

SOP	PTLD – Behandlung und Diagnostik	eV2013_2.0
-----	----------------------------------	------------

1 Ablage:

Diese Standardarbeitsanweisung (SOP) befindet sich in Schriftform in der *Studienzentrale der Deutschen PTLD Studiengruppe*.

Elektronisch abrufbar unter www.lymphome.de/Gruppen/DPTLDSG

2 Zweck:

Jede monoklonale oder polyklonale Lymphoproliferation, die in einem Patienten nach Organtransplantation oder hämatopoetische Stammzelltransplantation auftritt, ist als Post-Transplantationslymphom (PTLD) definiert. Die PTLD umfassen ein heterogenes Krankheitsbild, welches mit einem breiten Spektrum von histologischen Befunden korreliert, von früh auftretenden EBV-assoziierten polyklonalen Lymphoproliferationen, die dem Erscheinungsbild der infektiösen Mononukleose ähneln, bis hin zu EBV-positiven aber auch -negativen B-Zell-Lymphomen, selten auch T-Zell-Lymphomen und Hodgkin- oder Hodgkin-ähnlichen Lymphomen. Die Subklassifikation der monomorphen PTLD erfolgt analog der WHO-Klassifikation. Frühe (<1 Jahr nach Transplantation) und späte PTLD (> 1 Jahre nach Transplantation), EBV-assoziierte und nicht EBV-assoziierte haben mit modernen immunochemotherapeutischen Behandlungsansätzen eine vergleichbare Prognose und unterscheiden sich in dieser wie auch in ihren histomorphologischen und klinischen Präsentation deutlich von den klassischen Lymphomen. Deshalb wird vor Beginn der Behandlung und Diagnostik um Rücksprache mit dem Studienleiter (Prof. Dr. med. Trappe) gebeten.

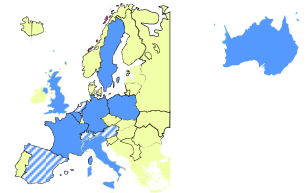
Telefonnummer : 0800 3785374 2588 (0800 DPTLDSG AKUT)

3 Geltungsbereich:

Diese SOP gilt für die *Studien PTLD 1, PTLD 2* und das *PTLD Register*

4 Definitionen:

- | | |
|----------------|--|
| SOT (engl.) | - solid organ transplantation; Organtransplantation |
| HSCT (engl.) | - hematopoietic stem cell transplantation; hämatopoetische Stammzelltransplantation |
| PCP Prophylaxe | - Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie Prophylaxe |
| D+R- (engl.) | - donor positiv, recipient negative; Spender positiv, Empfänger negativ im Sinne einer EBV-Serologie |
| HLA | - Humane Leukozyten-Antigene |



SOP	PTLD – Behandlung und Diagnostik	eV2013_2.0
-----	----------------------------------	------------

5 Mitgeltende Dokumente:

Wir gehen davon aus, dass alle gesetzlichen und regulatorischen Vorgaben in Ihrer Einrichtung Berücksichtigung finden.

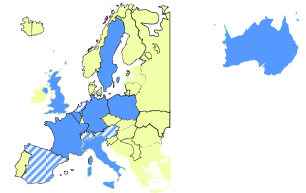
6 Beschreibung:

6.1 Histologie

Early lesions	<ul style="list-style-type: none"> • Reactive plasmacytic hyperplasia • Infectious mononucleosis like
Polyclonal PTLD (P-PTLD)	
Monoclonal PTLD (M-PTLD)	
B-cells:	<ul style="list-style-type: none"> • Diffuse large B-cell • Burkitt • Plasma cell lymphoma • Plasmacytoma like • Other according to WHO classification of B-NHL
T-cells	Subclassification according to WHO classification of T-NHL
Hodgkin lymphoma or Hodgkin lymphoma-like PTLD	

6.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der PTLD variiert in Abhängigkeit vom transplantierten Organ, der Dauer und Stärke der Immunsuppression und dem EBV-Status von Empfänger und Spender. Zusätzliche Risikofaktoren bei der HSCT sind HLA-inkompatible Transplantation und akute Graft-versus-Host-Reaktion. In der Literatur wird die jährliche Inzidenz bei Nieren- und Leber-Transplantation mit 0,5 – 2 % und bei Herz- und Lungen-Transplantation mit 3 – 8 % angegeben. Die kumulative Inzidenz für PTLD nach HSCT wird mit 1 % nach 10 Jahren angegeben. Die EBV-inkompatible Transplantation (D+R-) stellt eine Hochrisikosituation mit einer Manifestationsrate für ein PTLD innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation von 20-30% dar.



