

Post-Transplantations lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition, Pathogenese und Basisinformationen	3
2.2 Klassifikation	4
2.2.1 Hyperplasien	4
2.2.2 Polymorphe Lymphoproliferationen	4
2.2.3 EBV-positives mucocutanes Ulcus	4
2.2.4 Lymphome	5
2.3 Epidemiologie und Risikofaktoren	5
3 Vorbeugung und Früherkennung	7
3.1 Prophylaxe der EBV-Infektion und der PTLD nach Transplantation	7
3.1.1 Antivirale Chemoprophylaxe nach SOT und HSCT	7
3.1.2 Prophylaktischer Einsatz von Rituximab im Rahmen der Induktion vor SOT	8
3.1.3 EBV-Viruslast-Monitoring und präemptive Strategien nach SOT und HSCT	8
4 Klinisches Bild	9
5 Diagnostik	10
5.1 Histopathologie	10
5.2 Labordiagnostik	10
5.3 Bildgebung und Staging	10
5.4 Prognostische Faktoren	11
5.5 Differentialdiagnosen	11
6 Therapie	11
6.1 Therapieziele und Grundprinzipien	11
6.2 Therapieelemente (Überblick)	11
6.3 PTLD nach solider Organtransplantation (SOT)	12
6.3.1 Initiales Vorgehen und Reduktion der Immunsuppression	12
6.3.2 CD20-positive B-Zell-PTLD: Rituximab-basierte Sequenztherapie als Standard	12
6.3.3 PTLD-1 (ST) und PTLD-1/3 (RSST): Etablierung des sequenziellen/responseadaptierten Standards*	13
6.3.4 PTLD-2: prospektiv geprüfte Standarderweiterung durch erweiterte Risikostratifikation	13
6.3.5 Praktischer Therapiepfad (CD20-positive B-Zell-PTLD nach SOT)	14
6.3.6 Sonderform: Burkitt-Lymphom nach SOT	15
6.3.7 Sonderform: Plasmoblastisches Lymphom nach SOT	15
6.3.8 Sonderform: Plasmozytom- und Multiples Myelom nach SOT	15

6.3.9 Sonderform: klassisches Hodgkin-Lymphom nach SOT.....	16
6.3.10 Sonderform: T-/NK-Zell Lymphome nach SOT.....	16
6.3.11 Sonderform: primäre ZNS-Lymphome nach SOT	16
6.4 PTLD nach HSCT	17
6.4.1 Frühe Therapie essenziell	17
6.4.2 Rituximab + RIS als zentrale Erstlinientherapie	17
6.5 Rezidiv / refraktäre PTLD nach SOT und HSCT	18
6.5.1 Überblick.....	18
6.5.2 Adoptive Immuntherapie mit EBV-spezifischen zytotoxischen T-Lym- phozyten	19
6.5.3 CAR-T-Zell-Therapie.....	20
7 Verlaufskontrollen und Nachsorge	20
7.1 Zwischenuntersuchungen.....	20
7.2 Abschlussuntersuchung	20
7.3 Nachsorge.....	21
9 Literatur	21
10 Aktive Studien	29
11 Links	29
15 Anschriften der Verfasser	29
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	31

Post-Transplantations lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)

ICD-10: C83.1

Stand: August 2026

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Ralf Ulrich Trappe, Ioannis Anagnostopoulos, Martin Dreyling, Barbara Gärtner, Jörg Halter, Florian Kocher, Christian Könecke, Christiane Pott, Michael Schmitt

1 Zusammenfassung

Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) sind seltene, potenziell lebensbedrohliche Komplikationen nach Transplantation solider Organe oder allogener Blutstammzellen. Sie umfassen ein weites Spektrum, welches von Epstein-Barr Virus- (EBV) assoziierten lymphoplasmazellulären Hyperplasien bis hin zu aggressiven EBV-positiven und EBV-negativen Lymphomen reicht. Die Diagnosesicherung erfolgt ausschließlich histopathologisch. Die diagnostischen und therapeutischen Strategien der pädiatrischen PTLD und der PTLD Erwachsener, der PTLD nach solider Organtransplantation (SOT) und der PTLD nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) unterscheiden sich deutlich. Diese Leitlinie bezieht sich auf die PTLD erwachsener Patientinnen und Patienten (Pat.) nach SOT und HSCT. Eine gelegentliche Bezugnahme auf den pädiatrischen Kontext ist als solches gekennzeichnet. Bei CD20-positiver B-Zell-PTLD nach SOT ist eine risikoadaptierte sequenzielle Therapie bestehend aus 4 wöchentlichen Gaben Rituximab-Monotherapie, gefolgt von 4 weiteren Gaben Rituximab in dreiwöchentlichem Abstand oder 4 Zyklen R-CHOP Standard. Die Therapieintensivierung auf R-CHOP orientiert sich an dem Ansprechen auf die ersten 4 Gaben der Rituximab-Monotherapie und dem IPI bei Diagnosestellung. In der Therapie der PTLD nach HSCT hat Chemotherapie kaum einen Stellenwert. Standard ist die Rituximab-Monotherapie. Bei EBV-positiver refraktärer PTLD stellt die EBV-spezifische T-Zell-Therapie eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption dar, sowohl nach HSCT als auch nach SOT. Nach SOT wird in der Regel auch Refraktärität auf CHOP verlangt. Ein serielles EBV-Monitoring, die präemptive Reduktion der Immunsuppression und in Abhängigkeit der EBV-Dynamik eine ggf. auch mehrfache Gabe von Rituximab sind nach HSCT, aber auch nach SOT etablierte Strategien der PTLD-Prävention.

2 Grundlagen

2.1 Definition, Pathogenese und Basisinformationen

Bei den PTLD handelt es sich definitionsgemäß um ein heterogenes Spektrum lymphozytärer und plasmazellulärer Proliferationen, die nach Transplantation solider Organe (SOT) und allogener hämatopoetischer Stammzellen (HSCT) auftreten [6]. Die Pathogenese beruht auf dem Zusammenspiel von eingeschränkter EBV-spezifischer T-Zell-Immunsurveillance, onkogenen Effekten von EBV sowie zusätzlichen genetischen und epigenetischen Veränderungen der Wirtszelle [7- 9]. EBV-positive PTLD entstehen meist im Kontext einer primären EBV-Infektion oder einer EBV-Reaktivierung und zeigen eine geringe genetische Komplexität. EBV-negative PTLD treten typischerweise spät auf und ähneln biologisch Lymphomen immunkompetenter Pat. [10-12].

Die Erwachsenen-PTLD nach SOT ist in maximal der Hälfte der Fälle EBV-assoziiert, wobei insbesondere monomorphe und späte PTLD häufig EBV-negativ sind [2- 4]. Eine Übersicht ist in [Tabelle 1](#) zusammengefasst. Die PTLD nach HSCT entsteht in der Regel früh nach Transplantation und weist in fast allen Fällen eine EBV-Assoziation auf [5]. Späte PTLD kommen nach HSCT nahezu nicht vor. Vor Diagnosestellung einer PTLD müssen andere Ursachen lymphozytärer und plasmazellulärer Infiltrationen bei Immunsupprimierten, insbesondere infektiöse Prozesse, unspezifische Entzündungsreaktionen und Abstossungsreaktionen ausgeschlossen werden. Die Diagnose einer PTLD darf nicht allein aufgrund einzelner EBV-positiver Zellen in einer Biopsie gestellt werden.

2.2 Klassifikation

Die aktuelle 5. Auflage der WHO-Klassifikation [6] berücksichtigt die Tatsache, dass ähnliche Lymphoproliferationen und Lymphome auch bei einer Vielzahl anderer Immundefizienzen und Immundysregulationen auftreten und hat deshalb eine einheitliche Nomenklatur für Immundefizienz-assoziierte Lymphoproliferationen und Lymphome eingeführt, die sich aus drei Teilen zusammensetzt: [1] dem Namen der histologischen Läsion, [2] der möglichen An- oder Abwesenheit einer oder mehrerer onkogener Viren und [3] der klinischen Konstellation bzw. dem klinischen Hintergrund der Immundefizienz.

Die WHO-Klassifikation unterscheidet folgende vier histologische Läsionen:

2.2.1 Hyperplasien

Es handelt sich um eine heterogene Gruppe nicht klonaler lymphozytärer und/oder plasmazellulärer Proliferationen mit einer erhaltenen Architektur des zugrundeliegenden Gewebes. Sie treten überwiegend früh nach Transplantation auf, sind in der Regel EBV-assoziiert (EBER-ISH: positiv) und häufig Resultat einer primären EBV-Infektion mit ausgeprägter EBV-DNAämie bei Kindern und EBV-seronegativen jungen Erwachsenen. Diese Hyperplasien betreffen am häufigsten die Gaumen- und Rachenmandeln und seltener Lymphknoten und Schleimhäute. Die häufigsten Muster entsprechen einer follikulären Hyperplasie, einer infektiöse Mononukleose-ähnlichen Hyperplasie und einer Plasmazellhyperplasie.

2.2.2 Polymorphe Lymphoproliferationen

Es liegt eine Zerstörung der zugrundeliegenden Architektur des betroffenen Gewebes vor, welche durch ein heterogenes Infiltrat mit einer variablen Anzahl aus B-Lymphozyten bedingt ist, die das volle Spektrum der B-Zelldifferenzierung aufweisen. Blastäre B-Zellen, einschließlich Reed-Sternberg-Zellen können vorkommen. Polymorphe Lymphoproliferationen sind monoklonal oder polyklonal, häufig EBV-assoziiert und zeigen meist keine genetischen Aberrationen.

2.2.3 EBV-positives mucocutanes Ulcus

Es handelt sich um ein solitäres scharf demarkiertes Ulcus in der Haut oder Schleimhaut mit einem polymorphen EBV-positiven Infiltrat, welches ohne begleitende klinische Symptome und ohne begleitende Lymphadenopathie auftritt. Eine tiefe Biopsie ist erforderlich, um die Basis der Läsion zu erfassen. Typischerweise ist die Grenze scharf und weist einen Saum reaktiver T-Zellen auf.

2.2.4 Lymphome

Lymphome repräsentieren den häufigsten PTLD-Subtyp und erfüllen die diagnostischen Kriterien von Lymphomen, wie sie bei immunkompetenten Individuen auftreten. Folgende Subtypen kommen vor:

- Kleinzellige B-Zell-Lymphome
- Plasmozytom und multiples Myelom
- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
- Burkitt-Lymphom
- High-grade B-Zell-Lymphom mit 11q Aberration
- Plasmoblastisches Lymphom
- Klassisches Hodgkin Lymphom
- T-Zell- und NK/T-Zell-Lymphom

Erstmals in der revidierten WHO-Klassifikation von 2017 sind auch EBV-positive Marginalzonen-Lymphome des Mucosa-assoziierten lymphatischen Gewebes unter den PTLD eingeschlossen worden, ob auch EBV-negative Fälle eingeschlossen werden sollten, wird aktuell noch diskutiert.

