxizität einer nachfolgenden chemotherapeutischen Rezidivtherapien evaluiert. Eine zeitgleiche oder vorangegangene Therapie mit Rituximab oder ein vorangegangener antiviraler Therapieversuch waren kein Ausschlusskriterium, mussten jedoch gesondert ausgewiesen sein. Für alle Patienten mussten ausreichend Verlaufsbeobachtungen zur Verfügung stehen.

Von allen Patienten, die diesen Kriterien entsprachen, wurden neben demographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Transplantat, Zeitpunkt der Transplantation, Zeitpunkt der Diagnosestellung der PTLD und dem Zeitpunkt des Rezidivs Daten zur Tumorcharakterisierung wie die histopathologische Tumorklassifikation, eine eventuell vorhandene EBV-Assoziation, das Stadium der Tumorausbreitung

entsprechend der Ann-Arbor-Klassifikation für Lymphome, die Lactat-Dehydrogenase-Aktivität (LDH) im Serum und der Performance-Status zum Zeitpunkt des Rezidivs erfasst.

Das Ansprechen auf die angewandte Rezidivtherapie wurde anhand der Originalbefunde oder anhand der in Arztbriefen dokumentierten Ergebnisse schnittbildgebender Verfahren (Computertomographie oder Magnet-Resonanz-Tomographie) von Hals, Thorax und Abdomen ≥ 4 Wochen nach Therapieabschluß bestimmt. Im Fall einer initialen Knochenmarkbeteiligung wurden die im Rahmen des Restaging erhobenen Befunde einer erneuten Knochenmarksbiopsie mit herangezogen. Das Ansprechen wurde klassifiziert als komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD) oder progrediente Erkrankung (PD) entsprechend der „International Workshop“ Kriterien [16].

Gesamtüberleben (overall survival, OS), progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS), ereignisfreies Überleben (event free survival, EFS) und krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS) wurden mit der nicht-parametrischen Kaplan-Meier Methode berechnet. OS wurde gemessen von der erneuten Therapieeinleitung (Rezidivtherapie) bis zum Tod des Patienten, progressionsfreies Überleben von der Therapieeinleitung bis zum erneuten PTLD-Progress, erneutem PTLD-Rezidiv oder Tod des Patienten durch PTLD. Das krankheitsfreie Überleben wurde gemessen von der Dokumentation einer kompletten Remission ≥ 4 Wochen nach Abschluß der Rezidivtherapie bis zum abermaligen PTLD-Rezidiv.

Für alle erfassten Patienten mussten Angaben zur wahrscheinlichen Todesursache anhand der dokumentierten klinischen Einschätzung der behandelnden Ärzte oder aufgrund eines Obduktionsbefundes zur Verfügung stehen. Die Todesursachen wurden dabei in die Kategorien Tod durch Lymphomprogress, Tod durch Infektion oder Tod durch andere Ursache eingeteilt.

3.4.2. Ergebnisse: Charakterisierung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden in der PTLD-Datenbank der Charité 17 Patienten identifiziert, auf die o.g. Ein- und Ausschlusskriterien zutrafen und bei denen zwischen 1992 und 2005 ein PTLD-Rezidiv oder ein Erkrankungsprogress unter einer vorangegangenen chemotherapeutischen Behandlung mit CHOP (16 Patienten) oder VAD (1 Patient) diagnostiziert worden war. 12 Patienten hatten als primäre Rezidivtherapie nach Versagen von CHOP oder VAD eine Therapie mit Carboplatin/Etoposid erhalten, 3 Patienten eine Rezidivtherapie mit Bendamustin, je 1 Patient eine Therapie mit Ifosphamid/Carbo-

platin/Etoposid (ICE) bzw. Dexamethason/hochdosiertem Cytarabin (DHA). Bei 2 der 17 Patienten wurden im weiteren Verlauf dosisintensivere Schemata wie DexaBEAM mit nachfolgender Hochdosistherapie mit BCNU/Etoposid/Cytarabin/Melphalan (BEAM) oder DexaBEAM mit nachfolgender myeloablativer TBI und allogener Stammzelltransplantation angewandt.

Alle Patienten hatten zu den einzelnen Chemotherapiezyklen Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (GCSF) erhalten. Die Nachbeobachtung dieses Patientenkollektivs erstreckte sich bis März 2006 und betrug median 91.4 Monate.

Von den 17 eingeschlossenen Patienten waren 6 Patienten herz-, einer lungen-, 5 nieren- und 5 lebertransplantiert worden.

Insgesamt 29.4% der Patienten hatten eine frühe PTLD mit einer medianen Manifestation 8.8 Monate nach der Transplantation. Bei 70.6% der Patienten wurde die Erkrankung median 5.8 Jahre nach der Transplantation diagnostiziert (späte PTLD). In der weit überwiegenden Mehrzahl handelte es sich um monomorphe B-Zell-PTLD (88%). In 6 von 12 Fällen lag eine EBV-Assoziation vor (5 Fälle nicht untersucht). Bei 82% der Patienten wurde ein ausgedehntes Rezidiv diagnostiziert. Bei 18% lag eine limitierte Erkrankung vor (Stadium I/II). Viele Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Einleitung der Rezidiv/Salvagetherapie in einem reduzierten Allgemeinzustand (29% ECOG 3 oder 4) und hatten eine beeinträchtigte Nierenfunktion (Kreatinin <2.5 mg/dl bei 53%, <1.5 mg/dl bei 29% der Patienten). 2 Patienten waren zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung dialysepflichtig, bei 4 Patienten lagen keine Angaben zur Nierenfunktion vor.

Tabelle 14: Patientencharakteristik: Salvagetherapien chemotherapeutisch vorbehandelter Patienten

Nr	Alter	Tx	Zeit Tx-PTLD (Monate)	Histologie	CD20/EBV	Initiales Stadium	LDH (U/l)	PTLD Manifestationen im Rezidiv	ECOG	Krea (mg/dl)
1	66	Herz	30.3	DLBCL	Neg/ n.b.	IV	791	mediastinale LK, Pleuraerguß, Meningiosis	4	HD
2	61	Herz	10.4	polymorph	Pos/ +	I	316	Lunge	n.b.	1.00
3	39	Lunge	10.3	polymorph	Pos/ +	IV	438	Submandibuläre + retroperitoneale LK, Niere, Dünndarm, Dickdarm, Muskulatur	3	-
4	41	Leber	152.3	Burkitt	Pos/ -	II	342	infradiaphragmale LK	1	0.82
5	54	Herz	8.8	DLBCL	Pos/ +	IV	456	multiple pulmonale RH	3	2.30
6	24	Herz	134.9	DLBCL	Pos/ +	III	289	cervikale und mesenteriale LK	1	1.80
7	57	Herz	97.3	DLBCL	Pos/ -	II	700	thorakale und retroperitoneale LK, Milz, Leber, Dickdarm, Peritoneum	2	HD
8	63	Herz	68.5	MZL	Pos/ n.b.	IV	-	alle LK-Stationen, leukämische Ausschwemmung	2	< 2.50
9	60	Niere	69.8	DLBCL	Pos/ -	II	441	alle LK-Stationen, Transplantat, Dickdarm, Beckenwand, Harnblase	3	1.93
10	58	Niere	20.9	DLBCL	Pos/ +	II	240	alle LK-Stationen	1	1.50
11	64	Leber	8.7	DLBCL	n.b./ n.b.	IV	-	Milz, leukämische Ausschwemmung	1	< 2.50
12	45	Leber	5.5	DLBCL	Pos/ -	II	-	paragastrale und mesenteriale LK, Milz, Magen, Leber	n.b.	< 2.50
13	65	Leber	43.3	DLBCL	Pos/ n.b.			abdomineller LK-Bulk	n.b.	
14	64	Niere	73.5	Mantelzell - Lymphom	Pos/ -	IV	228	axilläre, mediastinale, retroperitoneale, inguinale (li) LK	0	1.45
15	46	Leber	27.5	Marginalzonen Lymphom	Pos/ -	IV	140	thorakale, retroperitoneale und mesenteriale LK, KM, Peritoneum, Pleura, Nieren, Magen	4	1.80
16	42	Niere	213.4	DLBCL	Pos/ n.b.	III	250	cervikale, mediastinale, mesenteriale, retroperitoneale, LK, Leber	1	0.93
17	58	Niere	20.9	DLBCL	Pos/ +	II	250	alle LK-Stationen, Beckenwand, KM	nb	1.60

n.b.: nicht bekannt, HD: Hämodialyse

3.4.3. Ergebnisse: Anprechen, Überleben und Toxizität

3.4.3.1. Ergebnisse mit Carboplatin/Etoposid (+/- Rituximab)

Insgesamt 5 von 12 Patienten (42%) haben durch eine Salvagetherapie mit Carboplatin/Etoposid (+/- Rituximab) eine komplette Remission (CR) erreicht, 3 weitere eine partielle Remission (PR). Die Gesamtansprechrates auf eine Salvagetherapie mit Carboplatin/Etoposid (+/- Rituximab) beträgt somit 67%. Das mediane Gesamtüberleben aller in diese Auswertung eingeschlossenen Patienten beträgt 12.9 Monate (5-Jahre OS: 17%). Das mediane krankheitsfreie Überleben nach Dokumentation einer kompletten Remission beträgt 32 Monate. Insgesamt 3 der 12 Patienten (25%) verstarben therapieassoziiert: einer im Rahmen einer Sepsis, 2 Patienten mit intestinalem Lymphomnachweis an einer intestinalen Perforation.

