

4. Diskussion

4.1. Chemotherapeutische Optionen in der Erstlinientherapie der PTLD

4.1.1. Single agent Rituximab und CHOP-21 Monotherapie in der Erstlinienbehandlung der PTLD

Die Therapie der PTLD bei intensiv vorbehandelten Patienten ist häufig durch Funktionseinschränkungen verschiedener Organsysteme, v.a. der Niere, der Leber und des Knochenmarks beeinträchtigt. Dennoch benötigen letztlich aber 50% der Patienten mit PTLD eine zytotoxische Chemotherapie [50, 64, 90]. Aufgrund der erhöhten Rate an infektiösen Komplikationen in diesem Patientengut wurde bereits frühzeitig nach alternativen Behandlungsstrategien gesucht und z.B. monoklonale Antikörper gegen B-Zell-Oberflächen-Antigene eingesetzt. Die zuerst verwendeten Target-Antigene waren das CD21-Antigen, ein Oberflächenrezeptor, der auch durch das Epstein-Barr Virus erkannt wird, und das CD24-Antigen, welches von B-Zellen und Granulozyten exprimiert wird. In einer prospektiven Studie mit 58 Patienten mit PTLD nach Knochenmarkstransplantation (27 Patienten) bzw. nach Transplantation solider Organe (31 Patienten), in der diese Antikörper erstmals verwendet wurden, wurde eine Rate von insgesamt 61% kompletten Remissionen und ein Langzeitüberleben von 46% nach 5 Jahren beschrieben [6]. Die verwendeten Antikörper waren muriner Herkunft und sind nicht kommerziell verfügbar.

Nach der Einführung des CD20-Antikörpers Rituximab wurde wiederholt die Effektivität dieser Therapie bei gleichzeitig nur geringer Rate an toxischen und infektiösen Nebenwirkungen in der Behandlung der PTLD in Einzelfallberichten und kleinen retrospektiven Fallserien beschrieben. Aktuell liegen die Ergebnisse von zwei prospektiven Studien zur Rituximab-Monotherapie in der Erstlinienbehandlung der PTLD vor, welche zusammen die derzeit größte Erfahrung in der Behandlung der PTLD mit dieser Substanz darstellen, die bisher publiziert wurde [17, 69].

Die Studie der deutschen PTLD-Studiengruppe war als prospektive multizentrische Therapiestudie angelegt. Insgesamt wurden zwischen März 1999 und April 2002 17 Patienten mit CD20-positiver PTLD rekrutiert und mit vier wöchentlichen Gaben von Rituximab (375 mg/m²) behandelt. Der Stichtag der Datenanalyse war der 1. April 2003. Bei allen Patienten war die immunsuppressive Therapie nach

Diagnose der PTLD reduziert worden, jedoch ohne relevantes Ansprechen geblieben. Eine ineffektive antivirale Therapie parallel zur Reduktion der Immunsuppression war kein Ausschlußkriterium für einen Studieneinschluß eines Patienten. Die Ansprechraten wurden mittels CT-Restaging entsprechend der International Workshop Criteria [16] 2-4 Wochen nach der letztmaligen Gabe von Rituximab bestimmt. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Studie betrug 24 Monate.

Diese Studie zeigte eine Rate von 53% kompletten Remissionen (9 von 17 Patienten). Partielle Remissionen wurden in einem, minor Remissionen in zwei Patienten beobachtet. 3 Patienten hatten eine stabile, nur ein Patient eine progrediente Erkrankung. Das mittlere erkrankungsfreie Überleben nach Erreichen einer kompletten Remission betrug 17.8 Monate [69].

In der Therapiestudie der französischen PTLD Studiengruppe (43 Patienten) wird eine Gesamtansprechrates von 44.2% 8 Wochen nach Beendigung der Therapie beschrieben (9 CR, 3 CRu, 7 PR). Nach einem Jahr lag die Gesamtansprechrates bei 34.1%. Die mediane Nachbeobachtungszeit dieser Studie betrug 12 Monate. Das Studiendesign war dem der deutschen Studie vergleichbar (keine Vorbehandlungen, kein relevantes Ansprechen auf eine Reduktion der Immunsuppression). Die Patientenrekrutierung erfolgte in 15 französischen und 4 belgischen Zentren zwischen Mai 2000 und Dezember 2001.

In keiner der beiden Studien kam es unter der Therapie mit Rituximab zu einer relevanten therapieassoziierten Mortalität. Insbesondere traten keine schweren infektiösen Komplikationen auf. Bei guter Wirksamkeit auch als Monotherapie und exzellenter Verträglichkeit hat Rituximab daher sicher einen hohen Stellenwert in der Behandlung der PTLD. Das progressionsfreie Überleben nach Monotherapie mit Rituximab beträgt jedoch median lediglich 6 Monate [18]. Die Erstlinienbehandlung mit CHOP-21 zeigt hingegen eine deutlich geringere Progress- bzw. Rezidivrate (vgl. Kap. 3.1). Der Vorteil der geringen therapieassoziierten Toxizität der Rituximab Monotherapie wird somit durch eine höhere Rate an auf diese Therapielinie refraktäre Patienten gemindert. Aktuelle und künftige Therapiestudien versuchen daher die Vorteile beider Therapieschemata miteinander zu verbinden.

4.1.2. Die synchrone Kombination von Rituximab und CHOP in der Erstlinientherapie der PTLD

4.1.2.1. Erfahrungen mit der synchronen Applikation von Rituximab und CHOP in der Behandlung aggressiver Non-Hodgkin Lymphome der Normalbevölkerung

Es existieren umfangreiche Therapieerfahrungen in der Behandlung aggressiver Non-Hodgkin Lymphome (NHL) mit dem CD20-Antikörper Rituximab. Rituximab hat hier in den letzten Jahren einen festen Stellenwert in der Kombinationsbehandlung mit CHOP-ähnlichen Chemotherapieregimen erlangt.