Tabelle 1: Häufigkeit und EBV-Assoziation verschiedener histologischer PTLD-Subtypen nach SOT Erwachsener, Daten aus dem Prospektiven Deutschen PTLD Register, Data Cut-off: 31 März 2026; N=501

Histologie	Häufigkeit	EBV-Assoziation
Hyperplasien (polyklonal) • folliculären Hyperplasie • infektiöse Mononukleose-ähnliche Hyperplasie • Plasmazellhyperplasie	<2 %	100%
Polymorphe Lymphoproliferationen (polyklonal oder monoklonal)	8%	90%
EBV-positives mucocutanes Ulcus	<1%	100%
B-Zell-NHL (monoklonal) • Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) • Burkitt/ Burkitt-like • Plasmoblastisches Lymphom • Plasmozytom oder Multiples Myelom	82% 63% 4% 3% 4%	46% 44% 52% 77% 56%
Klassisches Hodgkin-Lymphom	5,0 %	92%
T-Zell- und NK/T-Zell-Lymphom	3 %	33%

2.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die kumulative Inzidenz der Erwachsenen-PTLD nach SOT und HSCT beträgt etwa 1-5 % innerhalb von fünf Jahren [13- 16]. Art des transplantierten Organs, Dauer und Intensität der Immunsuppression, der Einsatz T-Zell-depletierender Antikörper und ein EBV-Mismatch durch Transplantation eines Spender-Organs eines EBV-seropositiven Donors (D+) in einen EBV-naiven Transplantatempfänger (R-) sind wichtige etablierte Risikofaktoren. Evidenzlevel und Einflussgrößen dieser und weiterer Risikofaktoren sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst [17]:

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entwicklung einer PTLD, modifiziert nach Dierickx und Habermann [17]

Variable	Risiko nach SOT	Risiko nach allogener HSZT
Etablierte Risikofaktoren		
	Art des transplantierten Organs, relatives Risiko: • Multiorgan und intestinal: 239,5 • Lunge: 58,6 • Pankreas: 34,9 • Leber: 29,9 • Herz: 27,6 • Niere: 12,6	Art allogene HSCT, Inzidenz: • Haploidentisch: $\leq 20\%$; • Unverwandt: 4–10% • Nabelschnurblut: 4–5% • HLA-identisch verwandt: 1–3%
	EBV-Mismatch zum Zeitpunkt der Transplantation (Empfänger EBV-seronegativ, Spender EBV-seropositiv), relatives Risiko: 10–75	
		Alter des Empfängers, relatives Risiko: • >50 Jahre: 5,1
	Intensität der immunsuppressiven Induktionstherapie und Dauer der immunsuppressiven Erhaltungstherapie (einschließlich immunsuppressiver Therapie von Transplantatabstoßungsperioden), Gesamt-SIR: 10	Konditionierungsregime und Erhaltungstherapie, relatives Risiko: • T-Zell-depletierende Strategien, sowohl in vivo als auch ex vivo: 3,1–15,8 • verlängerte Erhaltungstherapie aufgrund chronischer GVHD: 2,0
Starke Evidenz		
	Erhöhtes Risiko bei immunsuppressiver Therapie unter Einschluss von: • ATG • OKT3 • Tacrolimus • Azathioprin • neuen Substanzen (z. B. Belatacept bei EBV-negativem Transplantatempfänger)	
	Umstrittene Risikoerhöhung / Risikoreduktion bei immunsuppressiver Therapie unter Einschluss von: • Alemtuzumab • Cyclosporin • mTOR-Inhibitoren	
	Keine Risikoerhöhung im Zusammenhang mit: • Mycophenolat-Mofetil (Ausnahme: ZNS-PTLD [18]) • Basiliximab • Daclizumab	
Schwache Evidenz		
	Grunderkrankung: • HCV • zystische Fibrose • Autoimmunhepatitis	Grunderkrankung: • primärer Immundefekt • fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom
	Rasse oder ethnische Gruppe: • Risiko in absteigender Reihenfolge: kaukasisch, afrikanisch	
		Vorangegangene Splenektomie
	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz des Empfängers	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz des Empfängers oder Spenders
	non-EBV-Infektionen: • HCV • CMV	non-EBV-Infektionen: • CMV

Variable	Risiko nach SOT	Risiko nach allogener HSZT
	Alter: • höheres Spenderalter • jüngeres Empfängeralter	
	Zytokingen-Polymorphismen	
	HLA-Allele, Haplotypen, Mismatches, Antikörper	HLA-Allele, Haplotypen, Mismatches, Antikörper

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Prophylaxe der EBV-Infektion und der PTLD nach Transplantation

Präventive Strategien lassen sich grundsätzlich in zwei Konzepte unterteilen:

- Primärprophylaxe: Maßnahmen, die allen Risiko-Pat. unabhängig von virologischen Befunden angeboten werden
- Präemptive Strategien: Interventionen bei subklinischer EBV-Reaktivierung (z. B. EBV-DNAämie), um die Progression zur PTLD zu verhindern

Die Evidenzlage unterscheidet sich deutlich zwischen solider Organtransplantation (SOT) und hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT).

3.1.1 Antivirale Chemoprophylaxe nach SOT und HSCT

Gängige antivirale Substanzen (Aciclovir, Ganciclovir/Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir) wirken primär auf die lytische Phase der EBV-Replikation. Die Mehrzahl der EBV-infizierten Zellen in PTLD befindet sich jedoch im latenten Infektionszustand, in dem virale Replikation überwiegend über zelluläre DNA-Polymerasen erfolgt und somit nicht durch antivirale Substanzen gehemmt wird [19]. SCID-Mausmodelle zeigen, dass antivirale Substanzen weder die Proliferation EBV-transformierter B-Zellen noch die Entwicklung EBV-assoziiierter Lymphome zuverlässig verhindern [20].

Die klinische Datenlage zur antiviralen Prophylaxe nach SOT ist überwiegend negativ oder widersprüchlich: Retrospektive Studien suggerierten teilweise einen protektiven Effekt, waren jedoch durch relevante Confounder limitiert. Große Registeranalysen konnten keinen protektiven Effekt von Aciclovir oder Ganciclovir auf die PTLD-Inzidenz zeigen [21]. Eine randomisierte kontrollierte Studie (päd. Lebertransplantation) zeigte ebenfalls keinen Vorteil einer verlängerten antiviralen Prophylaxe hinsichtlich EBV-Erkrankung oder PTLD [22]. Meta-Analysen bestätigen, dass antivirale Prophylaxe keine signifikante Reduktion der PTLD-Inzidenz bewirkt, unabhängig von Organ, Alter oder D+/R-EBV-Mismatch [23]. Nach Transplantation solider Organe wird eine antivirale Prophylaxe zur Prävention von EBV-Infektion oder PTLD deshalb nicht empfohlen.

Nach HSCT ist eine antivirale Prophylaxe zur Prävention von EBV-Infektion oder PTLD ebenfalls nicht belegt und entsprechend ebenfalls nicht empfohlen [5]. Retrospektive Daten zur CMV-Prophylaxe mit Letemovir nach HSCT zeigen, dass das Risiko für eine EBV-DNAämie durch eine antivirale Prophylaxe mit Letemovir nicht reduziert wird. Möglicherweise stellt eine Letemovir-Prophylaxe innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation sogar einen eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung einer PTLD dar, welches auf eine veränderte Immunrekonstitution, insbesondere der CD8-positiven T-Zell-Population unter Letemovir-Prophylaxe zurückgeführt wird [24].

3.1.2 Prophylaktischer Einsatz von Rituximab im Rahmen der Induktion vor SOT

Retrospektive Kohortendaten deuten darauf hin, dass eine Rituximab-haltige Induktionstherapie mit einer geringeren PTLD-Inzidenz nach solider Organtransplantation assoziiert ist [25]. Derzeit wird der prophylaktische Einsatz einer einmaligen Gabe von Rituximab vor Nierentransplantation bei Pat. mit EBV D+/R-Hochrisikokonstellation in einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie untersucht (NCT04989491). Zum aktuellen Zeitpunkt kann jedoch keine generelle Empfehlung für den prophylaktischen Einsatz von Rituximab zur PTLD-Prävention ausgesprochen werden.

3.1.3 EBV-Viruslast-Monitoring und präemptive Strategien nach SOT und HSCT

Die quantitative Bestimmung der EBV-DNA im Blut ist die zentrale präventive Maßnahme nach Transplantation. Ergebnisse aus Vollblut, PBMC, isolierten B-Zellen und azellulären Fraktionen (Plasma, Serum) korrelieren eng miteinander, sowohl nach SOT als auch nach HSCT. Die Wahl des Probenmaterials hängt wesentlich vom Ziel der Diagnostik ab. Ist das Ziel die frühzeitige Detektion einer EBV-Infektion oder Reaktivierung empfiehlt sich das für diesen Zweck deutlich sensitivere Vollblut. Absolute Schwellenwerte sind nicht standardisiert; die Dynamik (Anstieg, Persistenz) ist prognostisch relevanter als Einzelwerte. In Anbetracht des erhöhten Risikos in der frühen Phase nach Transplantation, erscheint ein engmaschiges Monitoring vor allem in dieser Phase als sinnvoll. Ein möglicher Vorschlag hinsichtlich der Bestimmungsintervalle ist in [Tabelle 3](#) abgebildet.

Tabelle 3: EBV-Viruslast-Monitoring nach SOT und HSCT, Autorenkonsens

Situation	Beginn	Frequenz	Dauer
HSCT	innerhalb des 1. Monats	mindestens 1x wöchentlich	mindestens 4 Monate (länger bei Risikofaktoren)
SOT (D+/R-)	unmittelbar nach SOT	wöchentlich bis 2-wöchentlich in den ersten 3 Monaten, danach monatlich bis Monat 6, anschließend alle 3 Monate	mindestens 24 Monate (mindestens 36 Monate bei weiteren Risikofaktoren)

Reduktion der Immunsuppression

Bei steigender oder persistierender EBV-DNAämie ist die Reduktion der Immunsuppression die am besten etablierte präemptive Maßnahme bei SOT. Prospektive und retrospektive Studien zeigen eine signifikante Reduktion der PTLD-Inzidenz ohne konsistenten Anstieg der Rejektionsrate bei kontrollierter RIS [26- 28]. Die Reduktion der Immunsuppression ist deshalb die wichtigste Erstmaßnahme bei bestätigter EBV-Primärinfektion oder neu aufgetretener EBV-Reaktivierung nach SOT.

In der frühen Phase nach HSCT steht der Reduktion der Immunsuppression ein signifikantes Graf-versus-host (GvHD)-Risiko gegenüber. Die alleinige Reduktion der Immunsuppression zeigt nach HSCT eine etwas geringere Ansprechrates als der präemptive Einsatz von Rituximab, der Einsatz EBV-spezifischer T-Zellen und kombinierter Strategien. Direkt vergleichende Studien fehlen. Aktuell wird keine der drei Behandlungsoptionen als bevorzugte präemptive Maßnahme empfohlen. Verfügbarkeit und individuelle Patienten Aspekte sind entscheidende Auswahlkriterien [5].

Präemptive Rituximab-Therapie

Nach HSCT ist die präemptive Gabe von Rituximab bei signifikanter EBV-DNAämie ein möglicher Therapiestandard (siehe oben). Nach SOT ist die Evidenz hingegen begrenzter: Eine große prospektive Studie bei Herztransplantierten zeigte, dass ein Algorithmus aus EBV-Monitoring und RIS sowie der präemptiven Gabe von Rituximab bei hoher ($>10^6$ Kopien/ml) oder persistierender Viruslast die frühe EBV-positive PTLD signifikant reduzieren kann [29]. Allerdings besteht ein Risiko einer langanhaltenden Hypogammaglobulinämie, insbesondere bei Kindern [30]. Ein weiterer Aspekt ist die Reaktivierung einer latenten Hepatitis B, sowie eine Zunahme von Impfversagen. Präemptives Rituximab nach SOT kann deshalb in Hochrisikosituationen erwogen werden, sollte jedoch individuell abgewogen und nicht routinemäßig eingesetzt werden.

Präemptive Therapie mit EBV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen

Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI) und Donor-abgeleitete EBV-spezifische T-Zellen (EBV-CTL) sind hochwirksam und insbesondere im HSCT-Kontext gut durch Daten belegt. Der Einsatz von DLI nach HSCT birgt allerdings ein relevantes akutes GvHD-Risiko und ist eher von historischem Wert. Der Einsatz abgeleiteter Spender-EBV-CTL ist sowohl präemptiv (bei EBV-DNAämie) als auch prophylaktisch bei Hochrisikokonstellationen möglich und geht mit sehr niedrigen PTLD-Inzidenzen in prospektiven Serien einher [31, 32]. Eine Empfehlung für eine routinemäßige präventive CTL-Therapie kann hieraus allerdings nicht abgeleitet werden.

Passive Immunisierung (IVIG)

Tiermodelle zeigen einen protektiven Effekt EBV-positiver Immunglobuline [28]. Klinische Studien beim Menschen konnten keinen konsistenten, statistisch signifikanten Nutzen für die PTLD-Prävention nach SOT zeigen [33, 34]. Registerdaten nach Nieren-Transplantation zeigen eine deutlich reduzierte Inzidenz früher PTLD nach prophylaktischer Gaben von anti-CMV-Immunglobulin, jedoch keinen über die Prophylaxe-Phase hinaus persistierenden Effekt [21]. IVIG wird deshalb nicht zur routinemäßigen EBV- oder PTLD-Prophylaxe nach SOT empfohlen. Ein präemptiver Einsatz kann in Einzelfällen dennoch sinnvoll sein [35]. Nach HSCT ist die Datenlage unzureichend, ein Einsatz ist nicht empfohlen [5].

4 Klinisches Bild

Die klinische Präsentation der PTLD ist heterogen und abhängig von Zeitpunkt nach Transplantation, histologischem Subtyp, EBV-Status und Lokalisation.

Frühe PTLD

Frühe PTLD treten meist innerhalb des ersten Jahrs nach Transplantation auf, sind überwiegend EBV-assoziiert und häufig systemisch. Typisch sind ausgeprägte Allgemeinsymptome und rasche Lymphgewebsproliferation. Daneben können insbesondere auch Zytopenien, Hepatitis, Koagulopathien sowie in schweren Fällen hämophagozytische Syndrome oder Sepsis-ähnliche Verläufe auftreten. Nur 20%-30% der Erwachsenen-PTLD nach SOT [4] aber >95% der PTLD nach HSCT [5] sind frühe PTLD.