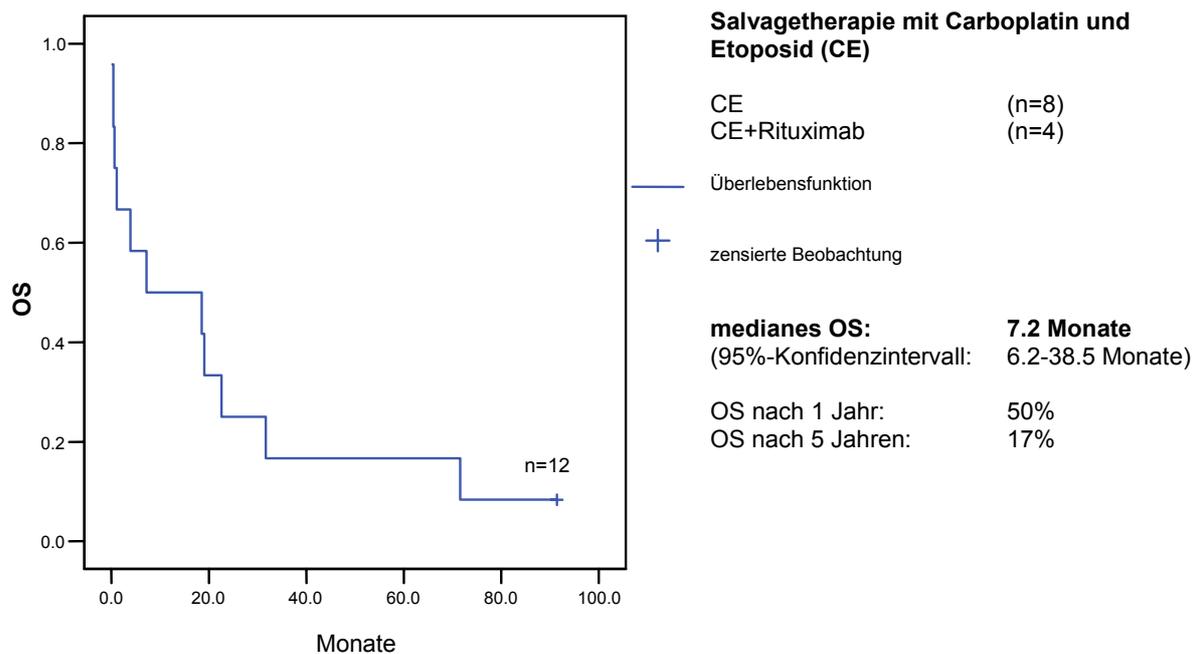


Abbildung 20: Gesamtüberleben nach Salvagetherapie mit Caroplatin/Etoposid (+/- Rituximab)

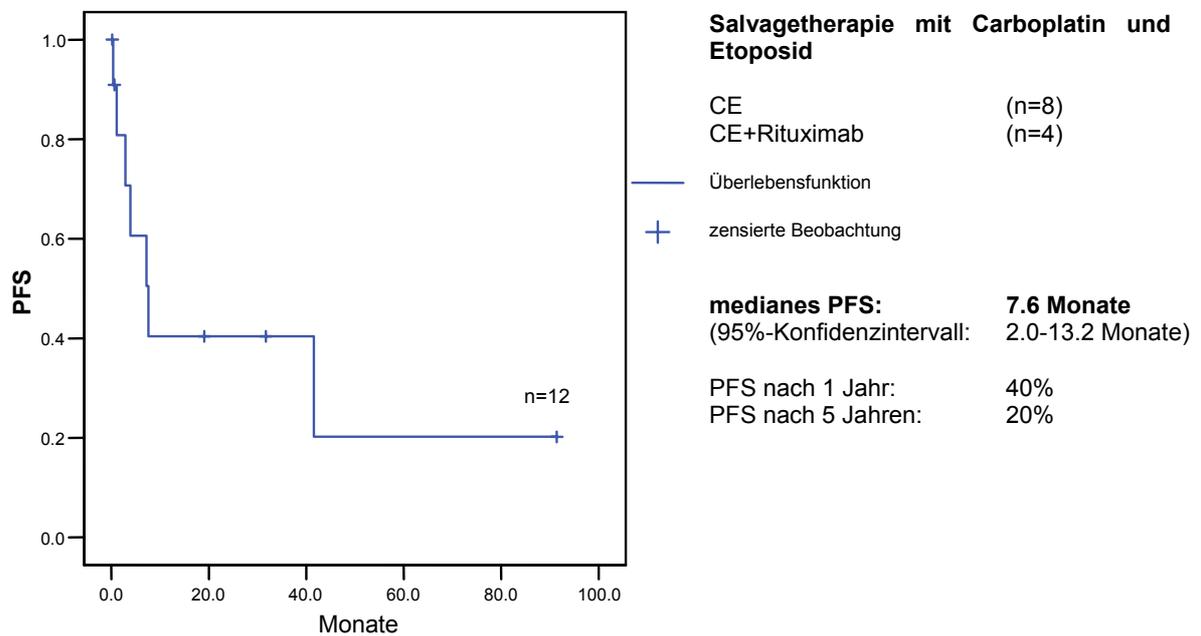


Abbildung 21: Progressionsfreies Überleben nach Salvagetherapie mit Carboplatin/Etoposid

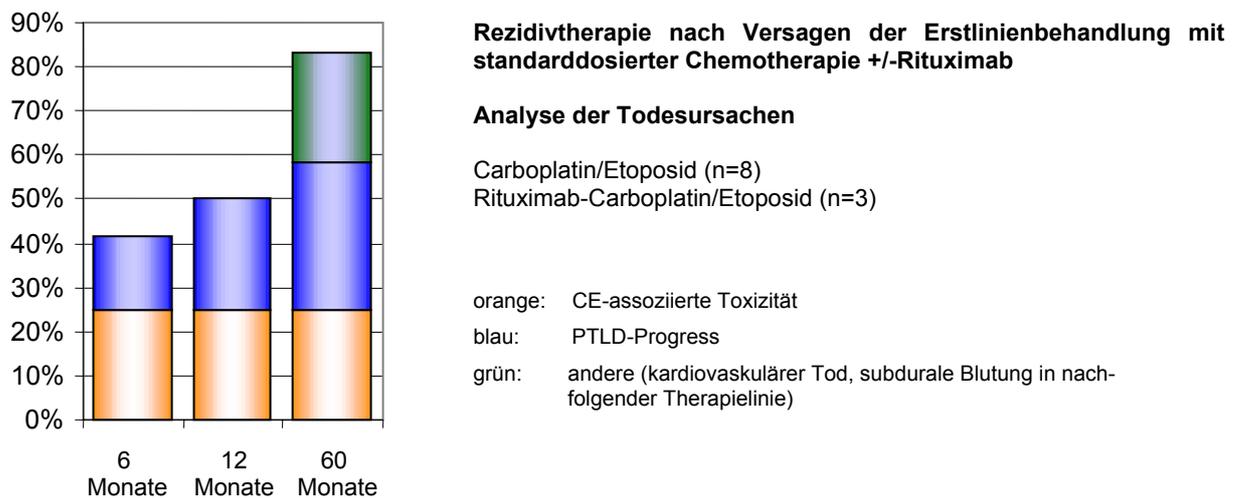


Abbildung 22: Analyse der Todesursachen – Salvagetherapie mit Carboplatin/Etoposid

Von den 5 Patienten, die unter Therapie mit Carboplatin/Etoposid eine komplette Remission erreicht hatten, ist aktuell noch einer am Leben (Nachbeobachtung > 91 Monate). Zwei der Patienten sind nach 19 bzw. 37 Monaten an kardiovaskulären Ursachen verstorben, die beiden anderen an einem erneuten Erkrankungsprogress. Für die Subgruppe von Patienten, die unter einer Therapie mit Carboplatin/Etoposid nur eine partielle Remission erreicht hatte oder chemotherapierefraktär war, ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 5.6 Monaten ($p=0.0353$). Das progressionsfreie Überleben nach Erreichen einer kompletten Remission beträgt 41.6 Monate, versus 3.4 Monaten, wenn eine komplette Remission verfehlt wird ($p=0.0027$). Patienten, die frühzeitig an einer intestinalen Perforation oder Sepsis verstorben waren (vgl. Tabelle 15), blieben bei der Analyse unberücksichtigt.

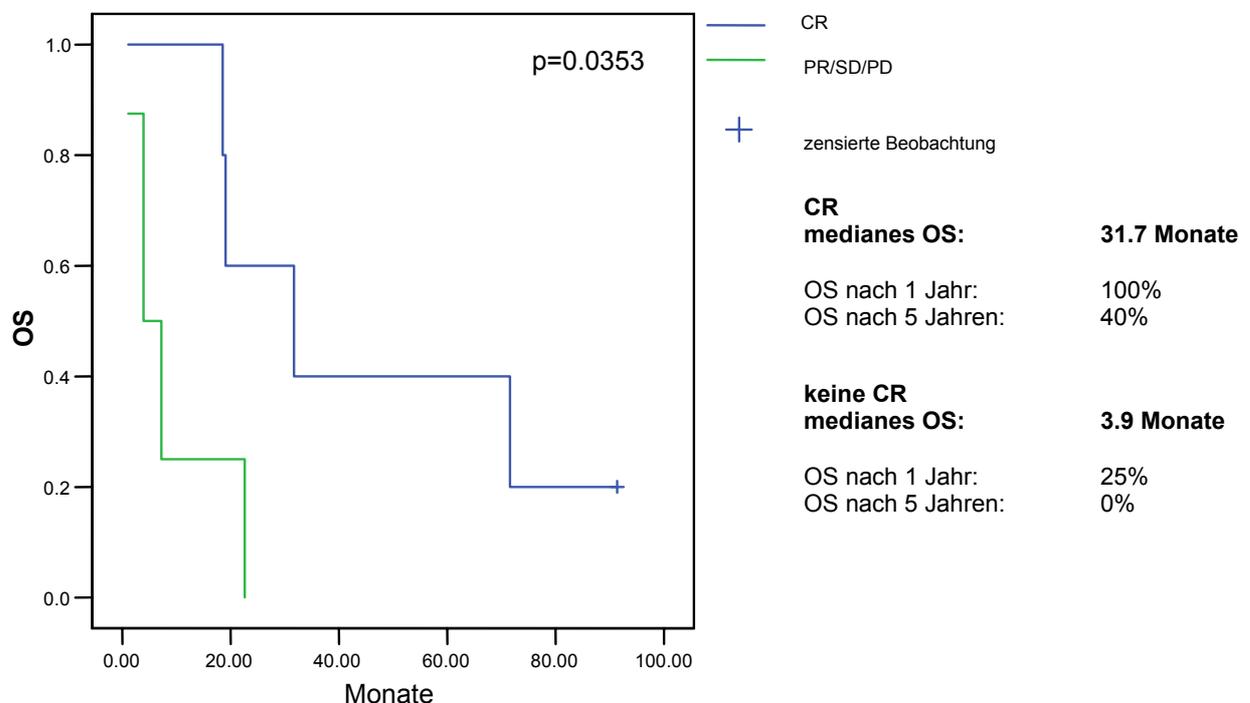


Abbildung 23: Gesamtüberleben nach Salvagetherapie mit Carboplatin/Etoposid: CR versus keine CR

Patienten, die frühzeitig an einer intestinalen Perforation oder Sepsis verstorben waren (vgl. Tabelle 15), wurden nicht berücksichtigt.