Die erste große, prospektive, randomisierte Analyse der Erstlinienbehandlung CD20-positiver DLBCL bei älteren Patienten (Patienten > 60 Jahre) mit 8 Zyklen Rituximab+CHOP-21 versus 8 Zyklen CHOP-21 von Feugier et al. hatte für den Therapiearm 8 x Rituximab+CHOP-21 eine signifikant höhere komplette Remissionsrate von 75% versus 63% ($p=0.005$) und eine signifikant geringere Progressionswahrscheinlichkeit (9% versus 22%, $p=0.002$) ergeben. Diese höhere Ansprechraten hat sich nachfolgend in ein verbessertes Langzeitüberleben der mit Rituximab+CHOP-21 behandelten Patienten umgesetzt (5 Jahres Gesamtüberleben 58% versus 45%, $p=0.007$) [28]. Ähnliche Ergebnisse hat auch die MInT-Studie aufgezeigt, die die Erstlinienbehandlung CD20-positiver DLBCL bei jüngeren Patienten (18-60 Jahre) mit niedrigem Risiko (IPI: 0 bis 1, Stadium II-IV, Stadium I mit hoher Tumorlast) prospektiv, randomisiert in den Therapiearmen 6 x Rituximab plus CHOP-ähnliche Chemotherapie (CHOP-21, CHOEP-21, MACOP-B, pMitCEBO) versus 6 Zyklen CHOP-ähnliche Chemotherapie (CHOP-21, CHOEP-21, MACOP-B, pMitCEBO) geprüft hat. Patienten, die zusätzlich zur Chemotherapie Rituximab erhalten haben, hatten eine hochsignifikant höhere Rate an kompletten Remissionen (86% versus 68%, $p<0.00000005$) und ein längeres Gesamtüberleben (OS nach 2 Jahren 95% versus 86%, $p=0.0002$) [73]. Auch bei intensiveren Chemotherapieregimen wie CHOP-14 kann die Hinzunahme von Rituximab zur Chemotherapie die Ansprechraten und die Zeit bis zum Therapieversagen signifikant verlängern. So wurde in der RICOVER 60 Studie (CD20-positiver DLBCL, Stadium I-IV, Patienten > 60 Jahre) im Therapiearm 8x Rituximab + 6x oder 8x CHOP-14 eine im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie signifikant höhere Ansprechraten von 81% versus 73% ($p=0.008$) erreicht. Die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) war im Therapiearm 8x Rituximab + 6x oder 8x CHOP-14 im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie überlegen (TTF nach >2 Jahren 70% vs. 57%, $p=0.000025$). Diese Therapiestudie belegt auch, dass durch die Hinzunahme von Rituximab zur

Chemotherapie 6 Zyklen CHOP-14 8 Zyklen CHOP-14 nicht unterlegen sind und durch die Kombination mit Rituximab Chemotherapie eingespart werden kann (TTF 8x Rituximab plus 6x CHOP-14 versus 8x Rituximab plus 8x CHOP-14 nach > 2 Jahren medianen Nachbeobachtung 62% versus 64%, $p=0.23$) [72].

4.1.2.2. Erfahrungen mit der synchronen Applikation von Rituximab und CHOP in der Behandlung aggressiver Non-Hodgkin Lymphome HIV-positiver Patienten

Sowohl HIV- assoziierte Lymphome als auch Posttransplantationslymphome sind gekennzeichnet durch die zentrale Rolle erworbener Immundefekte. Bei beiden Entitäten finden sich Assoziationen mit dem onkogenen Epstein-Barr Virus (EBV), seltener auch mit dem Humanen Herpes Virus 8 (HHV8), die Erkrankungen zeigen ähnliche Manifestationsmuster und sind beide durch eine hohe Rate an infektiösen Komplikationen unter Chemotherapie gekennzeichnet [91]. Insofern können aus den Therapieerfahrungen mit HIV-assoziierten Lymphomen in gewissem Rahmen Rückschlüsse auf den Stellenwert entsprechender Therapieoptionen in der Behandlung der PTLD gezogen werden.

In der Ära vor dem Einsatz von HAART war die Chemotherapie von HIV-assoziierten Lymphomen durch eine sehr hohe Rate an opportunistischen Infektionen kompliziert, die in 28 – 78 % der Fälle zum Tode führten und Ansprechraten von lediglich 20-33% aufwiesen. Komplette Remissionen konnten nur in einer kleinen Anzahl von Patienten erzielt werden und das mediane Überleben betrug weniger als 6 Monate [33, 54]. Um die Verträglichkeit zu verbessern wurde nachfolgend der Einsatz niedrig-dosierter Chemotherapieregime geprüft. Die AIDS Clinical Trials Group verglich hierzu die standarddosierte Chemotherapie aus Methothrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin und Dexamethason (m-BACOD) mit Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (+GMCSF) mit low-dose m-BACOD ohne GMCSF. Daten von 192 Patienten waren auswertbar und es konnte kein signifikanter Unterschied in der Rate an kompletten Remissionen gefunden werden (volldosiert 52% versus 41% in der reduzierten Dosierung). Das mediane Überleben betrug 6.8 Monate versus 7.7 Monate. Low-dose m-BACOD war mit einem statistisch überlegenem Toxizitätsprofil assoziiert. Basierend auf dieser großen randomisierten Studie wurden dosisreduzierte Chemotherapieregime in der prae-HAART Ära als bevorzugte Chemotherapieregime für HIV-infizierte Patienten mit Lymphomen angesehen [47]. Mit der Verfügbarkeit von HAART wurde durch die Reduktion der infektiösen Komplikationen unter HAART der Einsatz standarddosierter

Chemotherapieregime möglich [77], wobei mit dosisadaptiertem EPOCH (Etoposid, Doxorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid und Prednison) Remissionsraten von 74% erreicht werden [58].

Zum Stellenwert von Rituximab in der Therapie HIV-assoziiertes Lymphome liegen kontroverse Daten vor. Die bisher einzige Phase III Studie, die den Stellenwert von Rituximab in der Behandlung HIV-assoziiertes Lymphome geprüft hat, wurde vom AIDS Malignancy Consortiums des National Cancer Instituts (NCI) durchgeführt und vergleicht standarddosiertes CHOP-21 mit CHOP-21 + Rituximab (R-CHOP-21). Die Rate an kompletten Remissionen war in der R-CHOP-21-Gruppe (96 Patienten) höher (57.6%) als in der CHOP-21-Gruppe (47 Patienten, CR: 47%). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 137 Wochen betrug die Zeit bis zur Progression, das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben 125, 45 und 139 Wochen in der R-CHOP-21-Gruppe und 85, 38 und 110 Wochen in der CHOP-21-Gruppe. Auch diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Lediglich die Analyse der Todesursachen zeigte einen signifikanten Unterschied mit signifikant mehr Lymphom-assoziierten Todesfällen in der CHOP-21-Gruppe und einer signifikant erhöhten Rate an infektionsbedingten Todesfällen in der R-CHOP-21-Gruppe. Insgesamt waren 15 der 16 Patienten, die an Infektionen verstarben, mit R-CHOP-21 behandelt worden. Es muß jedoch kritisch bedacht werden, dass 9 der 15 Patienten, die im R-CHOP-21-Arm verstorben sind, eine CD4-Zellzahl $< 50/\mu\text{l}$ aufwiesen und insgesamt mehr Patienten im R-CHOP-21-Arm CD4-Zellzahlen unter $50/\mu\text{l}$ hatten. Dies ist ein Umstand, der auch in der HAART-Ära grundsätzlich mit einer erhöhten Rate bakterieller Infektionen verbunden ist [46]. Andere Arbeiten hatten zuvor eine höhere Rate an kompletten Remissionen ohne erhöhtes Risiko tödlicher Infektionskomplikationen unter rituximabhaltiger Chemotherapie ergeben [84], wohingegen die gepoolten Daten von 3 Phase II Studien zum Einsatz von R-CDE eine erhöhte Rate an infektiösen Komplikationen zu bestätigen scheinen [83].