Späte PTLD

Späte PTLD manifestieren sich > 1-2 Jahre nach Transplantation. Etwa 70-80% der Erwachsenen-PTLD nach SOT sind späte PTLD. Der Anteil monomorpher und EBV-negativer PTLD beträgt in prospektiven Erwachsenen-Kohorten >50% [4]. Ob Lymphomdiagnosen mehrere Jahre nach HSCT als PTLD zu werten sind, ist strittig. Der diesbezüglich entscheidende Unterschied zwischen SOT und HSCT ist, dass nach HSCT die Immunsuppression in der Regel nach einem Jahr vollständig beendet ist. Späte PTLD verlaufen meist weniger systemisch und der Allgemeinzustand der Pat. ist in der Regel besser.

Frühe und späte PTLD zeigen eine hohe Rate extranodaler Manifestationen (60-90 %). Häufig betroffen sind: Lymphknoten, Tonsillen, Adenoide, Gastrointestinaltrakt, Leber, Milz, Lunge, Haut und Zentrales Nervensystem (ZNS) [2- 4]. Eine ZNS-Beteiligung kann isoliert oder im Rahmen disseminierter Erkrankung auftreten und ist prognostisch ungünstig [36, 37].

Gastrointestinaler Befall kann solitär oder multifokal auftreten [2- 4] und sich durch abdominelle Schmerzen, Diarrhö, Blutungen, Invaginationen, und Perforationen äußern. Solitäre, resektable Läsionen sind prognostisch günstiger als disseminierte Erkrankungen.

Pulmonale PTLD treten v. a. nach Herz- oder Lungentransplantation auf und zeigen sich als solitäre oder multiple Noduli, infiltrative Veränderungen und als Funktionsverschlechterung des Lungenallografts [38].

5 Diagnostik

5.1 Histopathologie

Die histopathologische Untersuchung einer Gewebeprobe ist der Goldstandard zur Diagnosesicherung. Ziel ist eine WHO-konforme Subklassifikation und die Bestimmung der EBV-Assoziation. Der EBV-Nachweis im Gewebe mittels EBER-in-situ-Hybridisierung (EBER-ISH) ist obligat und definiert die EBV-Assoziation der PTLD. Eine exzisionelle Biopsie ist anzustreben. Nachgeordnete Alternativen sind: Stanzbiopsien, endoskopische Biopsien, CT-gestützte Biopsien. Eine adäquate Grösse der Biopsie ist für die zuverlässige Diagnostik essenziell. Da die PTLD eine seltene und zudem heterogene Erkrankungsgruppe darstellen, ist eine Referenz-hämatopathologische Begutachtung an einer repräsentativen Gewebeprobe dringend zu empfehlen.

5.2 Labordiagnostik

Die Labordiagnostik umfasst Blutbild, Leber-/Nierenwerte, LDH, Harnsäure und Transplantatspezifische Organfunktionsparameter. Die EBV-Serologie ist zur Diagnosesicherung ungeeignet, jedoch zur Risikoidentifikation EBV-seronegativer Empfänger relevant. Die quantitative EBV-PCR im Vollblut ist hilfreich im Rahmen der Diagnostik der EBV-assoziierten PTLD. Der negative prädiktive Wert einer PCR aus Vollblut ist sehr hoch, der positive prädiktive Wert, vor allem in einer niedrigen Risikokonstellation gering. Bei zellfreien Materialien (Serum, Plasma) ist der positive prädiktive Wert höher als im Vollblut. Serielle Messungen verbessern die Aussagekraft. Auch der Einsatz zum Therapie- und Verlaufsmonitoring unter RIS ist etabliert [5, 29]. Bei HSCT-PTLD kann die quantitative EBV-PCR auch zum Verlaufsmonitoring unter Rituximab-Therapie eingesetzt werden [5]. Bei SOT-PTLD ist die Aussagekraft der quantitative EBV-PCR unter und nach Rituximab-haltigen Therapien deutlich eingeschränkt [39]. Bei EBV positiven ZNS-Lymphomen kann die EBV-Viruslast im Liquor nach Sicherung der Diagnose ein wichtiger Parameter zur Beurteilung darstellen. Wichtig ist dann die gleichzeitige Bestimmung der Viruslast im Blut und im Liquor. Der alleinige Nachweis von EBV-DNA, insbesondere bei niedrigen Viruslasten (<200 Kopien/ml) kann viele Ursachen haben und ist nicht spezifisch für ein EBV-positives ZNS-Lymphom.

5.3 Bildgebung und Staging

In prospektive Studien wurde das Staging bei PTLD in erster Linie mittels CT von Hals, Thorax, Abdomen und Becken sowie MRT oder CT des Schädels durchgeführt. Aufgrund der hohen Sensitivität und des hohen negativ-prädiktiven Wert ist ein 18F-FDG-PET/CT heutzutage jedoch zur Ausbreitungsdiagnostik und Therapiekontrolle zu bevorzugen [40, 41]. Dabei ist zu beachten, dass das 18F-FDG-PET bei PTLD eine begrenzte Spezifität aufweist. Ein divergentes Ansprechen und neu auftretende Läsionen sind deshalb bioptisch abzuklären [41]. Aufgrund der hohen Rate

gastrointestinaler Manifestationen sollte auch die Indikation zur endoskopischen Diagnostik (Gastroskopie und Kolonoskopie) bei PTLD großzügig gestellt werden. Das Therapieansprechen wird mangels eines PTLD-spezifische Systems mittels der Lugano-Klassifikation beurteilt.

5.4 Prognostische Faktoren

Ungünstige Prognosefaktoren sind schlechter Allgemeinzustand (ECOG $\geq$ 2), höheres Alter, erhöhte LDH und extranodale Manifestationen, insbesondere ZNS-Befall [42, 43]. T-/NK-Zell-PTLD [44] und CD20-negative plasmoblastische PTLD [45] verlaufen deutlich schlechter als CD20-positive B-Zell PTLD. PTLD nach Herz- und insbesondere nach Lungentransplantation haben eine schlechtere Prognose als andere SOT-PTLD [43, 46]. Die EBV-Assoziation ist für die Pathogenese relevant jedoch kein Prognosemarker. Die wenigen EBV-negativen PTLD spät nach HSCT entsprechen eher klassischen Lymphomen mit klassischer Subtyp-abhängiger Prognose. Bei SOT-PTLD findet sich kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen EBV-positiver und EBV-negativer PTLD [2- 4]. Das Ansprechen auf Rituximab ist ein starker prädiktiver und prognostischer Marker sowohl bei HSCT-PTLD als auch bei SOT-PTLD [2- 4]. Der IPI bleibt trotz fehlender PTLD-Spezifität das am besten validierte Prognoseinstrument [43] und kann bei SOT-PTLD in Kombination mit dem Ansprechen auf Rituximab erfolgreich für die Therapiestratifikation eingesetzt werden [4].

5.5 Differentialdiagnosen

Differenzialdiagnostisch sind insbesondere Abstoßungsreaktionen, bakterielle, virale oder mykotische Infektionen, CMV-, HHV-6-assoziierte Erkrankungen, andere *de-novo* Malignome, EBV-assoziierte entzündliche Erkrankungen ohne PTLD und hämophagozytische Syndrome zu berücksichtigen.

6 Therapie

6.1 Therapieziele und Grundprinzipien

PTLD ist eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation nach solider Organtransplantation oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Therapeutisch steht stets ein Zielkonflikt im Vordergrund: einerseits muss die lymphoproliferative Erkrankung rasch kontrolliert oder eradiziert werden, andererseits dürfen Allograftverlust (SOT) bzw. schwere GvHD (HSCT) und prolongierte Immundefizienz nicht in Kauf genommen werden. Zusätzlich sind infektiöse Morbidität und Mortalität unter PTLD-Therapien höher als bei immunkompetenten Lymphom-Pat.. Eine zu intensive Therapie erhöht maßgeblich die therapiebedingte Mortalität.

Randomisierte Studien existieren nicht; die klinische Standardisierung beruht bei Erwachsenen-PTLD nach SOT vor allem auf drei konsekutiven prospektiven Phase-II-Studien der Deutschen PTLD Studiengruppe mit zusammen 282 Pat. [2- 4], ergänzt durch Registerdaten und Kohortenanalysen. Für die erwachsene CD20-positive B-Zell-PTLD nach SOT sind die Response auf Rituximab-Induktion und klinische Faktoren wie IPI und Transplantattyp als prognostisch bzw. prädiktiv belegt [2, 3, 4, 43]. Die Datenlage bei HSCT-PTLD ist deutlich begrenzter.

6.2 Therapieelemente (Überblick)

Die Behandlung setzt sich je nach Setting und Entität aus mehreren Bausteinen zusammen. Eine Reduktion der Immunsuppression (RIS) wird bei SOT-PTLD nahezu immer initial durchgeführt, während sie bei HSCT-PTLD selten als alleinige Maßnahme, sondern v. a. additiv zur Immuntherapie eingesetzt wird [47, 48]. Es gibt nur eine einzige prospektive Studie zu RIS bei SOT-PTLD. Diese beschreibt niedrige Ansprechraten und ein hohes Rejektionsrisiko [49]. Es

wurde aller auch immer wieder über Komplettremissionen nach RIS berichtet, häufiger bei EBV-assoziiierter early lesion PTLD im pädiatrischen Kontext aber auch bei Erwachsenen mit monomorpher B-Zell PTLD und auch bei EBV-negativer PTLD. Retrospektive Daten aus den Studienkollektiven der DPTLDSG lassen nach SOT zudem einen Effekt auf das Rezidivrisiko nach Remissionsinduktion annehmen [50]. Rituximab ist der zentrale Baustein bei CD20-positiver B-Zell-PTLD nach SOT [2- 4][51- 53] und HSCT [5, 54, 55]. Bei unzureichendem Ansprechen oder in Hochrisiko-Konstellationen ist bei SOT-PTLD eine Konsolidation/Intensivierung durch R-CHOP-basierte Chemoimmuntherapie etabliert, wobei sequenzielle Konzepte (Rituximab vor Chemotherapie) die Toxizität im Vergleich zu historischen Upfront-Chemotherapie-Serien reduziert haben [2]. Bei Rituximab-refraktärer EBV-positiver PTLD nach HSCT bzw. nach Rituximab- und Chemotherapie-Versagen bei EBV-positiver SOT-PTLD stellt die zelluläre Immuntherapie mit EBV-spezifischen CTL den aktuell am besten belegten Therapieansatz dar [32][56- 58]. Lokalthherapie (Operation oder Bestrahlung) allein ist selten kurativ, aber in ausgewählten Konstellationen unverzichtbar, z. B. bei lokaler Komplikation, solitären Läsionen, gastrointestinalem Befall [59] und bei pCNS-PTLD [60] als Bestandteil eines Gesamtkonzepts.

6.3 PTLD nach solider Organtransplantation (SOT)

6.3.1 Initiales Vorgehen und Reduktion der Immunsuppression

Bei Diagnosestellung wird in der Regel eine RIS eingeleitet, um eine partielle Rekonstitution der T-Zell-Immunsurveillance zu ermöglichen. Die praktische Umsetzung variiert erheblich nach Organ, Rejektionsvorgeschichte und Zeit seit Transplantation.

Essentiell ist hier die Interdisziplinarität: Die Steuerung der RIS muss in enger Absprache mit der transplantierenden Einheit erfolgen. Wichtig ist, dass RIS zwar Remissionen induzieren kann, aber bei SOT-PTLD im Erwachsenenalter in prospektiven Daten als alleinige Strategie bei den in der Regel vorliegenden fortgeschrittenen/monomorphen Formen häufig unzureichend ist und zudem relevante Rejektionsereignisse provozieren kann [49]. Für die langfristige Lymphom-Kontrolle ist nicht nur die initiale RIS, sondern auch die Art der modifizierten Erhaltungsimmunosuppression relevant. Eine retrospektive Analyse aus den DPTLDSG-Kohorten zeigt, dass insbesondere eine steroidhaltige Erhaltungsimmunosuppression dosisabhängig mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert ist; das Absetzen von Antimetaboliten war hingegen in dieser Analyse nicht zwingend erforderlich, um langfristige Lymphom-Kontrolle zu erreichen [50]. Diese Daten sprechen dafür, nach Möglichkeit steroidsparende Strategien zu verfolgen, sofern dies transplantationsmedizinisch vertretbar ist.