Eine Salvagetherapie mit Carboplatin und Etoposid ist bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit PTLD somit ausreichend effektiv, um eine erneute Remission bei etwa der Hälfte der Patienten zu erzielen. Im Gegensatz zu den Erfahrungen bei Patienten mit primär chemotherapierefraktären oder rezidierten aggressiven Lymphomen in der Normalbevölkerung scheint dieser

Therapieerfolg auch ohne konsolidierende Hochdosistherapie bei einem Teil der Patienten über viele Jahre anzuhalten.

Inwieweit durch die Hinzunahme von Rituximab zur Salvagetherapie eine besseres Ansprechen und Überleben erreicht werden kann, erscheint unklar. Insgesamt haben 3 von den 4 Patienten, die mit Carboplatin/Etoposid und Rituximab (R-CE) behandelt wurden, eine CR erreicht, während dies nur bei 2 von 7 Patienten in der Subgruppe ohne Rituximab gelang. Allerdings enthält die Subgruppe der Patienten, die kein Rituximab erhalten hatten, mehr Patienten, die auf eine Therapie mit CHOP primär refraktär waren (5 von 7 versus 0 von 4). Trotz der geringen Gesamtpatientenzahl (n=12) ergibt sich für die Subgruppe der auf standarddosierte Chemotherapie (CHOP/VAD) primär refraktären Patienten ein im Trend kürzeres progressionsfreies Überleben (p=0.096).

Tabelle 15: Salvagetherapie mit Carboplatin und Etoposid

Nr	Vorthherapie	Ergebnis	Zeit bis zum Rezidiv/Progress ¹	Therapie	Ergebnis	PFS ²	DFS ²	OS ²	Todesursache
1	1x VAD	PR	0.40	1x CE	<i>n.b.</i>			0.20	Sepsis
2	3x CHOP-21	PD	refraktär	4x CE	CR	19.07	15.73	19.07	kardiovaskulärer Tod (Z.n. HTX)
3	Chirurgie 1x CHOP	PD	refraktär	1x CE	PR	0.40		0.40	intestinale Perforation
4	4x Rituximab 6x CHOP-21 ³	PR	- ⁴	2x CE+Radiatio	CR	31.70	27.93	31.70	kardiovaskulärer Tod (Z.n. LTX)
5	3x CHOP-21	PD	refraktär	2x CE 1xBendamustin	PR⁵ PR⁶	7.23		7.23	PTLD-Progress
6	6x CHOP-21 4x Rituximab	SD SD	refraktär refraktär	3x CE	PD	2.90		22.60	weitere Therapien ⁷
7	4x Rituximab 4x CHOP-21 ³	CR	2.57	1x CE ⁸	PR	0.63		0.63	intestinale Perforation
8	2x CHOP-21	PD	refraktär	2x CE ⁸	PD	1.10		1.10	PTLD-Progress
9	4x Rituximab 4x CHOP-21	PR CR	9.77	2x CE+Rituximab	PD	3.90		3.90	PTLD-Progress⁹
10	6x CHOP-21	CR	6.33	6x CE+Rituximab	CR	7.67	3.00	18.53	weitere Therapien ¹⁰
11	6x CHOP-21	CR	7.60	4x CE+Rituximab	CR	> 91	> 87	>91	In anhaltender CR
12	3x CHOP-21 6x Rituximab	CR CR	15.42 8.67	4x CE+Rituximab	CR	41.57	37.03	71.60	weitere Therapien ¹¹

CE: Carboplatin AUC4 Tag 1, Etoposid 100 mg/m² Tag 1+2, n.b.: nicht bestimmt; 1: Zeit in Monaten, 2: Zeit in Monaten; 3: sequentielle Therapie (PTLD-1 Studie), 4: nach 4 Zyklen Rituximab und 4 Zyklen CHOP-21 partielle Remission, nach 2 weiteren Zyklen CHOP-21 kein weiteres Ansprechen, daher Entscheidung zur Konsolidierungstherapie mit Carboplatin und Etoposid, 5: Therapieumstellung auf Bendamustin bei anhaltender Panzytopenie, 6: Therapieabbruch bei anhaltender Zytopenie, 7: weitere Therapien mit 2 Zyklen DexaBeam und nachfolgender allogener SZT vom HLA-identen Bruder, 8: dosisreduziert, 9: weitere Therapien mit Bortezomib und CCNU, 10: weitere Therapie mit 2 Zyklen DHA, 2 Zyklen VAD, HD-BEAM+Rituximab+autologe SZT, 11: weitere Therapien mit 4 Gaben Rituximab, 3x Zyklen CHOP-21, 1 Zyklus Yttrium90-Zevalin

3.4.3.2. Ergebnisse mit Bendamustin (+/- Rituximab)

Insgesamt 3 Patienten haben in der Zeit zwischen 1999 und 2004 eine Salvagetherapie mit Bendamustin (+/- Rituximab) erhalten. 2 Patienten haben eine komplette Remission (CR/CRu) erreicht, der dritte Patient war auf diese Behandlung primär refraktär und ist nach 7 Tagen im Progress der Grunderkrankung verstorben. Von den beiden Patienten die eine CR erreicht hatten, ist noch einer am Leben (anhaltende CR, DFS > 4.5 Monate), der andere ist nach 16.9 Monaten erneut rezidiert, wobei eine abermaligen Behandlung mit Bendamustin lediglich eine partielle Remission ergeben hat (PFS 2.7 Monate) und der Patient 7 Monate später im Progress der Erkrankung verstarb.

Bei keinem der 3 Patienten war es zu einer schweren therapieassoziierten Toxizität gekommen. Insgesamt wurde die Therapie mit Bendamustin gut vertragen. Eine Salvagetherapie mit Bendamustin scheint somit auf den ersten Eindruck ähnlich dem Regime mit Carboplatin/Etoposid bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit PTLD ausreichend effektiv zu sein, um bei einem Teil der Patienten eine erneute Remission zu erzielen. Eine konsolidierende Hochdosistherapie scheint auch hier nicht zwingend notwendig zu sein.

Der Effekt einer Hinzunahme von Rituximab zur Salvagetherapie mit Bendamustin kann aufgrund der geringen Patientenzahl nicht beurteilt werden.

Tabelle 16: Salvagetherapie mit Bendamustin

Nr	Vorthherapie	Ergebnis	Zeit bis zum Progress ¹	Therapie	Ergebnis	PFS [*]	DFS [*]	OS [*]	Todesursache
13	4x Rituximab 4x CHOP-21 ²	CR	2.8	1x Bendamustin	PD	0.23		0.23	PTLD-Progress
14	4x Rituximab 4x CHOP-21 ²	PR	10.4	4x Bendamustin + Rituximab ³	CR	>10.53	>4.57	> 10.53	in anhaltender CR
15	6x Rituximab 1x CHOP Leukeran	CR PR PR	13.3	6x Bendamustin	CRu	22.8	16.9	22.8	PTLD-Progress
15	6x Rituximab 1x CHOP Leukeran 6x Bendamustin	CR PR PR CRu	16.9	5x Bendamustin ⁴	PR	2.7		7.0	PTLD-Progress
Bendamustin 100 mg/m ² Tag 1 und 2; 1: Zeit in Monaten; 2: sequentielle Therapie, 3: wegen anhaltender Zytopenie Zyklus 4 ohne Bendamustin 4: Bendamustin in allen Zyklen dosisreduziert mit 60 mg/m ²									

3.4.3.3. Ergebnisse mit dosisintensiven Salvage-Protokollen

Dosisintensive Therapieschemata wie ICE, DexaBEAM und Dexamethason/hochdosiertes AraC kamen bei insgesamt 3 Patienten zum Einsatz (Tabelle 17). Die beiden mit ICE und DexaBEAM behandelten Patienten erreichten nach einem bzw. zwei Zyklen Chemotherapie eine partielle Remission, letzterer erhielt eine allogene Transplantation vom HLA-identen Bruder als Konsolidierungstherapie und erreichte hiernach eine komplette Remission und ein erkrankungsfreies Überleben von 15,3 Monaten. Der andere Patient verstarb vor Beginn der Konsolidierungstherapie im erneuten Erkrankungsprogress. Der initial mit Dexamethason/hochdosiertem AraC behandelte Patient war auf dieses Therapieregime primär refraktär, konnte aber mit 2 Zyklen DexaBEAM in eine partielle Remission und durch nachfolgende Konsolidierungstherapie mit Hochdosis-BEAM in eine komplette Remission gebracht werden. Er rezidierte 6 Wochen nach Abschluß der Therapie.