SOP	PTLD – Behandlung und Diagnostik	eV2013_2.0
-----	----------------------------------	------------

6.3 Ätiologie / Pathogenese

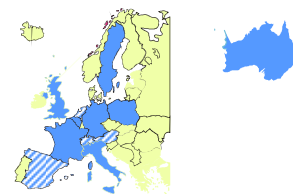
Angeborene und erworbene zelluläre Immundefekte gehen mit einer deutlich erhöhten Inzidenz von Malignomen einher.

Die funktional gestörte T-Zellantwort ist ursächlich für die Reaktivierung und Proliferation von latent EBV-infizierten B-Zellen bzw. die unkontrollierte primäre EBV-Infektion in EBV-negativen Transplantatempfängern.

Die Proliferation und EBV-induzierte Transformation von EBV-infizierten B-Zellen begünstigt das Auftreten von weiteren genetischen Aberrationen und konsekutiv die Malignität. Das Virusgenom lässt sich in ca. 50-60 % aller Fälle von PTLD nachweisen. Die Pathogenese der EBV-negativen PTLD ist unklar; hier werden ein sekundärer Verlust der viralen EBV-DNA als auch EBV-unabhängige Faktoren diskutiert.

6.4 Primärdiagnostik

Spezielle Labordiagnostik	Blutbild, Differentialblutbild
	Serumchemie (incl. LDH, Harnsäure)
	Eiweißelektrophorese, IF, Immunglobuline quantitativ
	Lymphozytensubpopulationen
	Spiegelbestimmungen der spez. Immunsuppressiva
Virusdiagnostik	EBV-, Hepatitis- und HIV-Serologie, ggf. HCV / HIV - Viruslast, CMV - Serologie
	EBV Viruslast, ggf. CMV Viruslast
Liquordiagnostik (obligat; da 10% ZNS-Befall)	Zellzahl, Zytologie, Immunphänotypisierung, EBV-Viruslast
Knochenmarkdiagnostik	Knochenmarkaspirat: Morphologie, FACS, Molekular- und Zytogenetik; Knochenmarkstanzbiopsie
Bildgebende Diagnostik	Sonographie Abdomen, LK Regionen + Darm
	CT Kopf (!), Hals, Thorax, Abdomen – CAVE KM , besonders nach NTX, dann ggf. PET-CT, MRT
	Bei klinischer Symptomatik: Gastroskopie, Koloskopie
Referenzhistopathologie	Referenzpathologie durch den von der DPTLDSG benannten Pathologen Prof. Dr. med. I. Anagnostopoulos, Institut für Pathologie, Charité Campus Mitte, Berlin



SOP	PTLD – Behandlung und Diagnostik	eV2013_2.0
-----	----------------------------------	------------

6.5 Konsens

Dass bei Patienten mit PTLD eine Reduktion der Immunsuppression erfolgen sollte, ist der einzige international anerkannte Konsens in der Therapie der PTLD. Darüber hinaus hat sich noch kein Therapiestandard entwickelt. Daher ist der Studieneinschluss von jedem Patienten mit PTLD anzustreben.

6.6 Reduktion der Immunsuppression

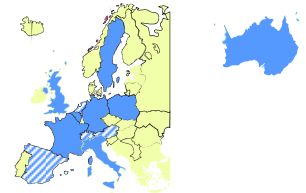
Bei allen Patienten mit PTLD nach SOT kann versucht werden, die Immunsuppression zu reduzieren. In einigen wenigen Organempfängern mit PTLD konnte gezeigt werden, dass sogar die alleinige Reduktion der immunsuppressiven Therapie zur CR führt. Im Falle von PTLD nach HSCT muss die Möglichkeit in Abhängigkeit von der Klinik und insbesondere der hämatopoetischen Rekonstitution abgewogen werden und kann nicht standardmäßig empfohlen werden.

6.7 Antivirale Therapie bei EBV-positiven Lymphomen

Zu Beginn der EBV-Reaktivierung kann es zu einer lytischen Infektion mit Erhöhung der EBV-Genome im Blut kommen. In dieser Phase kann es sinnvoll sein, antivirale Substanzen einzusetzen. Komplette Remissionen unter Cidovir (Vistide®) oder Foscarnet (Foscavir®) sind in Einzelfällen beschrieben worden (Oertel et al., 2002). Der Stellenwert ist insgesamt jedoch unklar, die erzielten Remissionsraten vermutlich eher gering und die Therapie mit einer deutlichen Nephrotoxizität verbunden. Der Einsatz sollte daher nicht standardmäßig erfolgen und in der Regel auf die Situation der Primärinfektion beschränkt bleiben.