4.1.2.3. Erfahrungen mit der synchronen Applikation von Rituximab und CHOP in der Behandlung organtransplantierten Patienten

Eine erste prospektive Pilotstudie zur synchronen Kombination von Rituximab mit einer niedrig dosierten Chemotherapie mit Cyclophosphamid ($600\text{mg}/\text{m}^2$) und Prednison (2 mg/kg, Tag 1-5) bei Kindern mit PTLD zeigte bei hohen Ansprechraten von 5 kompletten und einer partiellen Remission bei insgesamt 6 behandelten Patienten keine erhöhte Rate an infektiösen Komplikationen [38, 70]. Zu dem gleichen Ergebnis kommt auch eine retrospektive Auswertung von insgesamt 19 Patienten mit

PTLD, die mit CHOP bzw. R-CHOP behandelt wurden [27]. Leider werden in dieser Analyse keine Daten präsentiert, ob und inwieweit die zusätzliche Gabe von Rituximab zur Chemotherapie mit CHOP bei Patienten mit PTLD zu einem verbesserten Ansprechen und/oder Überleben führt.

Die ersten eigenen Erfahrungen aus der Behandlung der rezidivierten und refraktären PTLD mit Rituximab plus Carboplatin/Etoposid bzw. mit Rituximab plus Bendamustin zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil für die Gruppe der mit Rituximab plus Chemotherapie behandelten Patienten (vgl. Kap 3.4.2.4).

4.1.3. Der sequentielle Einsatz von Rituximab und CHOP in der Behandlung organtransplantierter Patienten

Die bisherigen Ergebnisse zum sequentiellen Einsatz von Rituximab und CHOP-21 in der Erstlinientherapie der PTLD (PTLD-1 Studie) bestätigen die Hypothese, dass ein sequentielles Vorgehen die Vorteile der Rituximab- und CHOP-21-Monotherapie bei organtransplantierten Patienten miteinander verbinden kann und dabei mit einer geringeren therapieassoziierten Toxizität als eine CHOP-21-Monotherapie einhergeht und zu einer deutlichen Verbesserung der Ansprechrate auf 80%-90% mit einem hohen Anteil kompletter Remissionen (65%) führt (vgl. Tabelle 5, Kap. 3.1.2, [27, 87]).

Das krankheitsfreie 1-Jahres Überleben nach sequentieller Therapie beträgt 77.4%, unterscheidet sich also nicht wesentlich von dem nach Rituximab-Monotherapie [18, 87] und dem nach Erstlinientherapie der PTLD mit CHOP-21 (vgl. Kap. 3.1, [19]). Allerdings erreichen in beiden Monotherapie-Protokollen prozentual weniger Patienten eine komplette Remission. Im Fall der Rituximab-Monotherapie ist dies auf die per se deutlich niedrigere Rate an kompletten Remissionen, im Fall der Erstlinientherapie mit CHOP auch auf die höhere Rate letaler therapieassoziiierter Toxizität zurückzuführen.

Das progressionsfreie Überleben nach sequentieller Therapie ist dem progressionsfreien Überleben nach Erstlinientherapie mit Rituximab signifikant überlegen ($p=0.0006$, [18]). Das Gesamtüberleben ist in beiden Studien nahezu identisch (1-Jahres OS jeweils 72.4%, $p=0.5563$). Für die Subgruppe von Patienten, die innerhalb des sequentiellen Schemas bereits nach Rituximab eine komplette Remission erreichen (ca. 20-30%), scheint daher ein abwartendes Verhalten und der erstmalige Einsatz einer zytostatischen Therapie bei erneuter Behandlungsbedürftigkeit vertretbar. Auch der hohe prädiktive Wert des Ansprechens auf Rituximab für das Gesamtüberleben nach sequentieller Therapie unterstützt solch ein Vorgehen zumal die Daten zur Zweitlinienbehandlung der PTLD nach Versagen von Rituximab belegen, dass die PTLD chemotherapiesensibel bleibt und mit CHOP-21 in dieser

Situation erneut Ansprechraten von 70% und komplette Remissionsraten von 50% erreicht werden können (Kap. 3.3.4. und 4.2.1.).

Im Vergleich zu lediglich mit CHOP-21 behandelten Patienten zeigt sich ein Trend für ein längeres progressionsfreies und ein längeres Gesamtüberleben unter sequentieller Therapie mit CHOP-21 und Rituximab ($p=0.1098$, $p=0.075$). In Anbetracht der höheren Toxizität der CHOP-21-Erstlinientherapie sollte alleiniges CHOP-21 Patienten mit CD20-negativer PTLD vorbehalten bleiben.

4.2. Chemotherapeutische Optionen bei refraktärer und rezidivierender PTLD

4.2.1. Rezidive nach Rituximab Monotherapie

Eine Rituximab Monotherapie wird in der Behandlung der aggressiven Lymphome in der Normalbevölkerung ohne Kombination mit Chemotherapie eher selten eingesetzt, ist jedoch bei Patienten mit PTLD eine etablierte Erstlinientherapie. Die publizierte Datenlage zu möglichen Zweitlinientherapien nach Versagen von single agent Rituximab ist jedoch sehr limitiert, sodaß die in Kapitel 3.3.2. dargestellte retrospektive Auswertung von 12 Patienten die bisher größte Therapieerfahrung in der Behandlung der PTLD in der Progress- bzw. Rezidivsituation nach Vorbehandlung mit Rituximab darstellt. CHOP-21 war bei diesen Patienten weiterhin effektiv und mit einer Gesamtansprechrate von 70% und einer Rate an kompletten Remissionen von 50% assoziiert (vgl. Kap 3.3.2, [93]). Das mediane progressionsfreie Überleben nach Therapie mit CHOP-21 beträgt > 48 Monate, das mediane Gesamtüberleben etwa 36 Monate. Das Erreichen einer kompletten Remission unter Chemotherapie ist wie in der Erstlinientherapie der PTLD auch nach Versagen von Rituximab wichtigster Prädiktor für das Langzeitüberleben der Patienten.