Unter DexaBEAM (+/- Rituximab) und ICE kam es bei 2/2 Patienten zu schweren Thrombo- und Leukopenien (WHO Grad 4) und zu Infektionen entsprechend WHO Grad 3. Bei dem nachfolgend mit Hochdosis-BEAM behandelten Patienten kam es nach Hochdosistherapie zur prothrombotischen Panzytopenie und zu schweren septischen Komplikationen, die mehrfach intensivmedizinische Therapien notwendig machten und nachfolgend zum Tod in der anhaltenden Knochenmarksaplasie führten. Der einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführte 24-jährige herztransplantierte Patient entwickelte im Rahmen der Konditionierungstherapie vor SZT eine schwere, anhaltende Thrombopenie entsprechend WHO Grad 4. Ferner kam es zur Nierenfunktionsverschlechterung mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Der Patient verstarb 1½ Jahre später an einer therapieassoziierten thrombopenen Blutungskomplikation nach einer hypertensiven Krise.

Zusammenfassend stellt eine Therapie mit einem dosisintensiven Schema mit anschließender Hochdosistherapie und autologer oder allogener SZT im Einzelfall eine mögliche therapeutische Option dar, wodurch auch bei intensiv vorbehandelten Patienten erneut eine Remission induziert werden kann. Die hämatologische wie auch die nicht-hämatologische Toxizität ist bei Organtransplantierten jedoch ausgesprochen hoch. Beide hier dargestellten Patienten, die durch diese Strategie erneut eine komplette Remission erzielten, verstarben an therapieassoziierten Komplikation.

Tabelle 17: Salvagetherapie mit DHAP/ICE/DexaBEAM, Hochdosistherapie und allogene KMT

Nr	Vortherapie	Ergebnis	Zeit bis zum Progress*	Therapie	Ergebnis	PFS*	DFS*	OS*	Todesursache
17	6x CHOP	CR	3.0	2x DHA ³	PD	1.37		10.87	PTLD-Progress⁴
16	4x CHOP 4x Rituximab ¹	SD	5.0	1x ICE	PR	0.87		1.2	PTLD-Progress²
6	6x CHOP-21 4x Rituximab 3x C/E	SD SD PD	refraktär refraktär refraktär	2x DexaBEAM → <i>allogene SZT</i>	PR CR	19.70	15.33	19.93	hypertensive Krise mit subduralen Hämatom bei protrahierter Thrombo- penie WHO IV
17	6x CHOP 2x DHA 2x VAD	CR PD PD	3.0 refraktär refraktär	2x DexaBEAM + Rituximab → <i>HD-BEAM</i>	PR CR	2.33	1.33	2.33	Sepsis

* Zeit in Monaten; 1: zusätzlich Radiatio; 2: leukämische Ausschwemmung; 3: ohne Cisplatin; 4: weitere Therapien mit DexaBEAM und HD-BEAM

3.4.3.4. Subgruppenanalyse der Salvage-Protokolle mit und ohne Rituximab

Um den Stellenwert von Rituximab in der Salvagetherapie mit dosisreduzierten Schemata wie Carboplatin und Etoposid oder mit Bendamustin in der Behandlung der anthrazyklinrefraktären PTLD zu definieren, wurden die oben aufgeführte Daten zu diesen Salvagetherapien nochmals gemeinsam ausgewertet. Bezüglich der spezifischen Risikofaktoren waren die Therapiegruppen miteinander vergleichbar (Tabelle 18, Kap. 6.3). Für die Subgruppe von Patienten, die eine Salvagetherapie mit Rituximab erhalten hatte, konnte ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden ($p=0.0498$).

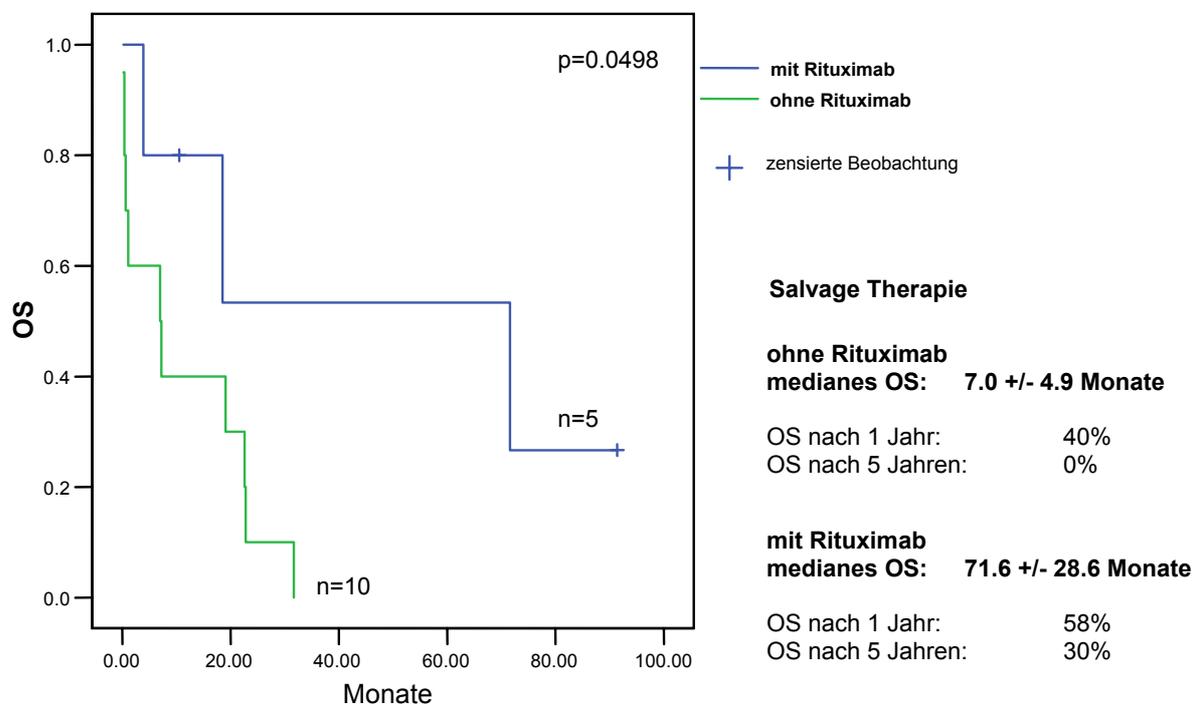


Abbildung 24: Gesamtüberleben nach Salvagetherapie mit Carboplatin/Etoposid oder Bendamustin +/- Rituximab bei anthrazyklinrefraktärer oder nach anthrazyklinhaltiger Chemotherapie rezidivierter PTLD

In diesem sehr kleinen und ausgeprägt heterogenem Patientenkollektiv scheint die Hinzunahme von Rituximab somit einen Vorteil, nicht nur für das Therapieansprechen (komplette Remissionen in 4/5 versus in 3/10 Fällen sondern auch für das Langzeitüberleben darzustellen.

Tabelle 18: sPTLD PI Klassifikation der Patienten zu Abbildung 24

Patienten Nr.	Alter > 55 Jahre	ECOG 2-4	Krea > 2.5 mg/dl	Stadium III/IV	chemotherapeutische Vorbehandlung	Zeit von Transplantation bis PTLD > 12 Monate	Risikogruppe entsprechend Kap. 6.3
Chemotherapie plus Rituximab (5 Patienten)							
9	+	+	-	+	+	+	Hoch
10	+	-	-	+	+	+	Intermediär
11	+	-	-	+	+	-	Intermediär
12	-	-	-	+	+	-	Intermediär
14	+	-	-	+	+	+	Intermediär
Chemotherapie ohne Rituximab (10 Patienten)							
3 Patienten							Hoch (30%)
6 Patienten							Intermediär (60%)
1 Patient							Unbekannt (10%)

3.4.4. Diskussion

Es wurden 17 Patienten mit refraktärer oder rezidivierter PTLD nach Versagen einer vorangegangenen chemotherapeutischen Behandlung mit einem CHOP-ähnlichen Regime mit einer Salvage-Chemotherapie mit Carboplatin/Etoposid (12 Patienten), mit Bendamustin (3 Patienten) und/oder mit einem „herkömmlichen“ Salvage Regime wie ICE/DHAP/DexaBEAM (3 Patienten) behandelt. Bei einem Teil der Patienten wurde zeitgleich zur Chemotherapie Rituximab appliziert.

Die im Vergleich zu den „herkömmlichen“ Salvage Regimen wie DHAP, DexaBEAM und ICE deutlich weniger toxischen Therapieregime Carboplatin und Etoposid (+/- Rituximab) und Bendamustin (+/- Rituximab) erreichen bei Patienten mit refraktärer oder rezidivierter PTLD hohe Ansprechraten mit 47% kompletten Remissionen und 27% partiellen Remissionen (ORR 73%). Das mediane progressionsfreie Überleben nach Therapie mit Carboplatin/Etoposid (+/- Rituximab) beträgt ohne nachfolgende Hochdosistherapie etwa 7.6 Monate (40% PFS nach 12 Monaten, 20% PFS nach 60 Monaten), das mediane Gesamtüberleben 7.2 Monate (50% OS nach 12 Monaten, 17% OS nach 60 Monaten) und ist damit möglicherweise den Ergebnisse bei refraktären und rezidivierten aggressiven NHL nicht Hochdosistherapie-geeigneter Patienten in der Normalbevölkerung nicht unterlegen. In dem

Kollektiv der organtransplantierten Patienten mit PTLD ist die Rate an therapieassoziierten Komplikationen unter Therapie mit Carboplatin/Etoposid mit einer letalen Toxizität von 25% jedoch relativ hoch, wobei letztlich 2 der 3 an therapieassoziierten Nebenwirkungen verstorbenen Patienten an den Folgen einer Sepsis nach intestinaler Perforation verstorben sind. Einer Komplikation, die auch im Kollektiv der nicht immunsupprimierten Patienten mit einer hohen Mortalität assoziiert ist.