6.8 Radiatio

In Einzelfällen kann eine alleinige Strahlentherapie kurativ sein. Dieses ist eine Einzelfallentscheidung in Abhängigkeit von der Klinik des Patienten, der Manifestation der PTLD und der Histologie.



SOP	PTLD – Behandlung und Diagnostik	eV2013_2.0
-----	----------------------------------	------------

6.9 R und R-CHOP für CD20 positive PTLD

Im Rahmen von 3 größeren, prospektiven Phase II Studien mit insgesamt 98 Patienten, wurde eine Rituximab-Monotherapie bei Patienten mit PTLD nach Organtransplantation geprüft. Die Remissionsraten betragen ca. 45-65 %. Eine andauernde Remission wurde in ca. 30% der Patienten erreicht.

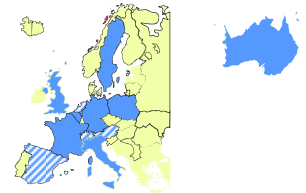
Die Remissionsrate der PTLD-1 Studie (70 Patienten) mit einer sequentiellen Therapie (ST) aus 4 wöchentlichen Gaben Rituximab, gefolgt von 4 Zyklen CHOP- 21 (Abb.1) betrug > 90%. Das Gesamtüberleben war mit median > 6,4 Jahren länger als das mittlere mediane Gesamtüberleben nach Rituximab Monotherapie (2,4 Jahre). Die sequentielle Therapie mit Rituximab und CHOP ist deshalb grundsätzlich der Rituximab Monotherapie vorzuziehen.

In der Fortsetzung der PTLD-1 Studie zur risikostratifizierten sequentiellen Therapie (Abb.2) wird nach initial 4 Gaben Rituximab (375 mg/m², 1x wöchentlich, insgesamt 4x) ein Zwischenstaging durchgeführt und entsprechend des Therapieansprechens die Rituximabgabe fortgesetzt (weitere 4 Gaben im Abstand von 21 Tagen) oder auf eine Polychemotherapie nach dem R-CHOP-21-Protokoll umgesetzt (mit zwingend supportiver Therapie: G-CSF, PCP-Prophylaxe, Ciprofloxacin-Prophylaxe).

Entsprechend der Ergebnisse der letzten Zwischenauswertung der PTLD-1 Studie (Stand 01/2012), scheint diese risikostratifizierte sequentielle Therapie (RSST) mit R+RCHOP, beziehungsweise erweiterter Rituximab-Monotherapie gegenüber der sequentiellen Therapie zu einer weiteren Verbesserung der Remissionsraten bei insgesamt geringerer Toxizität zu führen.

Zur Erhöhung der Therapieevidenz bei PTLD, und aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der PTLD-1 Studie, sollten alle Patienten mit CD20-positiver PTLD weiterhin innerhalb der Studie entsprechend der aktuell gültigen Therapiestrategie behandelt werden.

Neu im aktuellen 5. Amendement der PTLD-1 Studie zur risikostratifizierten sequentiellen Therapie ist die Empfehlung bei Patienten mit PET-positiver partieller Remission am Ende der Therapie, d.h. nach dem letzten Zyklus R-CHOP, die Therapie mit 2 Zyklen Rituximab (375mg/m², Tag1) + Carboplatin (AUC4, Tag1) + Etoposid (120mg/m²,Tag 1-3) fortzuführen (Abb. 3).



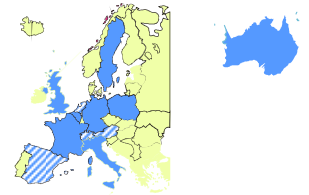
SOP	PTLD – Behandlung und Diagnostik	eV2013_2.0
-----	----------------------------------	------------

Patienten, die mit einer Therapie aus 4 Gaben Rituximab und 4 Zyklen R-CHOP lediglich eine partielle Remission erreichen, haben ein hohes Progressionsrisiko.

Eine Radiotherapie von Restläsionen und/oder eine Fortführung der Therapie mit 2-4 weiteren Zyklen (R)-CHOP war nicht geeignet, die Prognose dieser Patienten signifikant zu verbessern.