6.3.2 CD20-positive B-Zell-PTLD: Rituximab-basierte Sequenztherapie als Standard

Bei der CD20-positiven PTLD nach SOT im Erwachsenenalter hat sich über die vergangenen zwei Jahrzehnte ein Standard [61] etabliert, der bewusst von einer unmittelbaren upfront-Chemotherapie abweicht. Hintergrund ist die hohe infektiöse Morbidität und eine therapieassoziierte Mortalität (TRM) von 25-30%, die in älteren retrospektiven Chemotherapieserien beschrieben wurde [62- 66], und die Beobachtung, dass eine Debulking-Phase mit Rituximab die nachfolgende Chemotherapie besser tolerierbar machen kann [2]. Eine alleinige Rituximab-Monotherapie nach Versagen der initialen RIS mit Chemotherapie im Rezidiv hat sich zwar in mehreren Phase-II-Studien als wirksam und gut verträglich erwiesen [51- 53], allerdings mit begrenzten CR-Raten nach vier Gaben und einem medianem Gesamtüberleben von lediglich 2,4 Jahren [2]; genau daraus entstand das Konzept der sequenziellen bzw. Response-adaptierten Konsolidation mit vier weiteren Gaben Rituximab bzw. 4 Zyklen R-CHOP-21 [2- 4].

6.3.3 PTLD-1 (ST) und PTLD-1/3 (RSST): Etablierung des sequenziellen/responseadaptierten Standards*

*[61]

Die PTLD-1-Studie etablierte in der Erstlinientherapie der CD20-positiven B-Zell-PTLD nach SOT im Erwachsenenalter das sequenzielle Vorgehen aus Rituximab-Monotherapie (375 mg/m², 4 x q1w) gefolgt von Chemotherapie (4 Zyklen CHOP-21 + G-CSF). Dieses Konzept einer sequentiellen Therapie (ST) führte zu hohen Gesamtansprechraten (ORR: 90%, CR: 68%) und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 6,6 Jahren, bei einer TRM von 10.6% [2]. Die Studie zeigte gleichzeitig, dass das Ansprechen auf die Rituximab-Monotherapie prognostisch relevant ist. Auf dieser Grundlage wurde das PTLD-1-Programm zur risikostratifizierten sequenziellen Therapie (RSST) weiterentwickelt, in der nicht mehr alle Pat. Chemotherapie erhalten. Stattdessen werden Pat. nach der vierwöchigen Rituximab-Monotherapie und einer sich anschließenden therapiefreien Zeit von weiteren 4 Wochen anhand des Ansprechens auf die Rituximab-Monotherapie risikostratifiziert: Pat. in kompletter Remission erhielten in der PTLD-1/3 (RSST)-Studie eine Rituximab-Konsolidation (vier weitere Gaben alle 21 Tage), während alle anderen Pat. vier Zyklen R-CHOP-21 + G-CSF erhielten. In dieser prospektiven, internationalen Phase-II-Studie ergab sich eine ORR von 88% und eine CR-Rate von 70%, mit einem 3-Jahres OS von um 70% und einer TRM von 8%; der prädiktive Wert der Rituximab-Induktion blieb trotz Stratifizierung erhalten. Klinisch besonders relevant ist die Beobachtung, dass 25% der Pat. nach Erreichen einer CR nach 4 Gaben der initialen Rituximab-Monotherapie keine Chemotherapie erhalten haben; nach Rituximab-Konsolidation waren 91% dieser Pat. auch nach 5 Jahren noch rezidiv frei [3].

6.3.4 PTLD-2: prospektiv geprüfte Standarderweiterung durch erweiterte Risikostratifikation

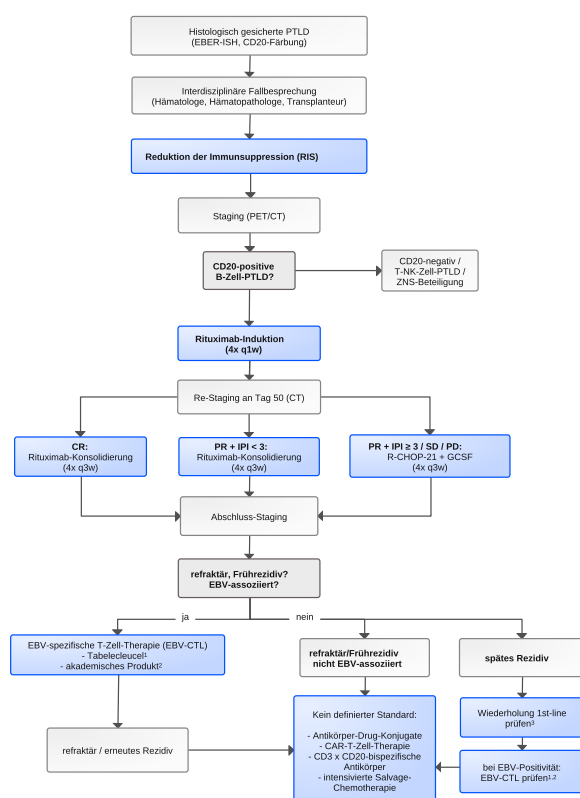
Die PTLD-2-Studie ist nicht nur eine technische Variation (subkutanes Rituximab), sondern eine konzeptionelle Weiterentwicklung der RSST-Strategie. Der wesentliche Beitrag liegt in der prospektiven Prüfung einer erweiterten Chemotherapie-freien Niedrigrisikodefinition, die über „CR nach Rituximab“ hinausgeht. In PTLD-2 wurden nach Rituximab-Induktion nicht nur CR-Pat., sondern zusätzlich auch Pat. mit niedrigem klinischem Risiko (IPI <3), die nach 4 wöchentlichen Gaben einer Rituximab-Monotherapie eine partielle Remission erreicht hatten, als „low-risk“ eingestuft und Chemotherapie-frei mit einer Rituximab-Monotherapie konsolidiert/weiterbehandelt [4]. Damit erweitert PTLD-2 den Chemotherapie-freien Anteil gegenüber RSST von 25% [3] auf 35% aller in die Studie eingeschlossenen Pat.. Die Gesamtergebnisse der PTLD-2-Studie belegen eine sehr hohe Effektivität der Gesamtstrategie mit einer Gesamt-ORR von 94% und Zeit-zu-Ereignis-Parametern in der Größenordnung der PTLD-1-Studien: 3-Jahres-TTP 74%, 3-Jahres-OS 66%, TRM 7%. Die TRM war erwartungsgemäß auf immunochemotherapierte Pat. begrenzt [4]. Entscheidend für die Bewertung als Standarderweiterung ist der Blick auf die Risikogruppen: In der Low-Risk-Gruppe (CR oder PR bei initialem IPI<3) lag die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 100% und das 3-Jahres-PFS bei 85% [4]. Darüber hinaus zeigt eine gepoolte Analyse der Low-Risk-Pat. aus PTLD-1/RSST und PTLD-2, dass IPI<3 Pat. in partieller Remission und Pat. in kompletter Remission nach 4 wöchentlichen Gaben Rituximab durch eine alleinige Rituximab-Konsolidierung ein praktisch identes progressionsfreies und Gesamtüberleben erreichen [4]. PTLD-2 liefert damit prospektive Evidenz, dass eine Chemotherapie-freie Konsolidierung bei ausgewählten Pat. auch in partieller Remission nach Rituximab-Induktion sicher durchführbar ist, ohne dass sich in den verfügbaren Daten ein Wirksamkeitsnachteil abzeichnet, während die Chemotherapie-Exposition reduziert wird. In einem Feld ohne randomisierte Studien ist diese prospektive, multizentrische Bestätigung eine relevante Standarderweiterung.

Ein weiterer wichtiger Beitrag der PTLD-2-Studie ist, dass sie in einer vorab klinisch klar definierten, sehr ungünstigen Pat.-Subgruppe („very-high-risk“: thorakale SOT + Progress unter Rituximab) [43] prospektiv eine Chemotherapie-Intensivierung mit alternierendem R-CHOP/R-DHAOx prüft und zeigt, dass aufgrund hoher Toxizität und schlechter Wirksamkeit keine Prognoseverbesserung erreicht wird [4]. Damit wird eine Therapielücke prospektiv sichtbar gemacht und die Notwendigkeit alternativer Strategien wie der frühzeitige Einsatz von EBV-CTL bei Rituximab-refraktären Herz- /Lungentransplantierten unterstrichen.

6.3.5 Praktischer Therapiepfad (CD20-positive B-Zell-PTLD nach SOT)

In der klinischen Umsetzung hat sich ein dreistufiger Ablauf bewährt: Zunächst erfolgt eine Reduktion der Immunsuppression unter engmaschigem Transplantatmonitoring, dann Rituximab-Induktion über vier wöchentliche Applikationen, gefolgt von einem Restaging an Tag 50. Danach entscheidet das Ansprechen zusammen mit dem initialen IPI über die Konsolidation: Pat. in kompletter Remission sowie Pat. in partieller Remission mit initialem IPI < 3 werden mit vier weiteren Gaben Rituximab-Monotherapie in dreiwöchigen Abständen konsolidiert und bleiben damit Chemotherapie-frei. Pat. ohne CR bzw. IPI ≥ 3 - Pat. in PR erhalten vier Zyklen R-CHOP-21 als Konsolidation. Bei Progress unter Rituximab-Monotherapie ist eine rasche Chemotherapie-Eskalation erforderlich; bei thorakalen SOT-Empfängern mit Progress unter Rituximab sollten alternative Strategien wie EBV-CTL geprüft werden (Abbildung 1).

Abbildung 1: Therapiealgorithmus: PTLD nach SOT



Legende:

¹ Tabelecleucel: zugelassenes Produkt

² limitierte Verfügbarkeit, in Deutschland aktuell nur an der Medizinischen Hochschule Hannover verfügbar

³ nach Rituximab-Monotherapie in der 1st-line: bevorzugt Wiederholung **ST/RSST**

Sonderfälle:

Burkitt-PTLD

→ **keine Rituximab-Monotherapie-Konsolidierung**, sondern Konsolidierung mit R-CHOP-21+ G-CSF

Herz- / Lungen-transplantierte Pat. mit Progress unter Rituximab-Induktion

→ **keine Chemotherapie**, bei EBV-Assoziation: Prüfung EBV-CTLs

ZNS-PTLD

→ **RIS + ZNS-gerichtete Therapie** (Rituximab + HD-MTX oder Rituximab + Radiotherapie)

→ frühzeitige Prüfung **EBV-CTLs**

6.3.6 Sonderform: Burkitt-Lymphom nach SOT

Burkitt-PTLD ist selten (<10% der adulten PTLD) und präsentiert sich häufig aggressiv und fortgeschritten mit hoher LDH. Die aktuell größte verfügbare retrospektive Serie zu Burkitt-PTLD [67] umfasst 55 Pat. und zeigt, dass extranodale Beteiligung bei Burkitt-PTLD die Regel ist (89% der Pat.). Insbesondere der Gastrointestinaltrakt ist häufig betroffen (53% der Pat.). ZNS-Beteiligung fand sich bei 13% der Pat.. RIS wird üblicherweise nicht als alleinige Therapiestrategie eingesetzt, bleibt aber upfront-Therapiebestandteil. Übliche Therapieregime sind R-CHOP, R-EPOCH, R-COPADEM und R-hyperCVAD. Rituximab wird dabei sowohl sequentiell (vor) [68] als auch synchron zur Chemotherapie eingesetzt. Unter sequentieller Therapie zeigt sich eine Ansprechrate auf Rituximab-Monotherapie von 21% und eine CR-Rate von 7%, während sich anschließende oder zeitgleich durchgeführte Chemotherapie die CR-Raten auf 70% erhöht [67]. Für die Gesamtkohorte wurde ein 3-Jahres PFS von 58% und ein 3-Jahres OS von 54% berichtet. Upfront Immunochemotherapie (3-Jahres PFS/OS: 58%/59%) unterscheidet sich im Therapieergebnis nicht von sequentieller Therapie (3-Jahres PFS/OS: 50%/64%) [67]. Intensivere Therapieregime sind R-CHOP-basierten Strategien, mit zum Teil lediglich 4 Zyklen R-CHOP-21 im Rahmen der sequentiellen Therapie, nicht überlegen [67]. Bei bekannt hoher TRM können sequentielle Therapiekonzepte helfen, frühe Therapie-assoziierte Komplikationen zu vermeiden. Rituximab ist als alleinige Erstlinientherapie bei Burkitt-PTLD in der Regel aber nicht ausreichend. Eine Chemotherapie-Konsolidierung sollte deshalb grundsätzlich erfolgen und nicht erst an Tag 50 sondern bereits zu Tag 28 angestrebt werden. ZNS-Diagnostik und -Therapie/Prophylaxe müssen individuell berücksichtigt werden.