Die ersten Daten zum Einsatz von Bendamustin legen nahe, dass für diesen Therapieansatz eine dem Therapieregime mit Carboplatin und Etoposid ähnliche Effektivität zu bestehen scheint. Die Toxizität der Bendamustin-Monotherapie ist möglicherweise jedoch geringer. Für dosisintensivere Regime wie ICE und DEXA-BEAM scheint hingegen auch bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand kein offensichtlicher Vorteil gegenüber den weniger toxischen Regimen zu bestehen. Letztlich erscheint auch die autologe und die allogene Transplantation bei ausgewählten Patienten im Einzelfall möglich zu sein, ist jedoch selbst bei jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer außerordentlich hohen Toxizität belastet.

Die Hinzunahme von Rituximab zur Salvagetherapie (R-CE bzw. R-Bendamustin) scheint sowohl das Ansprechen als auch das Langzeitüberleben der Patienten zu verbessern.

3.5. Prognostische Faktoren in der Erstlinientherapie der PTLD

Vor der Anwendung zum Teil hoch-toxischer Therapien ist es für die Entscheidungsfindung hilfreich für den individuellen Patienten eine Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens unter einer „Standardtherapie“ angeben zu können. So kann bei Patienten mit besonders günstiger Prognose ggf. auf eine intensive Chemotherapie verzichtet werden, andererseits können bei Patienten mit aufgrund des spontanen Verlaufs der Tumorerkrankung ungünstigeren Prognose frühzeitig intensive Therapieschemata zum Einsatz kommen, um so Ansprechen und Gesamtüberleben zu optimieren. Parameter die aufgrund einer erhöhten Therapietoxizität das Langzeitüberleben von Patienten ungünstig beeinflussen, müssen erkannt werden und in die Therapieentscheidung einfließen.

3.5.1. Prognostische Faktoren für die Erstlinientherapie der PTLD mit CHOP

3.5.1.1. Patienten und Methoden

Dieser retrospektiven Auswertung liegt das in der Erstlinientherapie mit CHOP-21 behandelte Patientenkollektiv, welches ausführlich in Kap. 3.2.1. dargestellt wurde, zugrunde. Insgesamt wurden 24 Patienten bezüglich des prognostischen Wertes folgender Parameter untersucht:

- frühe versus späte PTLD
- polymorphe versus monomorphe PTLD
- EBV-positive versus EBV-negative PTLD
- B-Zell PTLD versus T-Zell PTLD
- normale versus erhöhte LDH (kleiner versus größer 250 U/ml)
- Alter unter 45 Jahren versus über 45 Jahren
- guter versus eingeschränkter Allgemeinzustand (ECOG 0-1 versus ECOG 2-4)
- IPI

Für die multivariate Analyse des Einflusses der verschiedenen Faktoren auf das Gesamtüberleben wurde das Cox-Proportional-Hazards-Modell verwendet.

3.5.1.2. Ergebnisse

Für keinen der genannten Einzelfaktoren wurde in der multivariaten Auswertung ein signifikantes Ergebnis erzielt. Lediglich für den Internationalen Prognose-Index (IPI) zeigt sich im Vergleich der Gruppen mit einem IPI von 0/1 bzw. ≥ 2 ein signifikantes Ergebnis mit einem Überlebensvorteil für Patienten mit niedrigem IPI (0/1), $p=0.0359$. Aufgrund der geringen Patientenzahl ($n=24$) ist davon auszugehen, dass in dieser Auswertung methodisch bedingt nur starke prognostische Marker detektierbar waren.

Tabelle 19: Multivariate Analyse prognostischer Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Erstlinientherapie mit CHOP	
Variable	p (Cox-Proportional-Hazards-Modell)
Geschlecht	
Männlich	
Weiblich	0.984
Zeit von Transplantation bis Erstdiagnose PTLD	
0-12 Monate	
> 12 Monate	0.542
Histologie	
Polymorph	
Monomorph	0.608
B-Zell PTLD	
T-Zell PTLD	0.137
EBV positiv	
EBV negativ	0.147
LDH	
Normal	
Erhöht	0.376
β2-Mikroglobulin	
< 3mg/l / ≥ 3 mg/l	0.776
Alter	
< 45 / ≥ 45	0.546
Allgemeinzustand	
ECOG 0-1	
ECOG 2-4	0.248
IPI	
Low (0-1)	
Intermediate and High (2-5)	0.0359

Abkürzungen: EBV = Epstein-Barr Virus; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Lactatdehydrogenase-Aktivität; PTLD = posttransplant lymphoproliferative disorder

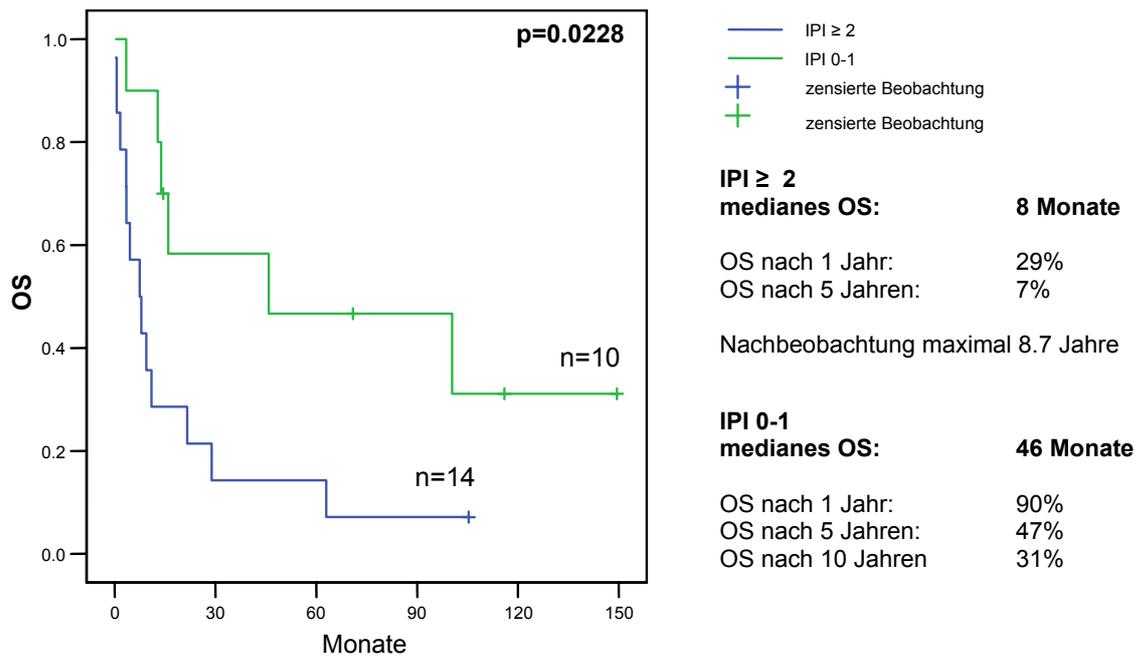


Abbildung 25: Gesamtüberleben nach Erstlinienbehandlung mit CHOP-21: IPI 0-1 versus IPI ≥ 2

3.5.1.3 Diskussion

Mit Hilfe des IPI gelingt bei Patienten mit PTLD also möglicherweise die Abgrenzung einer Niedrigrisikogruppe (IPI 0/1). Darüber hinaus bestehen jedoch keine klaren prätherapeutischen Marker für eine verlässliche Risikostratifizierung für eine Erstlinienbehandlung mit CHOP-21.

Prognostische Faktoren für Therapieansprechen und Überleben von Patienten mit PTLD waren zuvor erstmals 2001 in einer retrospektiven Studie mit 61 Patienten untersucht worden. Der für übliche Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) bedeutsame Internationale Prognose-Index (IPI) war bei PTLD-Patienten in dieser Untersuchung wenig aussagekräftig. Als negative Prognosefaktoren stellten sich in dieser ersten Untersuchung aber ein reduzierter Allgemeinzustand, eine ZNS-Beteiligung, das Fehlen einer EBV-Assoziation, eine genetisch monoklonale und somit fortgeschrittene Lymphoproliferation sowie das Vorliegen einer T-Zell-PTLD heraus [51]. In einer Arbeit von Tsai et al. werden neben einem hohen Patientenalter, eine erhöhte Lactat-Dehydrogenase (LDH) Aktivität im Serum, schwere Organ-dysfunktionen und das Vorliegen einer B-Symptomatik als negative Prognosefaktoren beschrieben [94].

Andere Gruppen haben nach chemotherapeutischer Behandlung der PTLD die Faktoren

Allgemeinzustand (ECOG \geq 2), Stadium der Erkrankung, Erkrankungsmanifestation im Transplantat, erhöhte Serum-LDH Aktivität, Monoklonalität, fehlende EBV-Assoziation, ZNS-Befall und einen T-Zell Ursprung der PTLD als Risikofaktoren mit Assoziation zu einem reduzierten Gesamtüberleben beschrieben [27, 51].

Für die Erstlinientherapie der CD20-positiven PTLD mit Rituximab konnte in einem Kollektiv von 60 Patienten gezeigt werden, dass ein PTLD-spezifischer Index aus Patientenalter (über 60 Jahre), Histologie (monomorph versus polymorph), Allgemeinzustand (ECOG $<$ 2 versus ECOG \geq 2) and LDH (normal versus erhöht) dem IPI überlegen ist und eine klare Trennung von drei distinkten Risikogruppen (hohes Risiko, intermediäres Risiko, niedriges Risiko) zulässt [18]. Es ist jedoch unklar, ob prognostische Daten zur Behandlung der PTLD, die unter Einsatz rituximabhaltiger Therapieschemata erhoben wurden, auf allein chemotherapeutisch behandelte Patienten anwendbar sind [12, 24].