Entsprechend scheint hier eine Therapieeskalation notwendig. Da einzelne Patienten in PR jedoch auch langfristig in Remission blieben, sollten Patienten die einer weiteren Therapie zugeführt werden, vorher erneut risikostratifiziert werden, um die Therapietoxizität möglichst gering zu halten. Im PTLD-1 Protokoll wird für diese Risikostratifikation eine PET-Diagnostik (oder eine Biopsie) empfohlen.

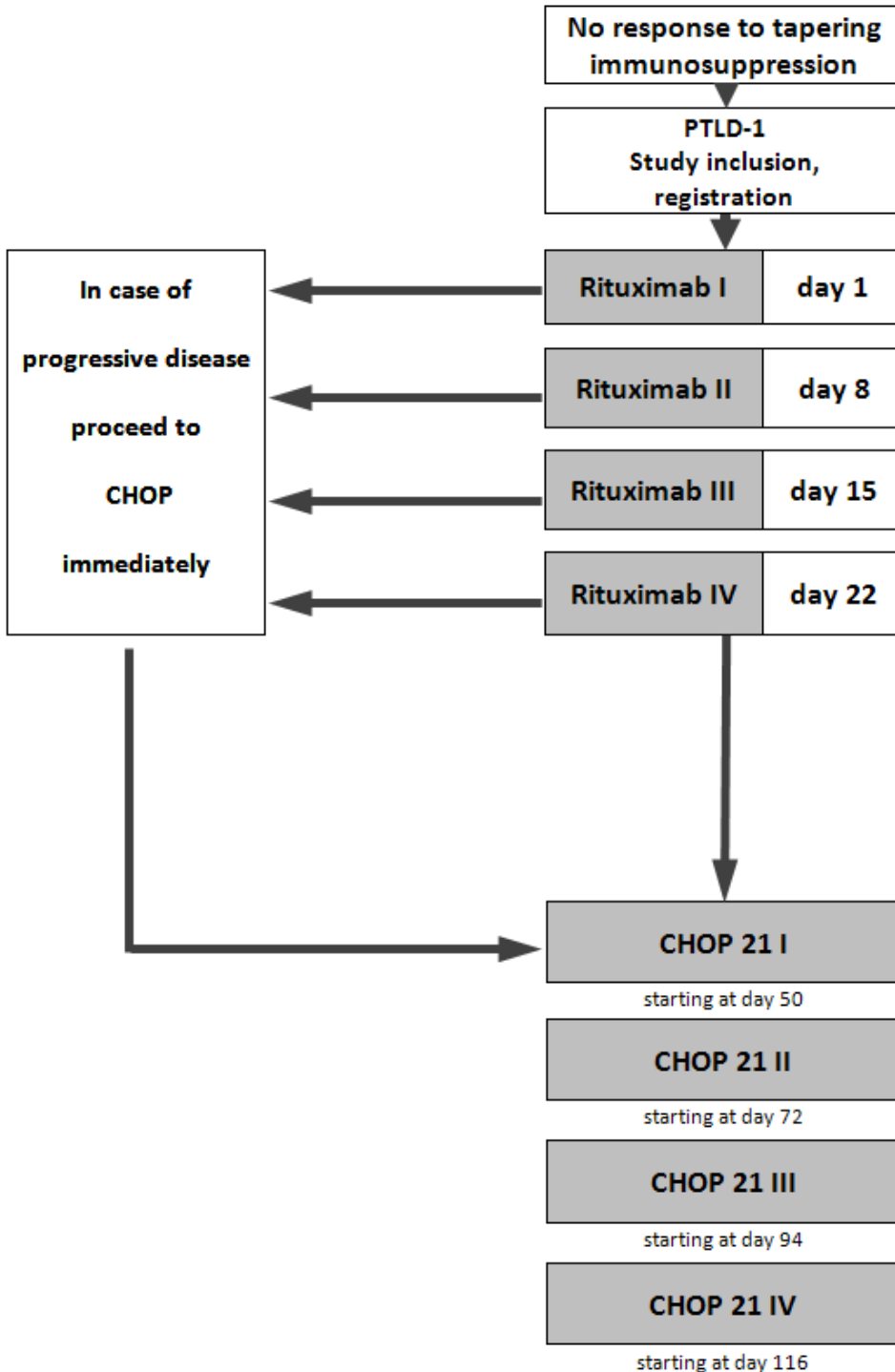
Mit der Regeneration der B-Zellen ist erfahrungsgemäß durchschnittlich nach ca. 12 (!) Monaten zu rechnen. Die PCP-Prophylaxe sollte bis zu diesem Zeitpunkt fortgeführt werden. Die Ciprofloxacin-Prophylaxe ist während der vermuteten neutropenen Phase indiziert.