Diese Daten deuten daraufhin, dass die PTLD nach primärem oder sekundärem Versagen einer vorherigen Rituximab-Monotherapie grundsätzlich chemotherapiesensibel bleibt und bei einem Gesamtüberleben von 42% nach 5 Jahren auch in dieser Situation Heilung für einen signifikanten Anteil von Patienten erreicht werden kann. In Einzelfällen kann allerdings auch die Strahlentherapie, eine weitere Reduktion der Immunsuppression, der erneute Einsatz von Rituximab oder eine antivirale Therapie eine geeignete Therapieform darstellen (Kap.3.3.2).

Die therapieassoziierte Toxizität von CHOP-21 war - analog zu den Erfahrungen in der Erstlinientherapie der PTLD mit CHOP-21 Monotherapien - in dieser Studie relativ hoch, obwohl keine infektiösen Todesfälle unter CHOP aufgetreten waren. Bei mehreren Patienten war jedoch eine Therapieumstellung auf eine weniger toxische zytostatische Monotherapie notwendig geworden und andere Patienten hatten aufgrund von Toxizität nicht die volle Zahl von 6 Zyklen CHOP-21 erhalten.

PMitCEBO und PACEBOM sind anthrazyklinbasierte Chemotherapieregime, die in ihrer Effektivität und in der applizierten Dosis der zytotoxischen Medikamente CHOP-21 vergleichbar sind. Bei beiden Regimen handelt es sich um wöchentlich zu applizierende Regime, wodurch im Vergleich zum 3-

wöchentlichen CHOP-21 Regime jeweils eine geringere relative Dosis appliziert wird [11, 56, 57]. Da hierdurch die Chance erhöht werden könnte, häufiger die komplette Chemotherapie zu applizieren, könnten PMitCEBO und PACEBOM interessante Alternativen zu CHOP-21 bei Patienten mit erhöhter Komorbidität sein.

4.2.2. Rezidive nach vorangegangener Chemotherapie

Derzeit existieren weder in der Normalbevölkerung noch in der Gruppe der organtransplantierten Patienten Standardsalvagertherapien für Patienten mit aggressiven Lymphomen. Bei Patienten der Normalbevölkerung kommen jedoch verschiedene gut evaluierte chemotherapeutische Behandlungsregime in Betracht. DHAP (Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin) ist sicher eines der am häufigsten eingesetzten Regime [95], auch wenn es insbesondere bei älteren Patienten zu einer substantiellen Nephrotoxizität kommen kann. Die Effizienz anderer in der Normalbevölkerung häufig eingesetzter Salvage-Regime wie DexaBEAM/Mini-BEAM [34], ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin) [96] oder ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) [62] scheint vergleichbar mit DHAP zu sein. Die Ansprechraten liegen jeweils zwischen 60% und 70%, die kompletten Remissionsraten zwischen 25% bis 30% mit einer retrospektiven Analyse, die eine höhere Ansprechrate für ESHAP suggeriert [78]. Aktuell stellen die konventionellen Salvage-Regime in der Normalbevölkerung in der Regel den ersten Teil einer Gesamtstrategie dar, die in eine nachfolgende Hochdosistherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) mündet. Entsprechend stehen Langzeitdaten für die konventionellen Salvage-Regime in der Normalbevölkerung nur in sehr begrenztem Umfang zur Verfügung.

Für Patienten der Normalbevölkerung, denen aufgrund von Begleiterkrankungen eine Hochdosistherapie nicht zugemutet werden kann oder bei denen aufgrund einer vorbestehenden Niereninsuffizienz eine Therapie mit Cisplatin nicht möglich ist, haben sich in der jüngsten Vergangenheit zunehmend mehr Chemotherapieregime herausgebildet, die sich durch eine signifikante Aktivität gegenüber der Grunderkrankung - bei gleichzeitig verbesserter Verträglichkeit - auszeichnen. Eine Kombination aus Dexamethason, Cytarabin und Oxaliplatin (DHOX) [15] stellt eine deutliche Verbesserung mit einer reduzierten Nephrotoxizität gegenüber Cisplatin-haltigen Schemata wie DHAP dar, wobei das Problem der Hämatotoxizität mit etwa 75% Grad 3 und Grad 4 Neutropenien sowie 75% Grad 3 und 4 Thrombopenien bestehen bleibt. Andere Kombinationschemotherapien mit Gemcitabin, Cisplatin und Dexamethason (Gem-Cis-Dex) [23] oder Gemcitabin mit Oxaliplatin und Rituximab (R-GEMOX) [35] zeigen hingegen eine signifikante Aktivität auch bei refraktären und

rezidierten aggressiven Lymphomen bei ausgeprägt vorbehandelten Patienten mit geringerer Nephro- sowie geringerer Hämatoxizität.

Gemcitabine (1000 mg/m² Tag 1 und 8), Cisplatin (75 mg/m² Tag 1) und Dexamethason (40 mg Tag 1-4) in einem dreiwöchentlichen Rhythmus [23] erreicht nach 2 Therapiezyklen eine Ansprechrage von insgesamt 49% (16% komplette Remissionen). Die hämatologische Toxizität ist durch etwa 63% Grad 3 und 4 Neutropenien und etwa 27% Grad 3 und 4 Thrombopenien gekennzeichnet. Dies ist weniger als für DHAP sowie die meisten der anderen Salvage-Schemata. Allerdings kam es bei 14% der applizierten Zyklen aufgrund der Hämatoxizität zu Dosisreduktionen und bei 68% der Patienten zu Therapieverzögerungen trotz des Einsatzes von GCSF bei insgesamt 61% der Patienten während mehr als einem Zyklus. Febrile Neutropenien traten bei 14% der Patienten auf.

R-GEMOX [35] kombiniert die Substanzen Rituximab (375 mg/m² Tag1), Gemcitabine (1000 mg/m² Tag 2) und Oxaliplatin (100 mg/m² Tag 2) in einem zweiwöchentlich wiederholten Schema. Insgesamt wurden 31 Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren, in eine erste Phase II Studie prospektiv untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie waren das Ansprechen nach insgesamt 4 Zyklen R-GEMOX. Für den Fall eines guten Ansprechens nach 4 Zyklen R-GEMOX (mindestens PR) war eine Therapiefortführung bis zu insgesamt 8 Zyklen geplant. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 63 Jahre, 98% der Patienten hatten eine vorherige anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhalten. 52% der Patienten hatten Rituximab erhalten, 26% hatten HDT erhalten. Bei 42% der Patienten lag der IPI zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bei ≥ 2 , die Zahl der Vortherapien betrug im Median 2 mit insgesamt 9 Patienten, die mehr als 3 Vortherapien erhalten hatten.