3.5.2. Prognostische Faktoren für die sequentielle Erstlinientherapie der PTLD mit Rituximab und CHOP

Die sequentielle Therapie mit Rituximab und CHOP birgt die Möglichkeit Patienten nach 4 Gaben Rituximab zu evaluieren und von dem erreichten Ergebnis die weitere Therapie abhängig zu machen. Es stellt sich somit die Frage, ob das Ansprechen auf die Gabe von Rituximab einen prognostischen Wert in Bezug auf das Therapieansprechen auf CHOP und ggf. auch auf das Gesamtüberleben hat.

3.5.2.1. Patienten und Methoden

Zur Bestimmung des prädiktiven Werts des Therapieansprechens auf Rituximab innerhalb eines sequentiellen Therapieregimes (4x Rituximab gefolgt von 4x CHOP-21, PTLD-1 Studie) wurden die unter Kapitel 3.2.4.1 näher charakterisierte Gruppe der in der PTLD-1 Studie behandelten Patienten zum Zeitpunkt der 2. Zwischenauswertung herangezogen. Berücksichtigt wurden alle Patienten, für die die Daten des Zwischenstaging nach Applikation von 4 Gaben Rituximab sowie Daten zum Gesamtüberleben vorlagen. Hiernach erfolgte die Aufteilung in die vier Gruppen „CR nach Rituximab“, „PR nach Rituximab“, „SD nach Rituximab“ und „PD unter Rituximab“ bzw. in die Gruppen „Rituximab-sensibel“ (CR+PR nach Rituximab) bzw. „Rituximab-refraktär“ (SD+PD nach/unter Rituximab). Patienten mit klinischem Erkrankungsprogress unter Therapie mit Rituximab wurden den

Ergebnisgruppen „PD unter Rituximab“ bzw. „Rituximab-refraktär“ zugeteilt. Die statistische Analyse erfolgte univariat in Bezug auf das Gesamtüberleben mittels Log-Rank-Test.

3.5.2.2. Ergebnisse

Nach sequentieller Therapie der PTLD mit Rituximab und CHOP ergeben sich in Abhängigkeit des initialen Therapieansprechens auf Rituximab insgesamt vier distinkte Gruppen mit unterschiedlichem Gesamtüberleben (Log-Rank-Test, 3 Freiheitsgrade, $p < 0.0001$). Während das mediane Überleben bei einer Nachbeobachtungszeit von 15.6 Monaten für die Patienten mit kompletter oder partieller Remission noch nicht erreicht ist, beträgt dieses für Patienten mit stabiler oder progredienter Erkrankung 8.3 bzw. 4.3 Monate. Das Gesamtüberleben beträgt nach einem Jahr 100%, 83.1%, 50% bzw. 14.3% (Abbildung 26).

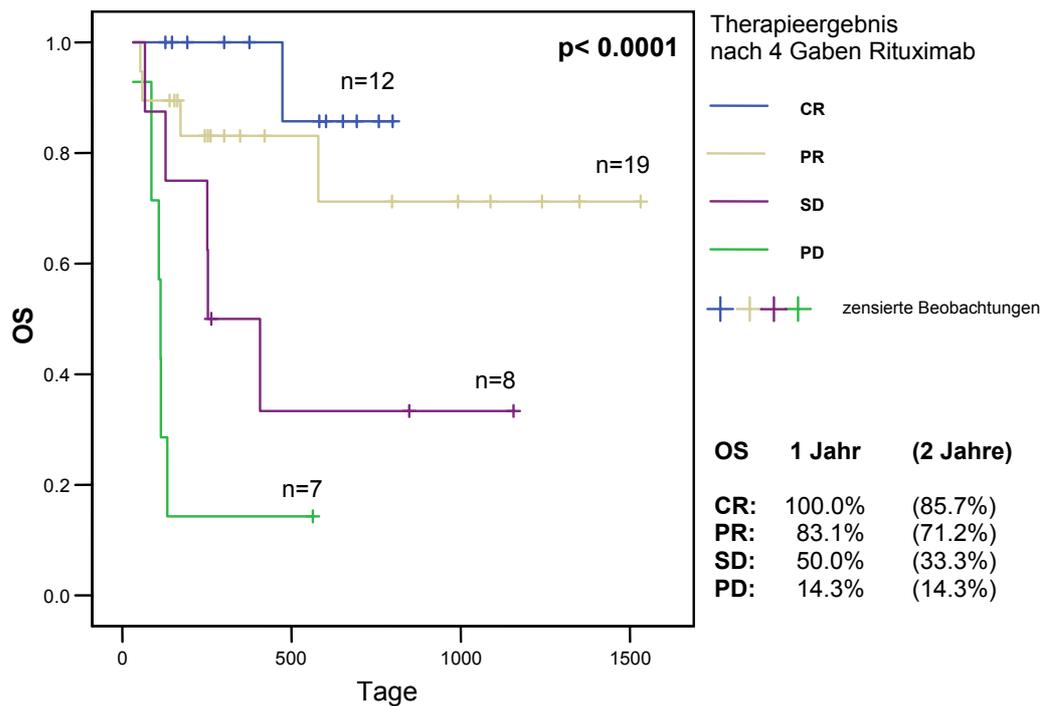


Abbildung 26: Gesamtüberleben nach sequentieller Therapie mit Rituximab und CHOP-21 gruppiert nach dem Therapieergebnis nach Rituximab

Es ergibt sich allerdings kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen Patienten mit kompletter oder partieller Remission (Log-Rank-Test CR vs. PR: $p = 0.2912$) und zwischen Patienten mit stabiler

Erkrankung und solchen mit Progress unter Rituximab (Log-Rank-Test: SD vs PD: $p=0.0905$)¹. Fasst man diese Gruppen zusammen als Gruppen von „Rituximab-sensiblen“ bzw. „Rituximab-refraktären“ Patienten auf, ergibt sich zwischen den beiden Gruppen ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0.0001$) mit einem 1-Jahres-Überleben von 89,7% für „Rituximab-sensible“ Patienten bzw. 33,3% für „Rituximab-refraktäre“ Patienten (Abbildung 27).

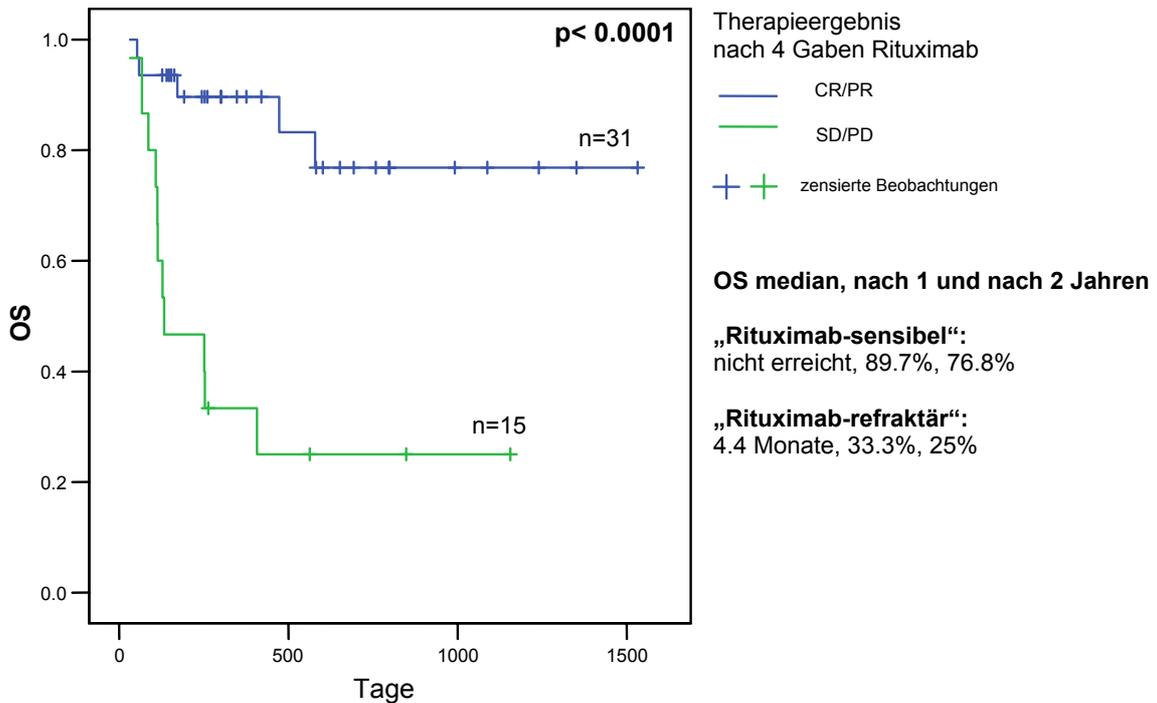


Abbildung 27: Gesamtüberleben nach sequentieller Therapie mit Rituximab und CHOP-21 gruppiert nach dem Therapieergebnis nach Rituximab

3.5.2.3. Diskussion

Innerhalb des sequentiellen Protokolls mit Rituximab und CHOP-Chemotherapie kommt der primären Sensibilität gegenüber Rituximab gemessen als komplette oder partielle Remission nach 4 applizierten Gaben Rituximab ein für das Gesamtüberleben der Patienten somit überragender prognostischer Wert zu (vgl. Kap. 3.5.1, [18]). Die Tatsache, dass die Therapie mit Rituximab wenig toxisch ist und dieser Parameter im Rahmen des sequentiellen Vorgehens zeitnah erhoben werden kann, macht ihn zu einem sinnvollen Parameter für eine nachfolgend Risiko-adaptierte Therapie.