6.3.7 Sonderform: Plasmoblastisches Lymphom nach SOT

Die PBL-PTLD ist ein seltener, hochaggressiver Subtyp der B-Zell-PTLD. Die verfügbare Evidenz beruht auf Einzelfallberichten und einer kleinen Serie von 8 Pat. aus dem prospektiven PTLD-Register der Deutschen PTLD Studiengruppe [45]. Die PBL-PTLD geht typischerweise mit extranodalen, oft mukosalen, Manifestationen einher und hat eine schlechte Prognose. Sie wird häufiger nach Herz- oder Herz-Lungen-Transplantation beschrieben. Das mediane Zeitintervall bis zur Manifestation ist mit 12,8 Jahren sehr lang. Häufig liegt eine EBV-Assoziation vor. Für lokale begrenzte Stadien sind radiotherapeutische und chirurgische Therapieverfahren (kombiniert mit RIS) in der Regel nicht ausreichend. RIS in Kombination mit CHOP-basierter Chemotherapie kann dauerhafte Remissionen erreicht, zumindest in nicht MYC/IGH-translozierten, EBV-assoziierten Fällen [45].

6.3.8 Sonderform: Plasmozytom- und Multiples Myelom nach SOT

Plasmazellulär differenzierte PTLD stellen eine seltene Subgruppe innerhalb des Spektrums der Erwachsenen-PTLD dar. Sie zeigen einen eher günstigen Verlauf. Die verfügbare therapeutische Evidenz beruht auf Einzelfallberichten und zwei kleinen Fallserien mit 8 und 9 Pat., zum einen aus dem prospektiven Deutschen PTLD Register [59], zum anderen aus einer retrospektiven Auswertung der Universität von Pennsylvania [69]. Die beiden Serien zeigen übereinstimmend, dass der Nachweis eines Paraproteins und einer Leichtkettenrestriktion im Serum die Regel ist. Im Gegensatz zu Plasmazellneoplasien bei immunkompetenten Pat. treten Knochenmarkbefall und lytische Knochenläsionen nur selten auf. Häufig handelt es sich damit bei den plasmazellulär differenzierten PTLD um extranodale Plasmozytome. Etwa die Hälfte der Fälle ist EBV-assoziiert. RIS kombiniert mit Radiotherapie ist die gängige Therapiestrategie für lokalisierte Fälle von Plasmozytom-PTLD und erreicht langfristige Remissionen. Bei den deutlich selteneren Multiplen Myelom-PTLD erfolgt die Therapie in Anlehnung an die Myelom-Protokolle nicht transplantationsfähiger immunkompetenter Pat. [59, 69]. Der Einsatz immunmodulierender Substanzen wie Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid sollte aufgrund des Risikos für Abstoßungsreaktionen bei MM-PTLD nur unter strenger Nutzen-/Risiko-Abwägung erfolgen. Der Einsatz von Protea-

somen-Inhibitoren und insbesondere der Einsatz von anti-CD38-Antikörpern wie Daratumumab ist hingegen als unkritisch anzusehen.

6.3.9 Sonderform: klassisches Hodgkin-Lymphom nach SOT

Die Therapie orientiert sich an den Standards für das klassische Hodgkin-Lymphom bei immun-kompetenten Pat.. Im Stadium I wird RIS in Kombination mit Strahlentherapie angewendet, während im Stadium II-IV aus Toxizitätserwägungen bei Erwachsenen das ABVD-Schema bevorzugt wird. Hierbei ist zu beachten, dass ABVD bei PTLD sowohl nach eigener Erfahrung als auch nach den veröffentlichten Fallserien mit einer signifikanten infektiösen Mortalität verbunden ist [70- 72]. Vom Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren wird aufgrund hoher Abstoßungs- und Organverlusten von 42% bzw. 28% abgeraten [73].

6.3.10 Sonderform: T-/NK-Zell Lymphome nach SOT

T/NK-Zell-PTLD sind eine heterogene Gruppe, die die morphologischen und phänotypischen diagnostischen Kriterien für T/NK-Zell-Lymphome oder Leukämien erfüllen. Am häufigsten sind periphere T-Zell-Lymphome (PTCL-NOS), gefolgt von hepatosplenischen T-Zell-Lymphomen sowie systemischen und primär kutanen anaplastisch großzelligen T-Zell-Lymphomen. Obwohl ein definitiver Nachweis der Klonalität für die Diagnose von T/NK-Zell-PTLDs essenziell ist, reicht Klonalität allein für die Diagnose nicht aus, da Pat., die eine iatrogene Immunsuppression erhalten, ein limitiertes T-Zell-Repertoire aufweisen. Die verfügbare therapeutische Evidenz beruht auf Einzelfallberichten und kleinen retrospektiven Serien, die in einer Literaturübersicht (130 Fälle) [44] und einer Meta-Analyse (156 Fällen) [74] zusammengefasst wurden. Die Inzidenz von T/NK-Zell-PTLD variiert in verschiedenen Studien, liegt in Deutschland aber im unteren einstelligen Prozentbereich. T/NK-Zell-PTLD präsentieren sich häufig extranodal als spät auftretende PTLD [44, 74]. Knochenmarkbeteiligung, Milzbefall und Ausschwemmung ins periphere Blut sind häufig. Eine ZNS-Beteiligung wurde bei etwa 5 % der Fälle beschrieben [44, 74]. Etwa ein Drittel der T/NK-Zell-PTLD ist EBV-assoziiert, mit großen Unterschieden in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp [44, 74]. Die Therapie der T-/NK-Zell-PTLD orientiert sich an den Behandlungsregimen immunkompetenter Pat.. Ein Ansprechen auf eine alleinige RIS ist selten, obwohl eine alleinige RIS bei indolenteren Subtypen wie der intestinalen indolenten T-Zell-Lymphoproliferativen Erkrankung und der T-LGL ein probater Therapieansatz ist. Fallberichte zum Einsatz von Brentuximab-Vedotin-Monotherapie zeigen klinischen Nutzen bei Pat. mit CD30-positiver-T-Zell-PTLD. Eine Hochdosistherapie-Konsolidierung mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) wie sie bei hochdosisfähigen Immunkompetenten eingesetzt wird, kommt unter Toxizitätserwägungen nur für sehr wenige hochselektierte Pat. in Frage. Ihr Nutzen ist bei T-Zell-PTLD zudem nicht belegt.

6.3.11 Sonderform: primäre ZNS-Lymphome nach SOT

ZNS-PTLD stellt eine besondere Herausforderung dar, weil rasche Tumorkontrolle, Organfunktion, Infektionsrisiko und neurokognitive Spättoxizität gegeneinander abgewogen werden müssen. Primäre ZNS-PTLD sind sehr eng EBV-assoziiert (94% der Fälle), treten in der Regel aber erst mehrere Jahre nach SOT auf. Es besteht eine enge Organassoziation, etwa 80% der Fälle sind nierentransplantierte Pat.. Die immunsuppressive Therapie enthält fast immer Mycophenolatmofetil [36]. Immunbiologisch stellen primäre ZNS-PTLD eine distinkte Entität mit erhaltener Antigenpräsentationsfähigkeit und einem tolerogenen Tumormikromilieu dar [10], was therapeutisch die Rationale für den Einsatz von EBV-CTL unterstützt. Die Prognose unter klassischen Immunochemotherapie-Konzepten ist ungünstig; eine große internationale Serie von 84 Pat. beschreibt eine 3-Jahres-OS-Rate von 43% [36]. In dieser Serie wurde RIS nahezu immer als Teil der Erstlinientherapie, häufig in Kombination mit HD-MTX- plus/minus HD-Cytarabin eingesetzt. Etwa die Hälfte der Pat. erhielt zusätzlich Rituximab i.v. [36]. Die Ansprechraten solcher Kon-

zepte liegen bei etwa 60%, die CR-Raten bei etwa 40%. Fehlendes Erstlinienansprechen ist ein starker Prädiktor für das Gesamttherapieergebnis [36]. Bei erwachsenen SOT-Pat. mit ZNS-PTLD gibt es nur spärliche Daten zu RIS + Rituximab-Monotherapie (intravenös und intrathekal). Die zu erwartenden Ansprechraten liegen deutlich unter denen systemischer Chemotherapie. Die höchsten Ansprechraten erreicht die Kombination aus RIS, WBRT und konkomitantem systemischem Rituximab. In einer einheitlich behandelten Patintenserie aus dem DPTLDSG-Register (14 Fälle) betrug die Gesamtansprechraten 100% und es fanden sich keine dokumentierten Rezidive; dies allerdings um den Preis erheblicher Toxizität: schwere Infektionen unter Therapie waren häufig, und Zeichen radiogener Neurotoxizität traten bei einem großen Teil der Pat. auf [60]. Dieses Vorgehen ist daher als wirksame, aber toxische Strategie zu betrachten, die besonders dann in Frage kommt, wenn HD-MTX-basierte Therapie aufgrund Nierenfunktion, Komorbidität oder Alter nicht realistisch ist.

EBV-spezifische CTL können bei EBV-positiver ZNS-PTLD nach einer Rituximab-haltigen Erstlinientherapie frühzeitig eingesetzt werden. Tabelecleucel weist derzeit die umfangreichste Evidenz bei therapienaiver und rezidivierender/refraktärer EBV-assoziiierter ZNS-PTLD auf. Insgesamt 18 Pat. sind innerhalb von 4 verschiedenen open-label Studien mit Tabelecleucel behandelt worden. Die objektive Ansprechraten betrug 78%, das 2-Jahres Gesamtüberleben 55% [75].

Antivirale Therapie spielen eine untergeordnete Rolle. Auch wenn eine kleine Phase-II-Studie mit Azathioprin/Ganciclovir/Dexamethason und Rituximab hohe Ansprechraten suggeriert [76], ist die Gesamtevidenz begrenzt und die Generalisierbarkeit unklar.

In der klinischen Praxis sollte der Fokus auf RIS, ZNS-gängigen Immunochemotherapien (i.v. Rituximab + HD-MTX +/- HD-Cytarabin) und EBV-CTL-Strategien liegen, mit früher Responsekontrolle und raschem Therapiewechsel bei Non-Response. Rituximab + cerebrale Radiotherapie sollte erst im späteren Therapieverlauf, oder bei fehlender Verfügbarkeit weniger toxischer Strategien in Erwägung gezogen werden.

6.4 PTLD nach HSCT

6.4.1 Frühe Therapie essenziell

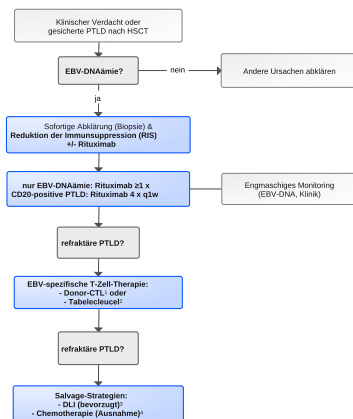
PTLD nach HSCT ist zu mehr als 90% EBV-assoziiert, tritt typischerweise früh nach HSCT auf und entsteht meist im Kontext einer noch nicht wiederhergestellten EBV-spezifischen T-Zell-Immunität. Oft geht der eigentlichen PTLD eine asymptomatische Phase der EBV-Reaktivierung mit signifikanter EBV-DNAämie voraus. Als Ausdruck einer ausgeprägten T-Zell-Depletion nach HSCT können Fieber und LK-Schwellungen vollständig fehlen. Unbehandelt schreitet die Erkrankung rasch fort und führt zu Organbeteiligung mit vielfältigen Symptomen [77, 78]. Die Therapie muss deshalb zeitnah beginnen, auch wenn initial eine PTLD nur als wahrscheinlich angenommen wird, da Multiorganversagen droht. Es gibt zwei wesentliche klinische Formen der manifesten PTLD: eine eher klassische Präsentation mit Beteiligung des Waldeyer'schen Rachenrings, Lymphknotenschwellungen, Leber- und Milzvergrößerung. Lungenbeteiligung ist häufig, ebenso gastrointestinale Symptome wie abdominelle Schmerzen, mukokutane Ulzera und Durchfall. ZNS-Befall findet sich bei etwa 10%-15% der Pat. [79- 81]. Die andere Manifestationsform ist fulminant und ähnelt einer infektiösen Mononukleose oder einem Hämophagozytischen Syndrom mit hohem Fieber, Zytopenien und Organdysfunktion/Multiorganversagen [82].

6.4.2 Rituximab + RIS als zentrale Erstlinientherapie

Die Reduktion der Immunsuppression ist als alleinige Intervention bei PTLD nach HSCT aufgrund der stark eingeschränkten EBV-spezifischen T-Zell-Funktion selten erfolgreich [47]. RIS in Kombination mit Rituximab senkt jedoch die PTLD-assoziierte Mortalität, zeigt einen stärkeren

Abfall der EBV-DNAämie und verbessert das Outcome [48]. Rituximab ist aufgrund seines günstigen Wirkungs-/Nebenwirkungsprofils die zentrale Erstlinientherapie bei PTLD nach HSCT. Die Erfolgsraten der Monotherapie mit bis zu 4 wöchentlichen Gaben (375 mg/m², q1w) unter simultanem Monitoring der EBV-DNAämie liegen je nach klinischem Setting bei 50-80% [5, 54, 55]. Letztlich ist die Anzahl der Rituximab-Gaben aber nicht durch prospektive Studien abgesichert und schwankt in den retrospektiven Serien zwischen 1 und 14 Applikationen.