Es wurden 226 Zyklen Chemotherapie appliziert. Die mediane Zahl der Chemotherapiezyklen pro Patient betrug 8. Bei lediglich 6 Patienten kam es zu Dosisreduktionen von Oxaliplatin, bei einem Patienten aufgrund einer vorbestehenden Niereninsuffizienz, bei 5 Patienten aufgrund von Oxaliplatin-induzierter Neurotoxizität. Die Gesamtansprechrage betrug 84%. An therapieassoziierten Nebenwirkungen wurden Grad 3-4 Neutropenien bei 49% der Patienten, bzw. in 23% der applizierten Chemotherapiezyklen berichtet. Nur 6 Patienten (19%) erlitten Grad 4 Infektionen. Therapieassoziierte Todesfälle wurden nicht berichtet.

Im Vergleich zu DHAP bzw. zu den in ihrer Effizienz vergleichbaren Rezidivschemas wie MiniBEAM, ICE und anderen, aber auch im Vergleich zu hocheffektiven Schemata wie R-ICE und R-GEMOX konnten auch mit den wenig toxischen Therapieschemata Carboplatin und Etoposid (+/- Rituximab)

und Bendamustin (+/-Rituximab) bei organtransplantierten Patienten mit refraktärer oder rezidivierter PTLD hohe Ansprechraten mit 47% kompletten Remissionen und 27% partiellen Remissionen erreicht werden (ORR 73%). Das mediane progressionsfreie Überleben der mit Carboplatin/Etoposid (+/-Rituximab) behandelten Patienten betrug 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). Diese Schemata sind somit in ihren Ansprechraten den gängigen Rezidivschemas in der Normalbevölkerung vergleichbar und auch ohne nachfolgende Hochdosistherapie (+ASZT) werden mit den Schemata Carboplatin/Etoposid (+/- Rituximab) und Bendamustin (+/- Rituximab) vergleichsweise gute Langzeiteffekte erreicht (Tabelle 22). Das wenig toxische und mit einer dokumentierten Ansprechraten von 75% kompletten Remissionen hocheffektive R-GEMOX Schema könnte jedoch auch für Patienten mit PTLD eine interessante Weiterentwicklung darstellen, wobei die Ergebnisse zu den Langzeitdaten nach Therapie mit R-GEMOX abzuwarten bleiben.

Die Analyse der mit einem Schema aus Carboplatin und Etoposid oder mit Bendamustin behandelten Patienten mit refraktärer und rezidivierter PTLD hatte für die Subgruppe von Patienten, die gleichzeitig Rituximab erhalten hatten, einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil ergeben ($p=0.0498$). In diesem sehr kleinen, retrospektiv ausgewerteten Patientenkollektiv mit refraktärer und rezidivierter PTLD scheint die Hinzunahme von Rituximab zur Salvagetherapie nach anthrazyklinhaltiger Vortherapie somit einen Vorteil nicht nur für das Therapieansprechen (komplette Remissionen in 4 von 5 versus in 3 von 10 Fällen ohne Rituximab) sondern auch für das Langzeitüberleben darzustellen.

Diese verbesserte Ansprechraten konnte auch für rituximabhaltige Rezidivchemotherapien bei aggressiven Lymphomen in der Normalbevölkerung gezeigt werden. So beschreiben Kewalramani et al. [48] für dieses Patientenkollektiv komplette Remissionsraten von 53% bei einem chemotherapeutischen Regime aus Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid und Rituximab (R-ICE), welches in etwa einer Verdoppelung der kompletten Remissionsrate im Vergleich zu einem historischen Kontrollkollektiv darstellt, welches mit ICE behandelt wurde (27% komplette Remissionen, $p=0.01$). Dass sich die verbesserte Ansprechraten unter R-ICE nicht in ein verlängertes Gesamtüberleben umgesetzt hat wurde von vielen durch die bei den Patienten nachfolgend durchgeführte HDT mit ASZT erklärt. Auch andere Studien belegen, dass durch die Addition von Rituximab zur Salvagetherapie bei CHOP-vorbehandelten Patienten das Gesamtüberleben signifikant verbessert werden kann [28] und die Daten der HOVON Studie extendieren diese Erkenntnis auch auf die HD/ASZT-Situation [97].

Die HOVON-Studie untersuchte bei 216 Patienten mit relabierten aggressiven oder primäre refraktären CD20-positiven B-NHL (90% DLBCL), die in der Mehrzahl mit einer CHOP-ähnlichen Chemotherapie und in fast allen Fällen ohne Rituximab vorbehandelt worden waren, ob die Hinzunahme von Rituximab zu einer DHAP-VIM (Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat)-DHAP-Salvagetherapie mit nachfolgender HD(BEAM)/ASZT das Outcome verbessert. Die Ansprechrate nach DHAP-VIM-DHAP war mit 77% gegenüber 49% im Rituximab-Arm höher. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24.5 Monaten war mit einer 2-Jahres krankheitsfreien Überlebensrate von 52% versus 21% und einer 2-Jahres Gesamtüberlebensrate von 62% versus 48% die Therapie im Rituximab-Arm signifikant überlegen.

Der Einsatz von Rituximab im Konzept von Salvagetherapien erscheint daher sowohl bei Patienten mit aggressiven B-NHL in der Normalbevölkerung als auch bei Patienten mit PTLD sicher und effektiv zu sein.

Bei Patienten in der Normalbevölkerung mit rezidivierten, aggressiven Lymphomen ist die Hochdosistherapie mit nachfolgender ASZT der konventionellen Chemotherapie signifikant überlegen. So konnte die PARMA Studie [74] bei Patienten mit chemosensitiven, rezidivierten, aggressiven Lymphomen, einen signifikanten Vorteil für die mit standarddosierter Salvagetherapie (2 Zyklen DHAP) und nachfolgender HDT mit ASZT behandelten Patienten im Vergleich zu den ausschließlich mit standarddosierter Salvagetherapie (6 Zyklen DHAP) behandelten Patienten nachweisen (53% vs. 32% 5-Jahres Gesamtüberleben, $p=0.038$). Verschiedene nicht randomisierte Studien konnten diesen Vorteil für HDT/ASZT in selektierten Patientenkollektiven mit chemosensitiven, primär refraktären und rezidivierten aggressiven Lymphomen bestätigen [61]. Entgegen den Ergebnissen der PARMA-Studie, die lediglich Patienten mit günstiger Tumorcharakteristik (keine KM-Beteiligung, keine ZNS-Beteiligung, keine refraktäre Erkrankung) untersucht hatte, wird jedoch derzeit davon ausgegangen, dass auch mit einer Hochdosischemotherapie weniger als 50% der Patienten mit refraktärer oder rezidivierter Erkrankung geheilt werden können [81]. Prognostische Faktoren wie der im Kapitel 4.5 entwickelte sPTLD PI sind daher wichtig, um das Outcome für einen individuellen Patienten prätherapeutisch abschätzen zu können. Im Einzelfall wird auch bei Patienten mit PTLD immer wieder die Indikation zur HDT zu prüfen sein, wenngleich eine sehr hohe Toxizität anzunehmen ist.