¹ Log-Rank-Test CR versus SD: $p=0.0110$, CR versus PD: $p<0.0001$, PR versus SD: $p=0.0830$, PR versus PD: $p=0.0003$

3.6. Prognostische Faktoren bei refraktärer und rezidivierter PTLD

Die Analyse von prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben bei refraktärer und rezidivierter PTLD wurden in einer Gesamtgruppe von Patienten untersucht, die als Erstlinientherapie entweder eine Therapie mit CHOP (+/- Rituximab), VAD (+/- Rituximab) oder eine Rituximab-Monotherapie (+/- virustatischer Therapie) erhalten hatten. Chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten hatten als Salvagetherapien Schemata wie Carboplatin und Etoposid, Bendamustin oder dosisintensive Protokolle wie DexaBEAM, Dexamethason/AraC oder ICE erhalten. Nur zwei Patienten wurden mit Hochdosistherapie und autologer oder allogener SZT behandelt. Patienten, die bisher nicht chemotherapeutisch behandelt worden waren, erhielten als Salvage-Regime zumeist CHOP oder eine CHOP-ähnliche Therapie.

3.6.1. Patienten und Methoden

Insgesamt wurden 29 Patienten mit refraktärer oder rezidivierter PTLD bezüglich des prognostischen Wertes folgender Parameter untersucht:

- frühe versus späte PTLD
- polymorphe versus monomorphe PTLD
- EBV-positive versus EBV-negative PTLD
- refraktäre versus rezidierte PTLD
- limitiertes versus fortgeschrittenes Stadium im Rezidiv (Ann-Arbor I/II versus Ann-Arbor III/IV)
- normale versus erhöhte LDH (kleiner versus größer 250 U/ml)
- Alter unter versus über 45 bzw. 55 Jahren
- guter versus eingeschränkter Allgemeinzustand (ECOG 0-1 versus ECOG 2-4)
- Kreatinin < 2.5 mg/dl versus > 2.5 mg/dl
- zytostatische Vortherapien versus lediglich Rituximab-haltige Vortherapien

Das zurundeliegende Patientenkollektiv ist ausführlich in den Kapiteln 3.3.1 und 3.4.1, bzw. in den Tabellen 12 und 14 dargestellt. Die beiden Patienten, die dosisintensive Therapieschemata erhalten hatten, wurden aus dieser Auswertung ausgeschlossen. Die statistische Analyse erfolgte univariat in Bezug auf das Gesamtüberleben mittels Log-Rank-Test.

3.6.2. Ergebnisse

Einzig ein reduzierter Performance-Status mit einem ECOG zwischen 2 und 4 und das Vorliegen einer eingeschränkte Nierenfunktion mit einem Serumkreatinin >2.5 mg/dl stellen prognostisch hochsignifikante, ungünstige Prädiktoren für das Gesamtüberleben in diesem Patientenkollektiv dar ($p=0.0008$ und 0.0002). Bei Patienten dieser Subgruppen lag das mediane Gesamtüberleben bei 0.87 bzw. 0.63 Monaten, wohingegen Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0 oder 1) und einem Kreatinin < 2.5 mg/dl ein medianes Gesamtüberleben von 31.7 bzw. 22.8 Monaten erreichen.

In der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG zwischen 2 und 4 ist es bei insgesamt 4 von 8 Patienten unter der Rezidivchemotherapie zu letalen therapieassoziierten Komplikationen gekommen (2x Sepsis, 2x intestinale Peforation mit nachfolgender Sepsis). 3 weitere Patienten, bei denen aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen eine Dosisreduktion der Zytostatika durchgeführt werden musste, verstarben frühzeitig im Progress der Erkrankung. Lediglich einer von acht Patienten erreichte nach insgesamt 6 Zyklen einer Therapie mit Bendamustin eine komplette Remission (DFS 16.9 Monate).

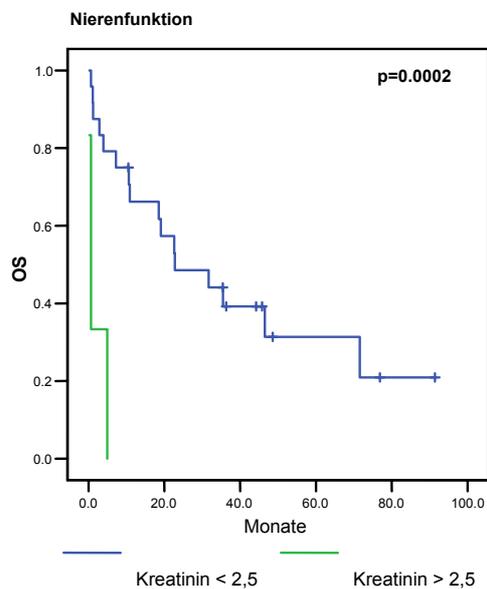
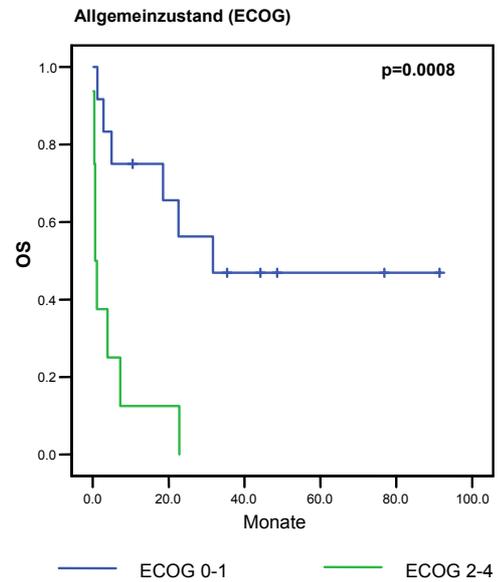
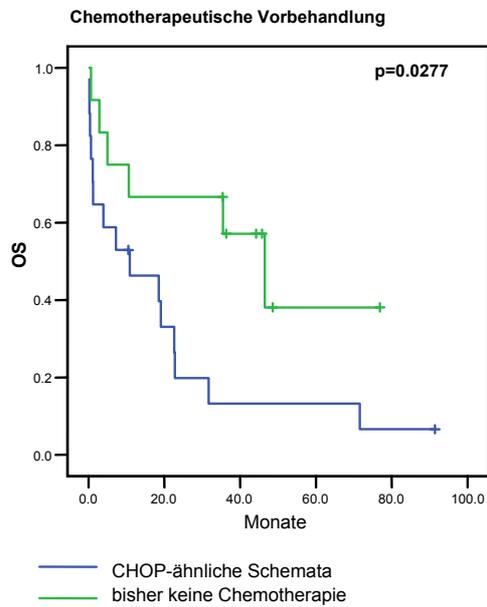
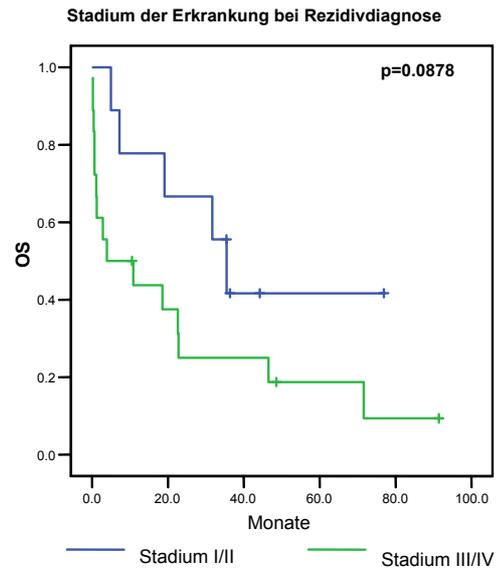
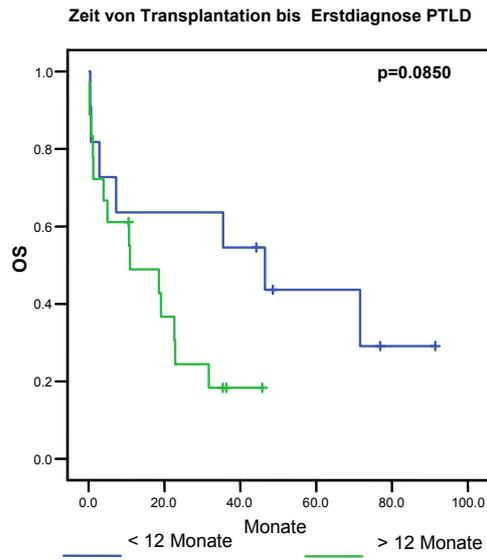
In der Subgruppe der Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion verstarben 2 von 3 Patienten an therapieassoziierten Nebenwirkungen (Sepsis, bzw. Sepsis nach intestinaler Perforation). Bei dem dritten Patienten, der ein PTLD-Rezidiv eines diffus-großzelligen B-NHL 6 Monate nach initialer Therapie mit Rituximab erlitten hatte, mußte aufgrund der insgesamt schlechten Therapieverträglichkeit von CHOP, nach dem ersten applizierten Zyklus eine mehrwöchige Therapiepause eingelegt und die Therapie dann mit einem palliativen Regime (Ixoten) fortgeführt werden. Der Patient verstarb 5 Monate nach Diagnose des PTLD-Rezidivs im Progress der Erkrankung.

Ein reduzierter Allgemeinzustand und eine stark eingeschränkte Nierenfunktion von Patienten mit PTLD sind somit aufgrund der damit einhergehenden erhöhten therapieassoziierten Toxizität und der resultierenden Notwendigkeit der Dosisreduktion von Zytostatika als prognostisch ungünstig anzusehen.

Die tumorspezifischen Risikofaktoren „histologischer Subtyp der PTLD“, „EBV-Assoziation“, „LDH“, „Ansprechen auf die Vortherapie“ beeinflussen das Gesamtüberleben der Patienten mit PTLD in der Rezidivsituation hingegen nicht wesentlich, in dieser Auswertung zumindest nicht statistisch signifikant. Für die Risikofaktoren „Erkrankungsstadium nach Ann-Arbor“ und „Zeit zwischen Transplantation und Erstdiagnose der PTLD“ ergibt sich ein Trend für ein reduziertes Überleben bei Patienten mit einem ausgedehnten Rezidiv und später PTLD.