Abbildung 2: Therapiealgorithmus: PTLD nach allogener HSCT



Legende:

¹ limitierte Verfügbarkeit

² Tabelecleucel: zugelassenes Produkt

³ DL: wirksam, aber relevantes GVHD-Risiko

⁴ Chemotherapie: aufgrund hoher TRM und begrenzter Wirksamkeit späten Therapielinien vorbehalten

6.5 Rezidiv / refraktäre PTLD nach SOT und HSCT

6.5.1 Überblick

Für rezidierte oder refraktäre PTLD gibt es kaum prospektive Standards. In der Praxis wird im Rezidiv zunächst eine erneute histologische Sicherung angestrebt (Subtypwechsel, EBV-Assoziation, CD20-Verlust), gefolgt von einer risikoadaptierten Salvage-Strategie. Entscheidend für die Therapiewahl sind die Vorbehandlung, der Zeitpunkt des Rezidivs und das transplantierte Organ: nicht Herz- oder Lungen-transplantierte SOT-Pat., die isoliert Rituximab-refraktär sind, sollten analog der PTLD-1 -und PTLD-2-Studienkonzepte mit 4 Zyklen R-CHOP behandelt werden. Die Strategie ist prospektiv geprüft und erreicht in diesem Teilkollektiv eine 3- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 54% [43]. Für SOT-Pat., die spät (>1 Jahr) nach Rituximab-Monotherapie rezidivieren, kann eine erneute Therapie analog der sequentiellen Erstlinientherapiekonzepte der CD20-positiven B-Zell PTLD in Erwägung gezogen werden (siehe Kapitel 6.3.1 bis Kapitel 6.3.5).

Bei Rituximab- und CHOP-refraktären SOT-Pat. erzielt konventionelle Salvage-Chemotherapie ein medianes Gesamtüberleben von nur 4,1 Monaten [83]. Hochdosistherapiekonzepte mit autologer Transplantation zeigen ein besseres Outcome, bleiben aber wenigen hochselektierten Pat. in exzellentem Performance-Status vorbehalten [84].

Bei EBV-positiver Erkrankung stellt die adoptive Immuntherapie mit EBV-CTL eine wichtige Therapieerweiterung dar [57], sowohl bei HSCT-PTLD als auch bei SOT-PTLD.

Bei EBV-negativen PTLD-Rezidiven (überwiegend sind SOT-Pat. betroffen) sollte die Möglichkeit einer CAR-T-Zell-Therapie [85] und der Einsatz CD20 x CD3-bispezifischer Antikörper als Alternative zur intensivierten Immunochemotherapie geprüft werden [86].

Die Evidenz für den Einsatz von CAR-T-Zellen [85] und CD20 x CD3-bispezifischen Antikörper [86] bei PTLD beschränkt sich derzeit auf wenige retrospektive Fallserien. Eine prospektive Phase-Ib-Studie mit Epcoritamab (NCT06672705) ist derzeit in den USA laufend.

Bei Vorliegen einer CD30- oder CD79a-Positivität kann der Einsatz von Brentuximab- [87] bzw. Polatuzumab-Vedotin [88] in Betracht gezogen werden. Auch für den Einsatz von Loncastuximab-Tesirin existieren positive Fallberichte zu Verträglichkeit und Wirksamkeit [88].

6.5.2 Adoptive Immuntherapie mit EBV-spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten

Die adoptive Immuntherapie mit EBV-spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten (EBV-CTL) stellt eine wichtige Therapieoption für EBV-positive PTLD dar. Nach HSCT sind EBV-spezifische CTL (Donor-derived, 3rd-Party, Tabelecleucel) bei Rituximab-refraktärer PTLD die favorisierte Zweitlinienstrategie mit klinischen Erfolgsraten um 75% [56- 58] [32, 89, 90]. Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI) zeigen klinische Erfolgsraten um 60%, sind jedoch durch ein relevantes GvHD-Risiko limitiert [48, 89, 91, 92]. Chemotherapie ist nach HSCT wegen schlechter Verträglichkeit, dem Risiko schwerer Zytopenien/Graftversagen und geringer Wirksamkeit (Erfolgsraten um 30%) ausgewählten Konstellationen in späten Therapielinien vorbehalten [48, 82] [91- 93].

Die Hauptlimitation von akademischen und kommerziellen EBV-CTL ist die Verfügbarkeit von passenden Zellprodukten, insbesondere nach SOT. EBV-CTL sind zudem derzeit nur an ausgewählten Zentren verfügbar und damit nur lokal begrenzt einsetzbar. Die zusammengefassten Ergebnisse akademischer autologer und Spender-abgeleiteter EBV-CTL bei SOT-PTLD aus 11 Studien mit insgesamt 76 Pat. zeigt eine Ansprechrates von 66%. Berichtete Nebenwirkungen sind selten und mild. Ein Lungentransplantatempfänger hatte eine Organabstoßung und mäßige Dyspnoe und es wird ein Fall akuter CTL-bedingter GVHD der Haut Grad I berichtet [94]. Tabelecleucel ist eine allogene, EBV-spezifische T-Zell-Therapie, die aus vorab hergestellten, GMP-konformen EBV-CTL-Produkten EBV-seropositiver Spender besteht. Tabelecleucel ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Pat. ab 2 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer EBV-positiver PTLD, die mindestens eine vorherige antineoplastische Behandlung erhalten haben. Bei SOT-Pat. umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet. Die bislang wichtigste Evidenz für Tabelecleucel stammt aus der ALLELLE-Studie [57], die 14 Pat. nach allogener HSCT und 29 Pat. nach SOT eingeschlossen hat. Die Ansprechrates in der Gruppe der HSCT-Pat. betrug 50%. Die Ansprechrates in der Gruppe der SOT-Pat. betrug 52%. Ansprechen trat meist früh (häufig bereits nach einem Zyklus) auf, kann aber kumulativ über mehrere Zyklen zunehmen. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 23 Monate in der HSCT-Kohorte und 15 Monate in der SOT-Kohorte. Behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 53 % der Pat. gemeldet, tödliche behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse bei 12 %; kein tödliches Ereignis stand im Zusammenhang mit der Behandlung. Tumor-Flare-Reaktionen, ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), die Übertragung von Infektionskrankheiten, Knochenmarkabstoßung oder Infusionsreaktionen wurden nicht berichtet. Zudem wurden keine Fälle von GvHD oder SOT-Abstoßung gemeldet, die in direktem Zusammenhang mit Tabelecleucel standen.

Auch ZNS-PTLD zeigen Ansprechen auf allogene EBV-spezifische CTL, was die Fähigkeit EBV-spezifischer T-Zellen zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke nahelegt und in dieser schwer zu behandelnden Sonderform die therapeutischen Optionen relevant erweitert [95].

Die Effektivität und Sicherheit der Therapie mit Tabelecleucel konnte zwischenzeitlich auch in einer retrospektiven Real-World-Kohorte, unter anderem von Pat. aus Deutschland, Österreich und der Schweiz bestätigt werden [96].

6.5.3 CAR-T-Zell-Therapie

CAR-T-Zell-Therapien sind der etablierte Standard beim R-CHOP-refraktären DLBCL immunkompetenter Pat.. Die derzeit verfügbare Evidenz bei PTLD beruht auf Einzelfallberichten, kleinen Serien und einer einzelnen retrospektiven, multizentrischen, US-amerikanischen Serie mit 22, überwiegend EBV-negativen SOT-Pat. [85]. Hier zeigt sich eine Gesamtansprechrate von 64% mit 55% Komplettremissionen. 3/22 Pat. zeigten eine Transplantatabstoßung nach CAR-T-Zell-Therapie. Das progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren betrug 35%. Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren betrug 58%. Alle Pat. hatten vor der CAR-T-Zell-Therapie eine Bridging-Therapie erhalten. R-CHOP (13/22) und DA-R-EPOCH (4/22) waren die am häufigsten verwendeten Schemata. In 4/22 Pat. war das Bridging mit einer Rituximab-Monotherapie durchgeführt worden. Die CAR-T-Zell-Therapie war bei 17 Pat. mit Axicabtagene Ciloleucel, bei 4 mit Tisagenlecleucel und bei einem Pat. mit Brexucabtagene Autocel erfolgt. CRS trat bei 18/22 Pat. auf (Grad 3: 2/22, Grad 4: 2/22). ICANS waren bei 16/22 Pat. beobachtet worden (Grad 3: 2/22, Grad 4: 2/22). Insgesamt wurden 2 Fälle von Therapie-assoziiertter Mortalität berichtet. Ein Patient war an einer Pneumonie/Sepsis, ein anderer an einer Enzephalopathie verstorben [85]. Die wenigen verfügbaren Daten zur CAR-T-Zell-Therapie in diesen hoch selektionierten Kollektiven entsprechen damit weitgehend denen beim R-CHOP-refraktären DLBCL immunkompetenter Pat.. Ein erfolgreiches Bridging bei rezidivierter/refraktärer PTLD ist aufgrund der hohen Toxizität intensiver Chemotherapie-Regime, insbesondere bei R-CHOP-refraktären Pat. ein relevantes Problem. In oben genannter Auswertung waren eine Vielzahl von Pat. mit geplanter, aber nicht durchgeführter CAR-T-Zell-Therapie nicht näher betrachtet worden.

7 Verlaufskontrollen und Nachsorge

Die Verlaufskontrolle dient der Beurteilung des Therapieansprechens, der frühzeitigen Erkennung von Progression oder Rezidiv, der Überwachung therapieassoziiertter Komplikationen und der Kontrolle der Transplantatfunktion. Art, Umfang und Häufigkeit der Verlaufskontrollen orientieren sich am initialen Krankheitsstadium, dem histologischen Subtyp, dem EBV-Status, der durchgeführten Therapie sowie am Transplantattyp.

7.1 Zwischenuntersuchungen

Während einer systemischen Therapie oder Immuntherapie (z. B. Rituximab-basierte Sequenztherapie, Chemotherapie, EBV-spezifische T-Zell-Therapie) sollten regelmäßig klinische und laborchemische Kontrollen erfolgen. Empfohlen werden eine klinische Untersuchung, Blutbild und klinisch-chemische Parameter (inkl. Leber- und Nierenfunktion), LDH und bei EBV-positiver PTLD auch eine serielle Bestimmung der EBV-Viruslast, insbesondere bei PTLD nach HSCT [55]. Bildgebende Zwischenuntersuchungen (CT, MRT) sind zur Therapiestratifikation im Rahmen risikostratifizierter sequenzieller Therapiekonzepte erforderlich und sollte entweder elektiv zum Stratifikationszeitpunkt (Tag 50) oder vorzeitig bei Zeichen klinischer Progression erfolgen [3, 4].

7.2 Abschlussuntersuchung

Nach Abschluss der Primärtherapie sollte eine standardisierte Abschlussuntersuchung erfolgen.

Diese umfasst eine klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen (Blutbild, LDH, Organparameter) und bildgebende Verfahren zur Remissionsbeurteilung. Bei FDG-aiden PTLD wird analog zu aggressiven Lymphomen immunkompetenter Pat. die 18F-FDG-PET/CT zur Beurteilung des Therapieansprechens empfohlen [41]. Die Bewertung erfolgt in Anlehnung an die Lugano-Klassifikation. Neu aufgetretene 18F-FDG-PET-aiden Läsionen bedürfen allerdings einer bioptischen Abklärung, da bei PTLD wiederholt kryptische Infektionen und Zweitneoplasien im

Abschlussstaging gefunden wurden [41]. Bei nicht FDG-aiden Läsionen oder Kontraindikationen erfolgt die Beurteilung mittels CT oder MRT. Bei ZNS-PTLD sollte die Verlaufskontrolle mittels MRT des Schädels erfolgen.

7.3 Nachsorge

Die Nachsorge verfolgt mehrere Ziele:

- frühzeitige Erkennung von Rezidiven,
- Überwachung der Transplantatfunktion,
- Erkennung von Spätkomplikationen der Therapie,
- Infektionsprophylaxe und -monitoring,
- Unterstützung der Reintegration in Alltag und Beruf.

In den ersten zwei Jahren nach Therapieende sollten Nachsorgeuntersuchungen in der Regel alle 3 Monate, im 3.-5. Jahr halbjährlich, danach jährlich erfolgen, angepasst an individuelle Risikofaktoren.