Tabelle 22: Zweitlinien-Regime in der Behandlung aggressiver Lymphome in der Normalbevölkerung

Regime	CR/PR Rate	Anteil von Patienten mit nachfolgender HDT/ASZT	DFS/TTTF/FFP/EFS	OS	Referenz
DHAP	31% / 24%	0%	71% (DFS nach 11 Monaten)	25% (24 Monate)	[95]
	16% / 27%	keine Daten	keine Daten	7% (60 Monate)	[78]
	9% / 63%	100%	25% (FF2F nach 24 Mon.)*	47% (24 Monate)*	[45]
ESHAP	31% / 25%	Keine Daten	50% (TTTF nach 5 Monaten)	22% (60 Monate)	[78]
Mini-BEAM	12% / 25%	38%	keine Daten	18% (48 Monate)#	[34]
ICE	66% (CR+PR)	58%	25% (EFS nach 40 Monaten)*	33% (40 Monate)*	[62]
R-ICE	53% / 25%	68%	55% (EFS nach 24 Monaten)	60% (24 Monate)	[48]
Regime mit gegenüber den o.g. Regimen reduzierter Toxizität					
DHOX	17% / 33%	29%	47% (PFS nach 12 Mon.)*	50% (12 Monate)*	[15]
Gem-Cis-Dex	16% / 33%	63%	keine Daten	keine Daten	[23]
R-GEMOX	74% / 0%	0%	keine Daten	keine Daten	[35]
Regime bei Patienten mit PTLD					
CE#	42% / 25%	0%	40% (DFS nach 60 Monaten)	17% (60 Monate)	
Bendamustin+	50% / 25%	0%	keine Daten	keine Daten	
<p>CR: komplette Remission; PR: partielle Remission ; m :Monate ; HDT: Hochdosistherapie; ASZT: autologe Stammzelltransplantation; DFS : krankheitsfreies Überleben; TTTF: Zeit bis Therapieversagen; FFP: Progressionsfreiheit; EFS: Ereignisfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; * Angaben bezogen auf das Gesamtkollektiv, d.h. HD/ASZT behandelte sowie nicht HD/ASZT behandelte Patienten; # bezogen auf das Kollektiv der nicht HDT/ASZT-behandelten Patienten; DHAP: Dexmethason, hochdosiertes Cytarabin, Procarbazin; DEXA-BEAM: Dexamethason, BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan); ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; R-ICE: ICE plus Rituximab; DHOX: Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Oxaliplatin; Gem-Cis-Dex: Gemcitabine, Cisplatin, Dexamethason; R-GEMOX: Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatin; CE: Carboplatin, Etoposid; # 4 von 12 Patienten wurden zusätzlich mit Rituximab behandelt; +: einer von 4 Patienten wurde zusätzlich mit Rituximab behandelt</p>					

4.3. Prognosefaktoren

4.3.1. Prognostische Faktoren in der Erstlinientherapie der PTLD

Unterschiedliche Faktoren wurden für die prätherapeutische Risikoevaluation des Therapieergebnisses in der chemotherapeutischen Behandlung der PTLD basierend auf verschiedenen chemotherapeutischen Protokollen beschrieben. Dies sind ein reduzierter Allgemeinzustand (ECOG \geq 2), ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium, PTLD-Befall des Transplantats oder des ZNS, eine erhöhte Serum LDH, eine fehlende EBV-Assoziation, Monoklonalität und ein T-Zell-Ursprung der PTLD [27, 51].

Immunotherapien wie der Einsatz von Rituximab stellen eine neue Therapiestrategie in der Behandlung der Non-Hodgkin Lymphome dar und es ist deshalb sinnvoll den Vorhersagewert prognostischer Faktoren in der Rituximab-Ära erneut kritisch zu hinterfragen [12, 24].

4.3.1.1. Prognostische Faktoren nach Erstlinientherapie der PTLD mit CHOP

Chemotherapie ist effektiv in der Behandlung der PTLD aber assoziiert mit einer signifikanten Toxizität und einer substantiellen therapieassoziierten Mortalität (vgl. Kap. 3.1). Berichte zur chemotherapeutischen Behandlung der PTLD basieren häufig auf der Analyse kleiner Fallserien, die ein breites Spektrum verschiedener PTLD Subtypen und heterogene chemotherapeutische Behandlungsregime umfassen [10, 27, 29, 31, 59, 66, 89]. Die unter Kapitel 3.1 und 3.5.1 dargestellte Studie wurde durchgeführt um CHOP-21 in einem gut charakterisierten, homogenen Patientenkollektiv solide organtransplantierter Erwachsener zu untersuchen. Alle Patienten waren refraktär auf eine vorangegangene Reduktion der Immunsuppression und wurden nachfolgend mit CHOP-21 behandelt. Die vorangegangene Therapie mit antiviralen Substanzen, Radiotherapie, Anti-CD20 Antikörper oder chirurgischen Maßnahmen waren ein definiertes Ausschlusskriterium in dieser Studie.

Nur mit Hilfe des IPI gelang bei diesen Patienten die Abgrenzung einer Niedrigrisikogruppe (IPI 0/1), $p=0.0228$. Darüber hinaus bestanden keine klaren prätherapeutischen Marker für eine verlässliche Risikostratifizierung. In der multivariaten Analyse fand sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben von Patienten in Bezug auf die verschiedenen Einzelfaktoren des IPI (Alter, Allgemeinzustand, Stadium, Serum-LDH, extranodale Manifestationen) oder in Bezug auf PTLD-

spezifische Merkmale wie früher oder später Manifestation der Erkrankung, EBV-Assoziation, polymorpher oder monomorphe PTLD, B-Zell oder T-Zell PTLD.