Als weiter signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben hat sich die Frage nach den bisher applizierten Vortherapien herausgestellt ($p=0.0277$). In der Subgruppe der nicht chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten betrug das mediane Gesamtüberleben 46.5 Monate. In der Subgruppe der chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten betrug das mediane Gesamtüberleben 10.9 Monate. Hierbei ist jedoch grundsätzlich zu bedenken, dass sich diese beiden Gruppen nicht nur in ihren bisherigen Vortherapien unterscheiden, sondern auch grundsätzlich unterschiedliche Zweitlinientherapien erhalten haben (CHOP in der Gruppe der auf Rituximab refraktären/rezidierten Patienten bzw. Carboplatin/Etoposid und Bendamustin in der Gruppe der chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten).

Tabelle 20: Univariate Analyse prognostischer Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben bei 29 Patienten mit refraktärer und rezidivierter PTLD		
Variable	Medianes OS (Monate)	p (log-rank Test)
Zeit von Transplantation bis Erstdiagnose PTLD		
0-12 Monate	46.52	
> 12 Monate	10.87	0.0850
Histologie		
Polymorph	19.70	
Monomorph	22.60	0.9049
Histologischer EBV-Status		
EBV positiv	18.53	
EBV negativ	31.70	0.7669
Ansprechen auf die Vortherapie		
Refraktär	22.60	
Rezidiert	10.87	0.9191
Stadium bei Einleitung der Rezidivtherapie		
Ann-Arbor I/II	35.47	
Ann-Arbor III/IV	7.39	0.0878
LDH		
Normal	18.53	
Erhöht	19.07	0.7832
Alter		
< 45 / \geq 45	31.70 vs. 10.87	0.7089
< 55 / \geq 55	27.25 vs. 10.87	0.2360
Allgemeinzustand		
ECOG 0-1	31.70	
ECOG 2-4	0.87	0.0008
Kreatinin		
< 2.5 mg/dl	22.80	
> 2.5 mg/dl	0.63	0.0002
Vortherapien		
zytostatisch (CHOP oder VAD +/- Rituximab)	10.87	
bisher keine zytotatischen Therapien	46.52	0.0277



+ + zensierte Beobachtung

Abbildung 28: Prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben bei refraktärer und rezidivierender PTLD

n= 29

Verwendung von Indizes

Für die Erstlinientherapie wie auch für die Rezidivtherapie der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome in der Normalbevölkerung wurden verschiedene prognostische Indizes entwickelt, die dazu dienen Risikogruppen zu definieren und Patienten ihrem Risiko entsprechend individualisiert behandeln zu können. Der für die Rezidivtherapie der aggressiven Non-Hodgkin Lymphome am häufigsten angewandte Index ist der sAAIPI (second-line age-adjusted IPI). Der sAAIPI verwendet ein Punktesystem aus erhöhter LDH, fortgeschrittenem Stadium (III/IV nach Ann-Arbor) und Performance-Status (ECOG 2-4) und ist nur für Patienten unter 60 Jahren definiert. Insgesamt können 3 Punkte erreicht werden, anhand derer 3 Risikogruppen definiert werden: niedriges Risiko (0 Punkte), intermediäres Risiko (1 Punkt), hohes Risiko (2 oder 3 Punkte). Wendet man den sAAIPI auf die Gruppe der Patienten mit einem PTLD-Rezidiv an, wird mittels des Log-rank Testes keine statistische Signifikanz erreicht ($p=0.2415$, $p[\text{Trend}]=0.0918$, Tabelle 21), d.h. die definierten Risikogruppen korrelieren nur schlecht mit dem in diesem Kollektiv beobachteten Gesamtüberleben.

Kombiniert man neben den in der Rezidivsituation für das Überleben der Patienten hochrelevanten Faktoren Allgemeinzustand (ECOG >2) und Nierenfunktion (Krea >2.5 mg/dl) die schwach signifikanten Risikofaktoren Alter (> 55 Jahre), Zeit zwischen Transplantation und PTLD (>12 Monate), fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung (Stadium III/IV nach Ann Arbor) und chemotherapeutische Vorbehandlung zu einem eigenständigen Punktesystem (0-6 Punkte), so ergeben sich hieraus 3 distinkte Risikogruppen (niedriges Risiko: 0-1 Punkte, intermediäres Risiko: 2-4 Punkte, hohes Risiko: 5-6 Punkte), mit hohem prognostischen Wert ($p=0.0002$, p für Trend= 0.0004 , Tabelle 21, Abbildung 29).

Tabelle 21: Univariate Analyse prognostischer Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben bei 29 Patienten mit refraktärer und rezidivierter PTLD – prognostische Indizes

Index	p (Log-rank Test)	Hazard Ratio (95%-Konfidenzintervall)
sAAIPI (Alter ≤ 60 Jahre)	0.2415	
sAAIPI low vs. intermediate	0.3304	0.0000 (0.0233-3.541)
sAAIPI low vs. high	0.1923	0.0000 (0.0407-1.904)
sAAIPI intermediate vs. high	0.2410	0.4917 (0.1465-1.621)
sPTLD PI	0.0004	
sPTLD PI low vs. intermediate	0.0087	0.0000 (0.0401-0.6273)
sPTLD PI low vs. high	0.0067	0.0000 (0.0068-0.4489)
sPTLD PI intermediate vs. high	0.0038	0.2247 (0.0069-0.3854)

Abkürzungen: sAAIPI= Second-line age adjusted International Prognostic Index (Hamalin et al 2003) LDH = Lactatdehydrogenase-Aktivität; sPTLD PI = Second-line PTLD-specific Prognostic Index

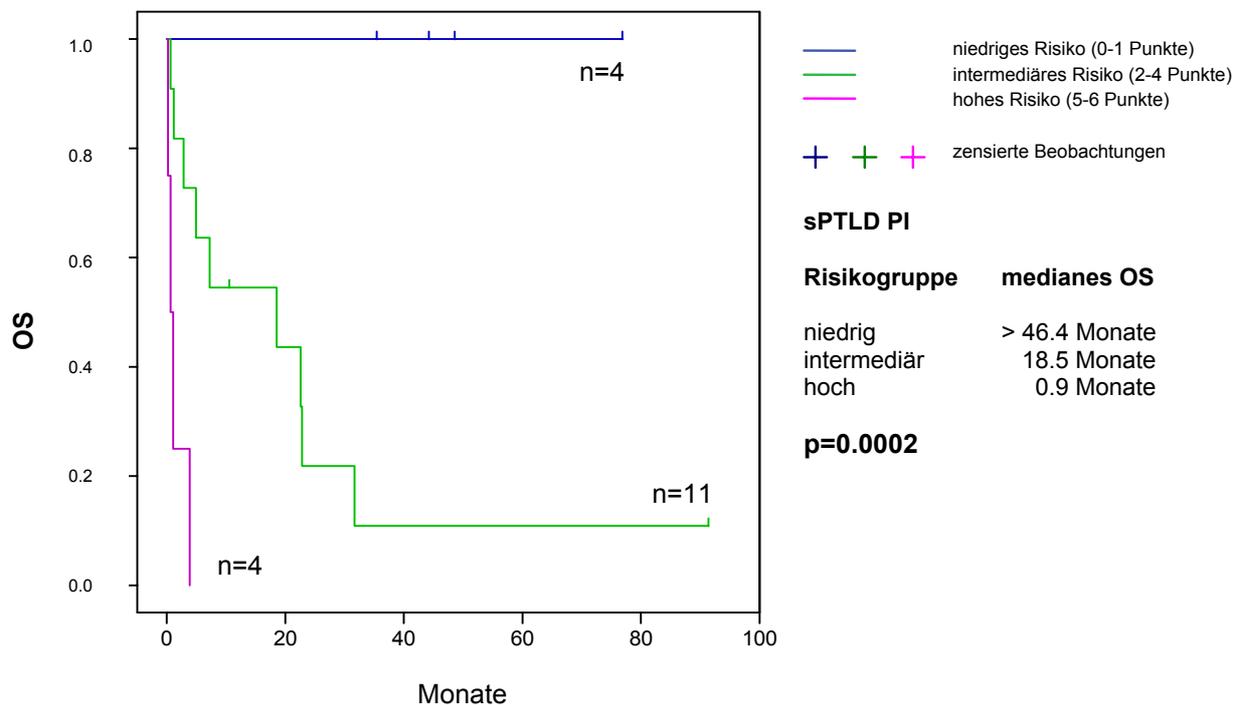


Abbildung 29: Gesamtüberleben nach Risikostratifikation entsprechend eines PTLD-spezifischen second-line Index (sPTLD PI)

3.6.3. Diskussion

Der in der Normalbevölkerung gut evaluierte sAAIPI Index ist auf das spezielle Kollektiv organtransplantierter Patienten somit nicht anwendbar. Neben der zu den aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen in der Normalbevölkerung differenten Biologie der PTLD scheinen hier vor allem therapieassoziierte Charakteristika wie die hohe Infektanfälligkeit und die eingeschränkten Organfunktionen transplantierter Patienten entscheidende Unterschiede zu sein, die sich in den hohen prognostischen Vorhersagewerten von Allgemeinzustandes und Nierenfunktion widerspiegeln, jedoch in den gängigen prognostischen Indizes nicht ausreichend Berücksichtigung finden. Der hohe Vorhersagewert spezifischer prognostischer Indices in der Rezidivsituation der PTLD ermöglicht eine Risiko-adaptierte Therapie in diesem besonders schwierig zu therapierendem Patientenkollektiv.