Die Nachsorge umfasst die gezielte Anamnese (B-Symptomatik, Organ-spezifische Beschwerden), eine körperliche Untersuchung und die Kontrolle der Transplantatfunktion (organabhängig). Regelmäßige Laboruntersuchungen sollten Blutbild, LDH, Leber- und Nierenfunktionsparameter und auch Immunglobulinspiegel beinhalten, da langanhaltende B-Zell-Depletion nach Rituximab und schwere Hypogammaglobulinämie häufig sind. Bei EBV-positiver PTLD ist eine serielle EBV-Viruslastbestimmung sinnvoll, insbesondere in den ersten Monaten nach Therapieende. Ein isolierter Anstieg der Viruslast ist jedoch nicht beweisend für ein Rezidiv und muss insbesondere bei SOT-PTLD stets im klinischen/bildgebenden Kontext bewertet werden [39].

Eine routinemäßige, regelmäßige Bildgebung ohne klinischen Verdacht auf ein Rezidiv wird nicht empfohlen, analog zu aggressiven Lymphomen immunkompetenter Pat.. Bildgebung sollte durchgeführt werden bei: klinischem Rezidivverdacht, persistierender oder neu auftretender Symptomatik und/oder unklaren Laborveränderungen.

Die Nachsorge sollte in enger Abstimmung mit den transplantationsmedizinisch tätigen Kollegen erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit gilt Rejektionszeichen nach Reduktion der Immunsuppression, infektiösen Komplikationen bei fortbestehender Immunsuppression und der langfristigen Anpassung der Erhaltungsimmunsuppression zur Minimierung des Rezidivrisikos.

9 Literatur

1. Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. p. 453–62.
2. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, et al. 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. The Lancet Oncology. 2012 Feb;13(2):196–206. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70300-X
3. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol. 2017 Feb 10;35(5):536–43. DOI:10.1200/JCO.2016.69.3564

4. Zimmermann H, Koenecke C, Dreyling MH, Pott C, Dührsen U, Hahn D, et al. Modified risk-stratified sequential treatment (subcutaneous rituximab with or without chemotherapy) in B-cell Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after Solid organ transplantation (SOT): the prospective multicentre phase II PTLD-2 trial. *Leukemia*. 2022 Oct;36(10):2468–78. DOI:10.1038/s41375-022-01667-1
5. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101(7):803–11. DOI:10.3324/haematol.2016.144428
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. *Haematolymphoid Tumours*. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024. p. 248–572.
7. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med*. 2004 Mar 25;350(13):1328–37. DOI:10.1056/NEJMr032015
8. Morscio J, Toussey T. Recent insights in the pathogenesis of post-transplantation lymphoproliferative disorders. *World J Transplant*. 2016 Sep 24;6(3):505–16. DOI:10.5500/wjt.v6.i3.505
9. Dhanidharka VR, Webster AC, Martinez OM, Preiksaitis JK, Leblond V, Choquet S. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:15088. DOI:10.1038/nrdp.2015.88
10. Gandhi MK, Hoang T, Law SC, Brosda S, O'Rourke K, Tobin JWD, et al. EBV-associated primary CNS lymphoma occurring after immunosuppression is a distinct immunobiological entity. *Blood*. 2021 Mar 18;137(11):1468–77. DOI:10.1182/blood.2020008520
11. Ivanova VS, Menter T, Cui N, Leary P, Zinner C, Halter JP, et al. Distinct subtypes of post-transplant lymphoproliferative disorders: CHIP-like mutations in early lesions and substantial mutational differences between EBV-positive and EBV-negative diffuse large B-cell lymphomas. *Br J Haematol*. 2025 Feb;206(2):484–504. DOI:10.1111/bjh.19952
12. Leivonen SK, Friman T, Autio M, Vaitinen S, Jensen AW, D'Amore F, et al. Characterization and clinical impact of the tumor microenvironment in post-transplant aggressive B-cell lymphomas. *Haematologica*. 2023 Nov 1;108(11):3044–57. DOI:10.3324/haematol.2023.282831
13. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant*. 2007 Sep;7(9):2140–51. DOI:10.1111/j.1600-6143.2007.01908.x
14. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004 Feb;4(2):222–30. DOI:10.1046/j.1600-6143.2003.00325.x
15. Clarke CA, Morton LM, Lynch C, Pfeiffer RM, Hall EC, Gibson TM, et al. Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. *Br J Cancer*. 2013 Jul 9;109(1):280–8. DOI:10.1038/bjc.2013.294
16. Hahn SM, Lee M, Hyun J, Lim S, Kang JM, Ahn JG, et al. Incidence and Features of Lymphoid Proliferation and Lymphomas after Solid Organ or Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a National Database Cohort. *Cancer Res Treat*. 2024 Jan;56(1):305–13. DOI:10.4143/crt.2023.647

17. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2018 Feb 8;378(6):549–62. DOI:10.1056/NEJMra1702693
18. Crane GM, Powell H, Kostadinov R, Rocafort PT, Rifkin DE, Burger PC, et al. Primary CNS lymphoproliferative disease, mycophenolate and calcineurin inhibitor usage. *Oncotarget*. 2015 Oct 20;6(32):33849–66. DOI:10.18632/oncotarget.5292
19. Lin JC, Smith MC, Pagano JS. Prolonged inhibitory effect of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine against replication of Epstein-Barr virus. *J Virol*. 1984 Apr;50(1):50–5. DOI:10.1128/JVI.50.1.50-55.1984
20. Hong GK, Gulley ML, Feng WH, Delecluse HJ, Holley-Guthrie E, Kenney SC. Epstein-Barr virus lytic infection contributes to lymphoproliferative disease in a SCID mouse model. *J Virol*. 2005 Nov;79(22):13993–4003. DOI:10.1128/JVI.79.22.13993-14003.2005
21. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Fickenscher H, Dohler B. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8(3):212–8. DOI:10.1016/S1470-2045(07)70040-2
22. Green M, Kaufmann M, Wilson J, Reyes J. Comparison of intravenous ganciclovir followed by oral acyclovir with intravenous ganciclovir alone for prevention of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus disease after liver transplantation in children. *Clin Infect Dis*. 1997 Dec;25(6):1344–9. DOI:10.1086/516139
23. AlDabbagh MA, Gitman MR, Kumar D, Humar A, Rotstein C, Husain S. The Role of Antiviral Prophylaxis for the Prevention of Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *Am J Transplant*. 2017 Mar;17(3):770–81. DOI:10.1111/ajt.14020
24. Huang J, Zhou J, Zhang S, Zhang R, Pan Z, Wang L, et al. Epstein-Barr virus infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of letermovir for cytomegalovirus prophylaxis. *Exp Hematol Oncol*. 2025 May 14;14(1):72. DOI:10.1186/s40164-025-00665-0
25. Walti LN, Mugglin C, Sidler D, Mombelli M, Manuel O, Hirsch HH, et al. Association of antiviral prophylaxis and rituximab use with posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLDs): A nationwide cohort study. *Am J Transplant*. 2021 Jul;21(7):2532–42. DOI:10.1111/ajt.16423
26. Bakker NA, Verschuuren EA, Erasmus ME, Hepkema BG, Veeger NJ, Kallenberg CG, et al. Epstein-Barr virus-DNA load monitoring late after lung transplantation: a surrogate marker of the degree of immunosuppression and a safe guide to reduce immunosuppression. *Transplantation*. 2007;83(4):433–8. DOI:10.1097/01.tp.0000252784.60159.96
27. Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, Heslop HE, Gee AP, Caldwell Y, et al. Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005 Sep;5(9):2222–8. DOI:10.1111/j.1600-6143.2005.01002.x
28. McDiarmid SV, Jordan S, Kim GS, Toyoda M, Goss JA, Vargas JH, et al. Prevention and preemptive therapy of postransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. *Transplantation*. 1998;66(12):1604–11. DOI:10.1097/00007890-199812270-00006
29. Choquet S, Varnous S, Deback C, Golmard JL, Leblond V. Adapted Treatment of Epstein-Barr Virus Infection to Prevent Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After Heart Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2014 Apr 1;14(4):857–66. DOI:10.1111/ajt.12640

30. Chiou FK, Beath SV, Patel M, Gupte GL. Hypogammaglobulinemia and bacterial infections following pediatric post-transplant lymphoproliferative disorder in the rituximab era. *Pediatr Transplant*. 2019 Sep;23(6):e13519. DOI:[10.1111/petr.13519](https://doi.org/10.1111/petr.13519)
31. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, Loftin SK, Sixbey JW, Gan Y, et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. *Blood*. 1998;92(5):1549-55. PMID:[9716582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9716582/)
32. Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, Hale GA, Rousseau A, Smith CA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood*. 2010 Feb 4;115(5):925-35. DOI:[10.1182/blood-2009-08-239186](https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-239186)
33. Green M, Michaels MG, Katz BZ, Burroughs M, Gerber D, Shneider BL, et al. CMV-IVIG for prevention of Epstein Barr virus disease and posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6(8):1906-12. DOI:[10.1111/j.1600-6143.2006.01394.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01394.x)
34. Humar A, Hebert D, Davies HD, Stephens D, O'Doherty B, Allen U. A randomized trial of ganciclovir versus ganciclovir plus immune globulin for prophylaxis against Epstein-Barr virus related posttransplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation*. 2006;81(6):856-61. DOI:[10.1097/01.tp.0000202724.07714.a2](https://doi.org/10.1097/01.tp.0000202724.07714.a2)
35. Trappe R, Riess H, Anagnostopoulos I, Neuhaus R, Gartner BC, Pohl H, et al. Efficiency of antiviral therapy plus IVIG in a case of primary EBV infection associated PTLTD refractory to rituximab, chemotherapy, and antiviral therapy alone. *Ann Hematol*. 2009;88(2):167-72. DOI:[10.1007/s00277-008-0538-0](https://doi.org/10.1007/s00277-008-0538-0)
36. Evens AM, Choquet S, Kroll-Desrosiers AR, Jagadeesh D, Smith SM, Morschhauser F, et al. Primary CNS Posttransplant Lymphoproliferative Disease (PTLD): An International Report of 84 Cases in the Modern Era. *Am J Transplant*. 2013 Jun;13(6):1512-22. DOI:[10.1111/ajt.12211](https://doi.org/10.1111/ajt.12211)
37. Maecker B, Jack T, Zimmermann M, Abdul-Khaliq H, Burdelski M, Fuchs A, et al. CNS or bone marrow involvement as risk factors for poor survival in post-transplantation lymphoproliferative disorders in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol*. 2007;25(31):4902-8. DOI:[10.1200/JCO.2006.10.2392](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.2392)
38. Dodd GD, Greenler DP, Confer SR. Thoracic and abdominal manifestations of lymphoma occurring in the immunocompromised patient. *Radiol Clin North Am*. 1992;30(3):597-610. PMID:[1570397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1570397/)
39. Oertel S, Trappe RU, Zeidler K, Babel N, Reinke P, Hummel M, et al. Epstein-Barr viral load in whole blood of adults with posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation does not correlate with clinical course. *Ann Hematol*. 2006;85(7):478-84. DOI:[10.1007/s00277-006-0109-1](https://doi.org/10.1007/s00277-006-0109-1)
40. Dierickx D, Tousseyn T, Requilé A, Verscuren R, Sagaert X, Morscio J, et al. The accuracy of positron emission tomography in the detection of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Haematologica*. 2013 May;98(5):771-5. DOI:[10.3324/haematol.2012.074500](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.074500)
41. Zimmermann H, Denecke T, Dreyling MH, Franzius C, Reinke P, Subklewe M, et al. End-of-Treatment Positron Emission Tomography After Uniform First-Line Therapy of B-Cell Post-transplant Lymphoproliferative Disorder Identifies Patients at Low Risk of Relapse in the Prospective German PTLTD Registry. *Transplantation*. 2018 May;102(5):868-75. DOI:[10.1097/TP.0000000000002006](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002006)
42. Evens AM, David KA, Helenowski I, Nelson B, Kaufman D, Kircher SM, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *JCO*. 2010;28(6):1038-46. DOI:[10.1200/JCO.2009.25.4961](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.4961)