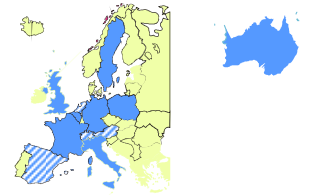
SOP	PTLD – Behandlung und Diagnostik	eV2013_2.0
-----	----------------------------------	------------

PTLD – 1 Study

Sequentielle Therapie (ST)



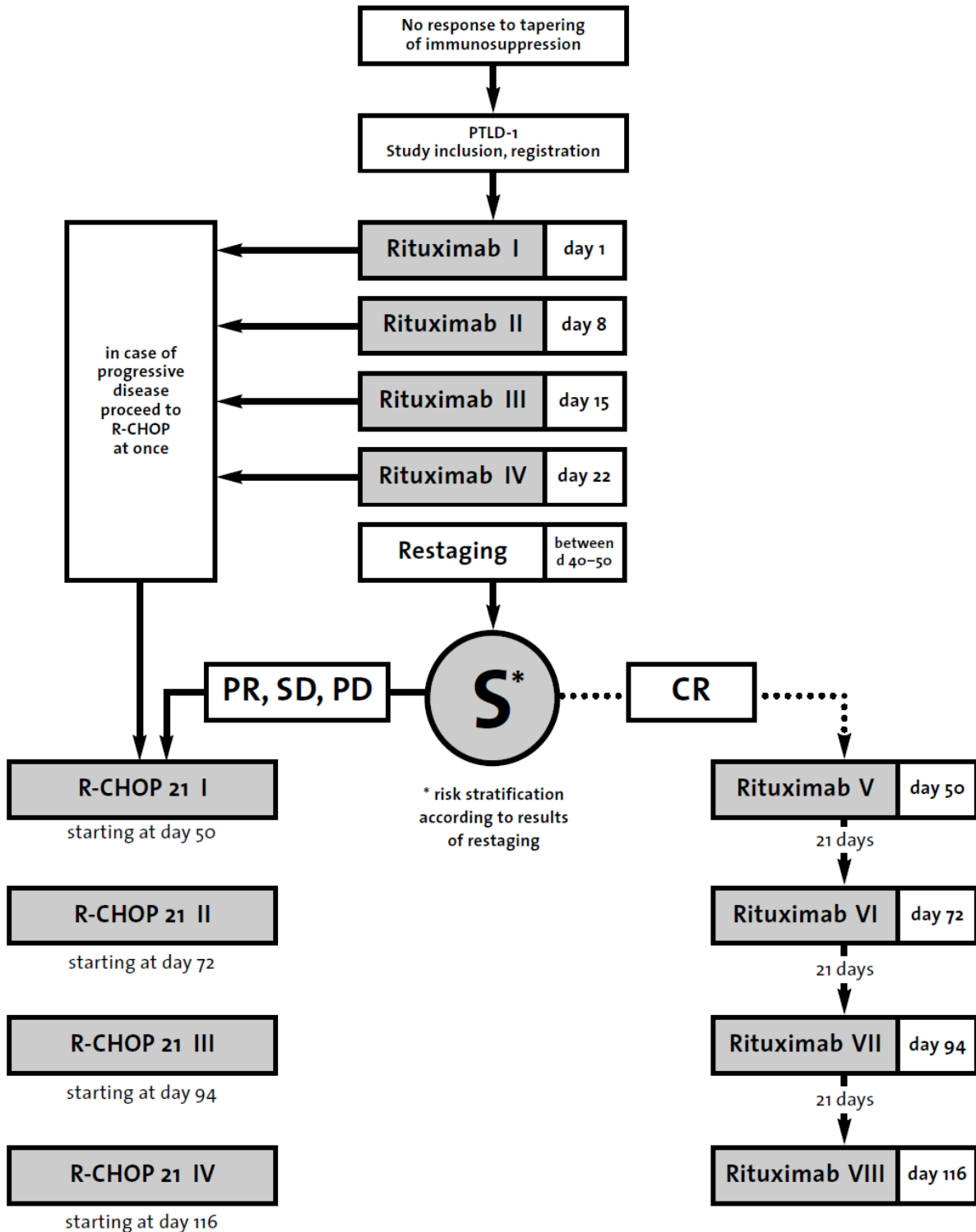
(Abb. 1)