Starke prätherapeutische Marker, die eine klinisch relevante Definition von Niedrigrisiko-Patienten zuließe, um diesen eine potentiell lebensbedrohende Therapie zu ersparen, fehlen somit weiterhin und eine Risiko-adaptierte Therapie wird in der Behandlung der PTLD bislang nicht durchgeführt.

Der Einsatz von Rituximab als Monotherapie in der Behandlung der PTLD ist bei nachgewiesener Effektivität nicht mit einer therapieassoziierten Mortalität verbunden [18, 69]. Entsprechend hat Rituximab eine weite Verbreitung als Monotherapie, in Sequenz oder in Kombination mit CHOP gefunden [87]. Insbesondere diese Verbesserung im klinischen Management der PTLD macht es aber erneut notwendig Patienten, die von diesen weniger aggressiven Therapien profitieren, zu identifizieren, wobei die Therapie mit Rituximab den Wert etablierter prognostischer Faktoren möglicherweise verändert [12, 24].

4.3.1.2. Prognostische Faktoren in der Rituximab-Ära

In einer großen Serie von 63 prospektiv dokumentierten Patienten mit PTLD und Erstlinientherapie mit Rituximab hatten wir von einer medianen Zeit bis zur Krankheitsprogression von 6 Monaten berichtet. 38% der Patienten waren auf eine Monotherapie mit Rituximab primär refraktär, 12% zeigten eine sekundäre Progression innerhalb der ersten 6 Monaten nach Erstlinientherapie [18]. Das resultierende 1-Jahres progressionsfreie Überleben ist mit 42% niedriger als dies in vorangegangenen retrospektiven Untersuchungen beschrieben worden war [27, 32, 87] und bei etwa 50% der Patienten war innerhalb von 6 Monaten mit einer erneuten Behandlungsbedürftigkeit zu rechnen.

Diese Studie beschreibt erstmals auch Prognosefaktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Erstlinientherapie der PTLD mit Rituximab [18]. Lediglich das Alter bei Erstdiagnose (<60 oder >60 Jahre) war hier ein statistisch signifikanter Parameter in Bezug auf das Gesamtüberleben. Ein Trend zeigte sich für ein verbessertes Gesamtüberleben bei polymorpher versus monomorpher PTLD und für Patienten in gutem Allgemeinzustand.

Nach IPI-Stratifikation der Hoch-Risikogruppe zugeordnete Patienten hatten in dieser Studie eine schlechte Prognose ($p=0.0009$) und ein PTLD-spezifischer prognostischer Index aus Alter (<60 versus >60), Histologie (polymorphe PTLD versus monomorphe PTLD), Allgemeinzustand (ECOG < 2 versus ECOG ≥ 2) und Serum LDH Konzentration (normal versus erhöht) war in der Lage war eine Niedrig-Risikogruppe (PTLD-adaptierter PI 0-1), eine intermediäre Risikogruppe (PTLD-adaptierter PI 2) und eine Hoch-Risikogruppe (PTLD-adaptierter PI 3-4) mit hoher Signifikanz ($p<0.0001$) voneinander abzugrenzen. Die Ein-Jahres-Überlebensraten dieser drei Risikogruppen betragen nach Erstlinientherapie mit Rituximab 100%, 77% und 27%.

Nach Therapie der PTLD mit Rituximab stellt das Erreichen einer kompletten Remission einen prognostisch signifikanten Faktor für ein verbessertes Gesamtüberleben dar (HR 0.1933, $p=0.0007$) [18].

Im Gegensatz zu diesen Daten beschreiben Elstrom et al. die EBV-Assoziation der PTLD als wichtigen prognostischen Faktor in Bezug auf das Therapieansprechen auf Rituximab, während eine LDH-Erhöhung einen prädiktiven Wert in Bezug auf das Gesamtüberleben hatte [27]. Ghobrial et al. berichten konkordant zu den oben dargelegten Daten von einem günstigeren Überleben bei Patienten mit niedrigem IPI [32].

Die Höhe der EBV-Viruslast im Serum ist nicht geeignet, Therapieentscheidungen in der Behandlung der PTLD nach Gabe von Rituximab zu leiten. Obwohl ein Defekt der EBV-spezifischen zellulären Immunität eine zentrale Rolle in der Pathogenese der PTLD darstellt, wurde von verschiedenen Gruppen von einer deutlichen Diskrepanz zwischen Verlauf der peripheren EBV-Viruslast und Klinik bei EBV-assoziiierter PTLD nach Therapie mit Rituximab berichtet. [67].

Basierend auf diesen Daten stellt die Rituximab Monotherapie in der Erstlinientherapie der PTLD einen effektiven und rationalen Therapieansatz dar, scheint jedoch für Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko suboptimal zu sein, besonders dann wenn eine komplette Remission verfehlt wird.

Die sequentielle Therapie mit Rituximab und CHOP wie sie in der PTLD-1 Studie eingesetzt wird könnte für Patienten mit intermediärem und hohem Risiko daher eine attraktive Therapieform darstellen. Bei vergleichbaren Patientenkollektiven in der Untersuchung von Choquet et al. [18] und in

der der PTLD-1 Studie (Choquet et al.: 20% HR, 38 IR und 18% LR, PTLD-1: 17% HR, 41% IR, 27% LR) werden in der PTLD-1 Studie (vgl. Kap. 3.2) höhere komplette Remissionsraten bei einem identischen krankheitsfreien 2-Jahres Überleben erreicht (CR 42% bei Choquet et al. bzw. 65% in der PTLD-1 Studie, 2-Jahres DFS 78% bei Choquet et al. bzw. 77% in der PTLD-1 Studie).

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 signifikanter prognostischer Wert zu. Zwischen „Rituximab-sensibeln“ bzw. „Rituximab-refraktären“ Patienten ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied im 1-Jahres-Überleben von 89,7% für die „Rituximab-sensible“ bzw. 33,3% für „Rituximab-refraktäre“ Patienten ($p < 0.0001$, Abbildung 27, Kap. 3.5.2).

Da die Therapie mit Rituximab wenig toxisch ist und im Rahmen eines sequentiellen Vorgehens klinisches Ansprechen zeitnah evaluiert werden kann, ist die Sensibilität der PTLD gegenüber Rituximab möglicherweise erstmals ein geeigneter Parameter der klinischen Risikostratifikation auf dem Weg zu einer Risiko-adaptierten Therapie. Ab Oktober 2006 wird die PTLD-1 Studie daher modifiziert fortgeführt: Patienten ohne komplette Remission nach Therapie mit Rituximab erfahren eine Therapieeskalation (4 Zyklen R-CHOP) wohingegen Patienten mit besonders günstiger Prognose (komplette Remission nach 4 Gaben Rituximab) keine nachfolgende Chemotherapie mehr erhalten, sondern die Rituximab Monotherapie mit 4 weiteren Gaben fortsetzen.