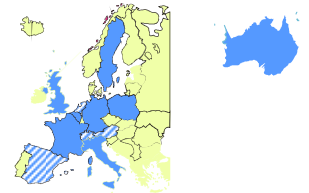
SOP	PTLD – Behandlung und Diagnostik	eV2013_2.0
-----	----------------------------------	------------

PTLD – 1 Study including 3rd amendment

Risikostratifizierte sequentielle Therapie (RSST)



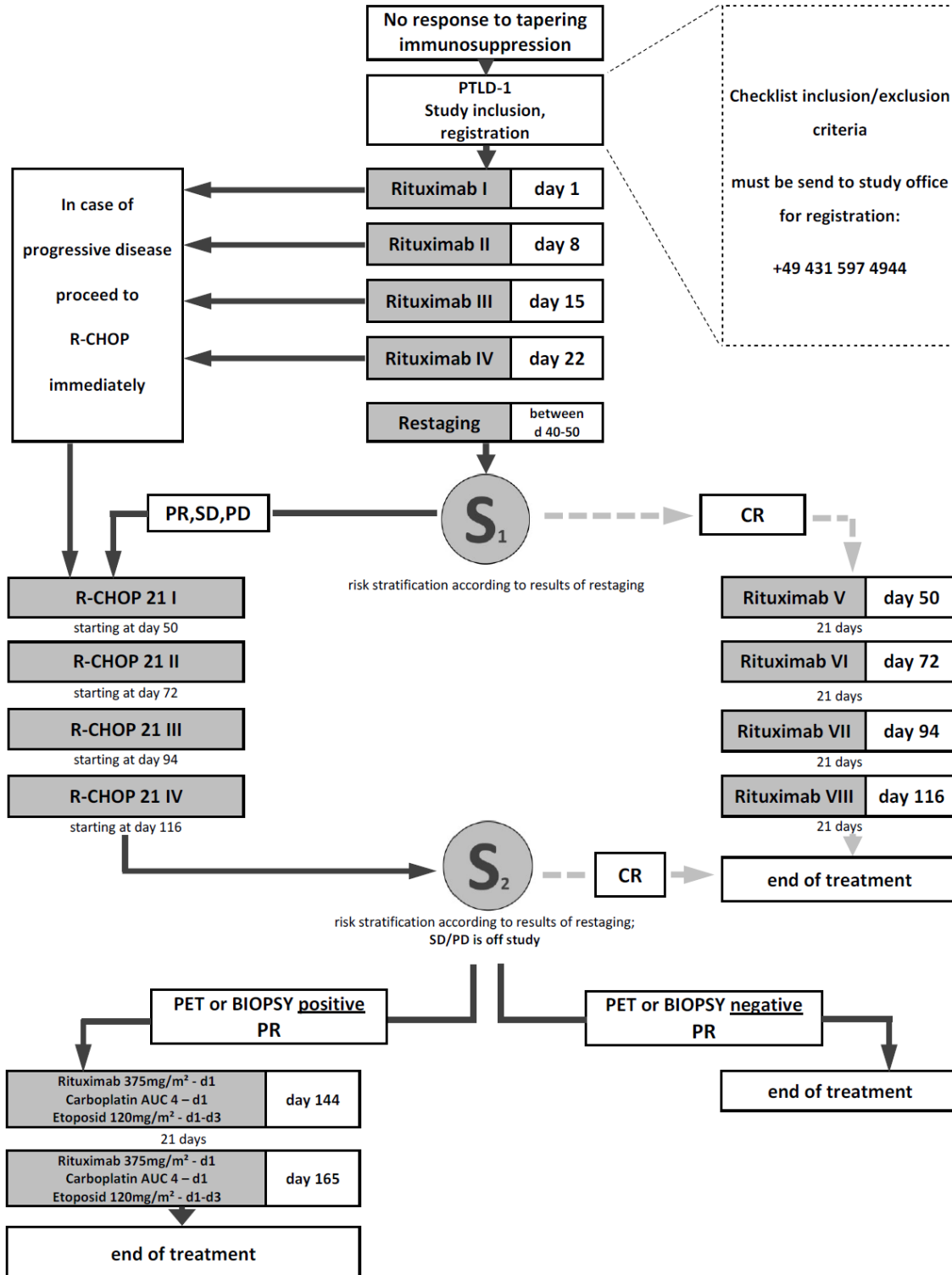
(Abb. 2)

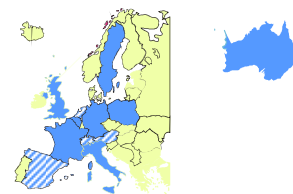


SOP	PTLD – Behandlung und Diagnostik	eV2013_2.0
-----	----------------------------------	------------

PTLD – 1 Study including 5th amendment

Risikostratifizierte sequentielle Therapie mit Nachbehandlung der PET positiven PR (RSST-CE)





SOP	PTLD – Behandlung und Diagnostik	eV2013_2.0
-----	----------------------------------	------------

6.10 Therapiemodalitäten für CD20 negative PTLD und andere seltene Entitäten

Für andere histologische Subtypen der PTLD, wie CD20 - negative PTLD, primäre ZNS-PTLD, Hodgkin PTLD, Burkitt PTLD und T-Zell PTLD gibt es aktuell keine Therapiestandards oder Therapiestudien, z.T. jedoch publizierte Fallserien. (siehe 7.)

Im Rahmen der PTLD Studiengruppe ist ein Register etabliert. Zur Erweiterung der Therapieevidenz sollten alle Patienten mit seltenen PTLD-Entitäten hier eingebracht werden.

Kontakt: Prof. Dr. med. Ralf Ulrich Trappe, E-Mail: rtrappe@gwdg.de, Ev. Diakonie-Krankenhaus Bremen, Medizinische Klinik II - Hämatologie und Internistische Onkologie, Gröpelinger Heerstraße 406-408, 28239 Bremen; Telefonnummer: 0800 3785374 4323 (0800 DPTLDSG AKUT)

Nach Registrierung ist die Übersendung von Arztbriefen zunächst ausreichend. Die Therapieentscheidung für seltene PTLD ist individuell und kann/ sollte mit der PTLD Studiengruppenleitung diskutiert werden, um so frühzeitig die bisher gesammelten Erfahrungen zu nutzen. (siehe 2.)

C-myc translozierte Burkitt PTLD können wie DLBCL Typ PTLD behandelt werden. (siehe 7.)

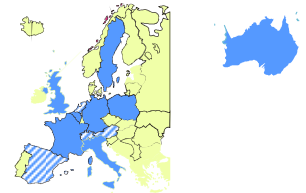
6.11 Therapiemodalitäten für die Rezidivtherapie von CD20 positiven und negativen PTLD

Auch für die Rezidivtherapie gibt es aktuell keinen Standard in der Therapie.

Eine sinnvolle Option stellt der Einsatz von Rituximab, Caboplatin (AUC4) und Etoposid dar (Oertel et al., 2003).

Bis zur Aktivierung der Rezidivstudie, sollten alle Patienten mit Rezidiv in das PTLD-Register eingebracht werden

Kontakt: Prof. Dr. med. Ralf Ulrich Trappe, E-Mail: rtrappe@gwdg.de, Ev. Diakonie-Krankenhaus Bremen, Medizinische Klinik II - Hämatologie und Internistische Onkologie, Gröpelinger Heerstraße 406-408, 28239 Bremen; Telefonnummer: 0800 3785374 4323 (0800 DPTLDSG AKUT)



SOP	PTLD – Behandlung und Diagnostik	eV2013_2.0
-----	----------------------------------	------------

6.12 Supportive Therapie

G-CSF ist obligat begleitend zu jeder Chemotherapie!

(Filgrastim 5 µg/kg KG 1 x tgl s.c. ab Tag 3 bis zum Durchschreiten des Leukozytennadirs oder 6 mg Pegfilgrastim s.c. einmalig an Tag 3)

Eine antibiotische Prophylaxe begleitend zur Rituximab-Monotherapie und zur (Immuno-) Chemotherapie wird empfohlen.

Im Rahmen der PTLD-1 Studie: Cotrimoxazol 960mg p.o. 3x/ Woche (bis zur Regeneration der B-Zellen), Ciprofloxacin 500 mg 1-0-1 (während der erwarteten Neutropenie).

7 Literaturverweise:

Deutsches Ärzteblatt 2006, Dtsch Arztebl 2006; 103(48):A 3259–67

Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie transplantationsassoziierter lymphoproliferativer Erkrankungen

Therapeutic Advances in Hematology 2011 2(6) 393-407

Therapeutic options in post-transplant lymphoproliferative disorders

The Lancet Oncology, Volume 13, Issue 2, Pages 196 - 206, February 2012

Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial

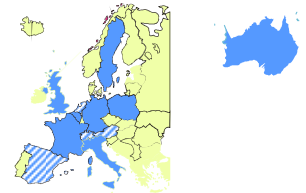
Rituximab Monotherapie

Am J Transplant. 2005 Dec; 5(12):2901-6

Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD).