Die Ergebnisse dieser Protokollmodifikation Therapie bleiben abzuwarten.

4.3.2. Prognosefaktoren im PTLD-Rezidiv

Ein reduzierter Performance-Status mit einem ECOG zwischen 2 und 4 und das Vorliegen einer eingeschränkte Nierenfunktion mit einem Serumkreatinin > 2.5 mg/dl ist bei refraktärer und rezidivierter PTLD negativ mit dem Gesamtüberleben korreliert ($p = 0.0008$ bzw. 0.0002 , vgl. Kap. 3.6.1). Möglicherweise ist dies durch die hohe Chemotherapie-assoziierte Toxizität bedingt. Erkrankungsspezifischen Risikofaktoren wie „histologischer Subtyp der PTLD“, „EBV-Assoziation“, „LDH“, „Ansprechen auf die Vortherapie“ treten demgegenüber in den Hintergrund.

Weiterhin prognostisch signifikant in Bezug auf das Gesamtüberleben war die Art der Vortherapie der Patienten wobei Patienten mit chemotherapeutischer Vorbehandlung eine ungünstigere Prognose hatten als solche, die bisher lediglich mit Anti-CD20-Antikörper, Strahlentherapie oder Virustatika behandelt worden waren ($p=0.0277$).

Für die Rezidivtherapie der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome in der Normalbevölkerung wurden verschiedene prognostische Indizes entwickelt. Der bei den aggressiven Non-Hodgkin Lymphome am häufigsten angewandte Index sAAIPI (second-line age-adjusted IPI) verwendet dabei 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. Der sAAIPI war bei Patienten mit PTLD-Rezidiv nicht aussagekräftig ($p=0.2415$, $p[\text{Trend}]=0.0918$, Tabelle 21).

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).

Prognostische Indices sind aufgrund der erhöhten Therapietoxizität in der Rezidivsituation der PTLD wertvolle Hilfsmittel um eine Risiko-adaptierte Therapie in diesem besonders schwierig zu therapierenden Patientenkollektiv zu leiten. Etablierten Indices für aggressive NHL wie sAAIPI scheinen nicht anwendbar zu sein, es konnte aber ein PTLD-spezifischer Rezidiv-Index entwickelt werden, welcher nachfolgend prospektiv evaluiert werden muss.

5. Zusammenfassung

Die durchgeführten Projekte zur Erstlinientherapie der PTLD mit CHOP-21, zur sequentiellen Therapie mit Rituximab und CHOP-21, zur Rezidivtherapie der PTLD nach Versagen einer Vorbehandlung mit Rituximab-Monotherapie und/oder zur Rezidivtherapie nach vorangegangener anthrazyklinhaltigen Chemotherapie haben eine neue, effiziente Erstlinientherapie in die Behandlung der CD20-positiven B-Zell PTLD etabliert und zu einem besseren Verständnis der Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie beigetragen. Sie sind die Grundlage für weitere Therapieoptimierungsstudien.

Die sequentielle Kombination von Rituximab und CHOP-21 in der Erstlinientherapie der PTLD nach Versagen einer Reduktion der Immunsuppression zeichnet sich im Vergleich zu den historischen Daten zur Erstlinientherapie der PTLD mit CHOP-21 durch eine deutlich reduzierte therapieassoziierte Toxizität aus. Die sequentielle Therapie erreicht darüber hinaus die derzeit höchsten in der Behandlung der PTLD beschriebenen Ansprechraten (ORR: 90%, CR: 65%). Im Rahmen der sequentiellen Therapie ist das Ansprechen auf Rituximab ein hochsignifikanter prognostischer Marker für das Ansprechen auf die folgende Chemotherapie und für das Gesamtüberleben der Patienten. Daraus ergibt sich künftig die Möglichkeit einer risikoadaptierten Therapiefortführung.

Da das krankheitsfreie 1-Jahres Überleben nach Rituximab-Monotherapie und nach sequentieller Therapie mit Rituximab und CHOP-21 für Patienten mit kompletter Remission nicht substantiell unterschiedlich ist, kommt für Patienten der günstigen Prognosegruppe (komplette Remission nach Rituximab) künftig eine weniger intensive Konsolidierung in Betracht. Für Patienten mit hohem Risiko ist eine Therapieintensivierung durch eine synchrone Kombination von Rituximab und CHOP zu erwägen. Für die Rezidivtherapie der PTLD mit synchroner Applikation von Rituximab und Chemotherapie konnte gezeigt werden, dass hierdurch eine Wirksteigerung gegenüber der alleinigen Chemotherapie erzielt werden kann. Hinweise auf eine erhöhte therapieassoziierte Toxizität ergaben sich in dieser Untersuchung nicht.

Solange zur risikoadaptierten Therapie der PTLD keine prospektiven Daten vorliegen, bleibt die sequentielle Therapie mit Rituximab und CHOP-21 aufgrund der hier dargelegten Daten Therapie der Wahl.

Die chemotherapeutischen Optionen in der Rezidivsituation werden entscheidend durch die Vorbehandlung und die Begleiterkrankungen der Patienten beeinflusst. Subgruppenanalysen belegen hier für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG >2) und für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin > 2.5 mg/dl) eine deutliche Steigerung der therapieassoziierten Mortalität auch bei Verwendung wenig toxischer Therapieregime wie Carboplatin und Etoposid oder Bendamustin. Die therapieassoziierte Mortalität beider Regime beträgt ca. 25%. Die Effektivität beträgt bei

Patienten mit PTLD nach Versagen anthrazyklinhaltiger Vortherapien 70% (ORR, bzw. 40-50% CR). Auch ohne nachfolgende Hochdosistherapien mit autologer SZT beträgt das Gesamtüberleben 50% nach 12 Monaten und 17% nach 60 Monaten. Bei hoher Effektivität sind diese Regime aufgrund ihrer besseren Verträglichkeit deshalb den „herkömmlichen“ Salvage-Regimen wie DHAP, DexaBEAM und ICE (+/- HD-Therapie/ASZT) vorzuziehen.

Die Daten zur Zweitlinientherapie der PTLD nach Versagen eines initialen Therapieversuches mit Rituximab etablieren CHOP-21 nach Versagen von Rituximab als ein sinnvolles Salvageregime mit einer Ansprechrate von etwa 70% (CR: 50%).