Blood. 2006 Apr 15; 107(8):3053-7

Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study.



SOP	PTLD – Behandlung und Diagnostik	eV2013_2.0
-----	----------------------------------	------------

Haematologica/the hematology journal Aug 8; 92(11):1489-94

Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease.

Ann Hematol. 2007 May 24; 86(8): 599-607

Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution.

CHOP-21

Haematologica. 2007 Feb;92(2):273-4

CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation.

Salvage-Therapie

Br J Haematol. 2003 Dec; 123(5): 830-835.

Salvage chemotherapy for refractory or relapsed post-transplant lymphoproliferative disorder in patients after solid organ transplantation with a combination of carboplatin and etoposide.

Transplantation 2007 Apr 15; 83(7): 912-8.

Salvage chemotherapy for refractory and relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after treatment with single-agent rituximab.

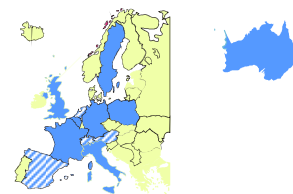
Transplantation 2007 Dec 29; 84(12): 1708-12.

The efficacy of single-agent rituximab in relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTLD after first-line chemotherapy.

EBV Viruslast im peripheren Blut

Ann Hematol. 85(7): 478-484.

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



SOP	PTLD – Behandlung und Diagnostik	eV2013_2.0
-----	----------------------------------	------------

Antivirale Therapie

Transplantation. 1999 Mar 15;67(5):765-7

Treatment of Epstein-Barr virus-induced posttransplantation lymphoproliferative disorder with foscarnet alone in an adult after simultaneous heart and renal transplantation.

British Journal of Haematology, 2002, Volume 118, Issue 4: 1120-1123.

Identification of early antigen BZLF1/ZEBRA protein of Epstein-Barr virus can predict the effectiveness of antiviral treatment in patients with post-transplant lymphoproliferative disease

Ann Hematol. 2009 Feb;88(2):167-72

Efficiency of antiviral therapy plus IVIG in a case of primary EBV infection associated PTLD refractory to rituximab, chemotherapy, and antiviral therapy alone

Seltene Entitäten

Transplantation. 2012 Mar 15;93(5):543-50

Plasmablastic posttransplant lymphoma: cytogenetic aberrations and lack of Epstein-Barr virus association linked with poor outcome in the prospective German Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Registry.

Haematologica. 2011 Jul;96(7):1067-71.

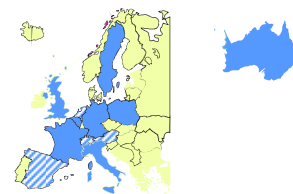
Plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder, a rare subtype of monomorphic B-cell post-transplant lymphoproliferation, is associated with a favorable outcome in localized as well as in advanced disease: a prospective analysis of 8 cases.

Cancer. 2012 Mar 5. doi: 10.1002/cncr.27482

Burkitt post-transplantation lymphoma in adult solid organ transplant recipients: Sequential immunochemotherapy with rituximab (R) followed by cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or R-CHOP is safe and effective in an analysis of 8 patients.

American Journal of Transplantation 2013, 13: 1512-1522

Primary CNS Posttransplant Lymphoproliferative Disease (PTLD): An International Report of 84 Cases in the Modern Era



SOP	PTLD – Behandlung und Diagnostik	eV2013_2.0
-----	----------------------------------	------------

PTLD Studie

<http://www.lymphome.de/Gruppen/DPTLDSG/Protokolle/PTLD-D-2006-2012/index.jsp>

Unterlagen zur Dokumentation innerhalb des PTLD Registers

<http://www.lymphome.de/Gruppen/DPTLDSG/Protokolle/PTLD-I-3Amendment/index.jsp>

Einschluss PTLD-1 Studie, 3rd amendment

8 Anlagen:

nicht zutreffend

9 Änderungsverlauf:

Version:	Erstellt von:	Prüfung durch:	Datum Erstellung:	Datum Freigabe:	Freigebender:
1	KRUSE	PD Dr. TRAPPE	01MAR2012	18APR2012	PD Dr. TRAPPE
2	KRUSE	Prof. TRAPPE	27JUL2013	27JUL2013	Prof. TRAPPE
Änderung zur Vorversion:		Adressänderung und Funktionsänderung Studiengruppe			