43. Trappe RU, Choquet S, Dierickx D, Mollee P, Zaucha JM, Dreyling MH, et al. International Prognostic Index, Type of Transplant and Response to Rituximab Are Key Parameters to Tailor Treatment in Adults With CD20-Positive B Cell PTLD: Clues From the PTLD-1 Trial. *Am J Transplant*. 2015 Apr;15(4):1091–100. DOI:10.1111/ajt.13086
44. Swerdlow SH. T-cell and NK-cell posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2007 Jun;127(6):887–95. DOI:10.1309/LYXN3RGF7D7KPYGO
45. Zimmermann H, Oschlies I, Fink S, Pott C, Neumayer HH, Lehmkuhl H, et al. Plasmablastic Posttransplant Lymphoma: Cytogenetic Aberrations and Lack of Epstein-Barr Virus Association Linked With Poor Outcome in the Prospective German Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Registry. *Transplantation*. 2012 Mar 15;93(5):543–50. DOI:10.1097/TP.0b013e318242162d
46. Zimmermann H, Choquet S, Dierickx D, Dreyling MH, Moore J, Valentin A, et al. Early and Late Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After Lung Transplantation—34 Cases From the European PTLD Network: *Transplantation Journal*. 2013 Aug;96(3):e18–9. DOI:10.1097/TP.0b013e31829b0868
47. Cesaro S, Pegoraro A, Tridello G, Calore E, Pillon M, Varotto S, et al. A prospective study on modulation of immunosuppression for Epstein-Barr virus reactivation in pediatric patients who underwent unrelated hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2010 Jun 27;89(12):1533–40. DOI:10.1097/TP.0b013e3181dd6c0a
48. Styczynski J, Gil L, Tridello G, Ljungman P, Donnelly JP, van der Velden W, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2013 Sep;57(6):794–802. DOI:10.1093/cid/cit391
49. Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, Gordon LI, Stiff PJ, Miller AM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Transplantation*. 2008;86(2):215–22. DOI:10.1097/TP.0b013e3181761659
50. Zimmermann H, Babel N, Dierickx D, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Immunosuppression Is Associated With Clinical Features and Relapse Risk of B Cell Post-transplant Lymphoproliferative Disorder: A Retrospective Analysis Based on the Prospective, International, Multicenter PTLD-1 Trials. *Transplantation*. 2018 Nov;102(11):1914–23. DOI:10.1097/TP.0000000000002269
51. Oertel SH, Verschuuren E, Reinke P, Zeidler K, Papp-Vary M, Babel N, et al. Effect of Anti-CD 20 Antibody Rituximab in Patients with Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD). *American Journal of Transplantation*. 2005;5(12):2901–6. DOI:10.1111/j.1600-6143.2005.01098.x
52. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socié G, Stoppa AM, Vandenberghe P, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2006 Apr 15;107(8):3053–7. DOI:10.1182/blood-2005-01-0377
53. Gonzalez-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, Gomez-Codina J, Salar A, Bailen A, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica*. 2007;92(11):1489–94. DOI:10.3324/haematol.11360
54. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Jan;55(1):25–39. DOI:10.1038/s41409-019-0548-7

55. Styczynski J, Tridello G, Wendel L, Knelange N, Cesaro S, Gil L, et al. Prevalence, management, and new treatment modalities of EBV-DNA-emia and EBV-PTLD after allo-HCT: survey of Infectious Diseases Working Party EBMT. Bone Marrow Transplant. 2024 Jan;59(1):59–65. DOI:10.1038/s41409-023-02129-7
56. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, Higgins CD, Urquhart G, Wingate P, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. Blood. 2007;110(4):1123–31. DOI:10.1182/blood-2006-12-063008
57. Mahadeo KM, Baiocchi R, Beitinjane A, Chaganti S, Choquet S, Dierickx D, et al. Tabelecleucel for allogeneic haematopoietic stem-cell or solid organ transplant recipients with Epstein-Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE): a phase 3, multicentre, open-label trial. Lancet Oncol. 2024 Mar;25(3):376–87. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00649-6
58. Prockop S, Doubrovina E, Suser S, Heller G, Barker J, Dahi P, et al. Off-the-shelf EBV-specific T cell immunotherapy for rituximab-refractory EBV-associated lymphoma following transplantation. J Clin Invest. 2020 Feb 3;130(2):733–47. DOI:10.1172/JCI121127
59. Trappe R, Zimmermann H, Fink S, Reinke P, Dreyling M, Pascher A, et al. 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. Haematologica. 2011;96(7):1067–71. DOI:10.3324/haematol.2010.039214
60. Zimmermann H, Nitsche M, Pott C, Reinke P, Babel N, Hermann RM, et al. Reduction of immunosuppression combined with whole-brain radiotherapy and concurrent systemic rituximab is an effective yet toxic treatment of primary central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder (pCNS-PTLD): 14 cases from the prospective German PTLD registry. Ann Hematol. 2021 Aug;100(8):2043–50. DOI:10.1007/s00277-021-04548-2
61. Shah N, Eyre TA, Tucker D, Kassam S, Parmar J, Featherstone C, et al. Front-line management of post-transplantation lymphoproliferative disorder in adult solid organ recipient patients - A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2021 May;193(4):727–40. DOI:10.1111/bjh.17421
62. Mamzer-Bruneel MF, Lome C, Morelon E, Levy V, Bourquelot P, Jacobs F, et al. Durable remission after aggressive chemotherapy for very late post-kidney transplant lymphoproliferation: A report of 16 cases observed in a single center. J Clin Oncol. 2000;18(21):3622–32. DOI:10.1200/JCO.2000.18.21.3622
63. Norin S, Kimby E, Ericzon BG, Christensson B, Sander B, Soderdahl G, et al. Posttransplant lymphoma--a single-center experience of 500 liver transplantations. Med Oncol. 2004;21(3):273–84. DOI:10.1385/MO:21:3:273
64. Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, Ahya VN, Bloom RD, Brozena SC, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. Am J Transplant. 2006;6(3):569–76. DOI:10.1111/j.1600-6143.2005.01211.x
65. Fohrer C, Caillard S, Koumariou A, Ellero B, Woehl-Jaegle ML, Meyer C, et al. Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. Br J Haematol. 2006;134(6):602–12. DOI:10.1111/j.1365-2141.2006.06228.x
66. Choquet S, Trappe R, Leblond V, Jager U, Davi F, Oertel S. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. Haematologica. 2007;92(2):273–4. DOI:10.3324/haematol.10595

67. Walczak P, Choquet S, Dantal J, Boutboul D, Suarez F, Baron M, et al. Post-transplantation Burkitt lymphoma: a retrospective study of 55 patients. *Haematologica*. 2023 Oct 1;108(10):2814–9. DOI:[10.3324/haematol.2022.282297](https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282297)
68. Zimmermann H, Reinke P, Neuhaus R, Lehmkühl H, Oertel S, Atta J, et al. 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. *Cancer*. 2012;118(19):4715–24. DOI:[10.1002/cncr.27482](https://doi.org/10.1002/cncr.27482)
69. Karuturi M, Shah N, Frank D, Fasan O, Reshef R, Ahya VN, et al. Plasmacytic post-transplant lymphoproliferative disorder: a case series of nine patients. *Transpl Int*. 2013 Jun;26(6):616–22. DOI:[10.1111/tri.12091](https://doi.org/10.1111/tri.12091)
70. Bierman PJ, Vose JM, Langnas AN, Rifkin RM, Hauke RJ, Smir BN, et al. Hodgkin's disease following solid organ transplantation. *Ann Oncol*. 1996 Mar;7(3):265–70. DOI:[10.1093/oxfordjournals.annonc.a010570](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a010570)
71. Garnier JL, Lebranchu Y, Dantal J, Bedrossian J, Cahen R, Assouline D, et al. Hodgkin's disease after transplantation. *Transplantation*. 1996 Jan 15;61(1):71–6. DOI:[10.1097/00007890-199601150-00015](https://doi.org/10.1097/00007890-199601150-00015)
72. Kampers J, Orjuela-Grimm M, Schober T, Schulz TF, Stiefel M, Klein C, et al. Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD after solid organ transplantation in children: a report on 17 patients treated according to subsequent GPOH-HD treatment schedules. *Leuk Lymphoma*. 2017 Mar;58(3):633–8. DOI:[10.1080/10428194.2016.1205742](https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1205742)
73. Murakami N, Mulvaney P, Danesh M, Abudayyeh A, Diab A, Abdel-Wahab N, et al. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. *Kidney International*. 2021 Jul 1;100(1):196–205. DOI:[10.1016/j.kint.2020.12.015](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.12.015)
74. Herremans A, Dierickx D, Morscio J, Camps J, Bittoun E, Verhoef G, et al. Clinicopathological characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders of T-cell origin: single-center series of nine cases and meta-analysis of 147 reported cases. *Leuk Lymphoma*. 2013 Oct;54(10):2190–9. DOI:[10.3109/10428194.2013.775436](https://doi.org/10.3109/10428194.2013.775436)
75. Baiocchi R, Choquet S, Ghosh M, Orciuolo E, Dinavahi R, Wahlstrom J, et al. Clinical Experience of Tabelecleucel in Epstein-Barr Virus-Positive Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+ PTLD) Involving the Central Nervous System. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2024 Feb 1;30(2, Supplement):S354. DOI:[10.1016/j.jtct.2023.12.495](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.12.495)
76. Dugan JP, Haverkos BM, Villagomez L, Martin LK, Lustberg M, Patton J, et al. Complete and Durable Responses in Primary Central Nervous System Posttransplant Lymphoproliferative Disorder with Zidovudine, Ganciclovir, Rituximab, and Dexamethasone. *Clin Cancer Res*. 2018 Jul 15;24(14):3273–81. DOI:[10.1158/1078-0432.CCR-17-2685](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2685)
77. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, Socié G, Banks PM, Sobocinski KA, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009 May 14;113(20):4992–5001. DOI:[10.1182/blood-2008-09-178046](https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-178046)
78. Rasche L, Kapp M, Einsele H, Mielke S. EBV-induced post transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Feb;49(2):163–7. DOI:[10.1038/bmt.2013.96](https://doi.org/10.1038/bmt.2013.96)
79. Sanz J, Andreu R. Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder after allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol*. 2014 Nov;26(6):677–83. DOI:[10.1097/CCO.000000000000119](https://doi.org/10.1097/CCO.000000000000119)
80. Chen DB, Song QJ, Chen YX, Chen YH, Shen DH. Clinicopathologic spectrum and EBV status of post-transplant lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic stem

- cell transplantation. *Int J Hematol.* 2013 Jan;97(1):117–24. DOI:10.1007/s12185-012-1244-1
81. Hou HA, Yao M, Tang JL, Chen YK, Ko BS, Huang SY, et al. Poor outcome in post transplant lymphoproliferative disorder with pulmonary involvement after allogeneic hematopoietic SCT: 13 years' experience in a single institute. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Feb;43(4):315–21. DOI:10.1038/bmt.2008.325
 82. Sanz J, Arango M, Senent L, Jarque I, Montesinos P, Sempere A, et al. EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder after umbilical cord blood transplantation in adults with hematological diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Mar;49(3):397–402. DOI:10.1038/bmt.2013.190
 83. Barlev A, Zimmermann H, Guzman-Becerra N, Mehta A, Xing B, Macabeo B, et al. Comparative analysis of tacelecleucel and current treatment in patients with Epstein-Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease following hematopoietic cell transplant or solid organ transplant. *J Med Econ.* 2024 Dec;27(1):789–95. DOI:10.1080/13696998.2024.2354150
 84. Eyre TA, Caillard S, Finel H, Boumendil A, Kothari J, Zimmermann H, et al. Autologous stem cell transplantation for post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: a retrospective analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Sep;56(9):2118–24. DOI:10.1038/s41409-021-01270-5
 85. McKenna M, Epperla N, Ghobadi A, Liu J, Lazaryan A, Ibrahim U, et al. Real-world evidence of the safety and survival with CD19 CAR-T cell therapy for relapsed/refractory solid organ transplant-related PTLN. *Br J Haematol.* 2023 Jul;202(2):248–55. DOI:10.1111/bjh.18828
 86. Dave N, Nizamuddin I, Mehta-Shah N, Ricker E, Amengual J, Baiocchi R, et al. A retrospective multi-center review of the safety and efficacy of bispecific T-cell engagers in the management of post-transplant lymphoproliferative disorder – the bite PTLN study. *Blood.* 2025 Nov 3;146(Supplement 1):1963–1963. DOI:10.1182/blood-2025-1963
 87. Pearse WB, Petrich AM, Gordon LI, Karmali R, Winter JN, Ma S, et al. A phase I/II trial of brentuximab vedotin plus rituximab as frontline therapy for patients with immunosuppression-associated CD30+ and/or EBV+ lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 2021 Dec;62(14):3493–500. DOI:10.1080/10428194.2021.1957867
 88. Alshemmari S, Hamadah A, Ousia S, Hamed RAT, Zaky H. Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma as Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in a Kidney Transplant Recipient: A Case Report. *Hematol Rep.* 2025 Apr 23;17(3). DOI:10.3390/hematol-rep17030022
 89. Doubrovina E, Oflaz-Sozmen B, Prockop SE, Kernan NA, Abramson S, Teruya-Feldstein J, et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012 Mar 15;119(11):2644–56. DOI:10.1182/blood-2011-08-371971
 90. Leen AM, Bollard CM, Mendizabal AM, Shpall EJ, Szabolcs P, Antin JH, et al. Multicenter study of banked third-party virus-specific T cells to treat severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2013 Jun 27;121(26):5113–23. DOI:10.1182/blood-2013-02-486324
 91. Fox CP, Burns D, Parker AN, Peggs KS, Harvey CM, Natarajan S, et al. EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder following in vivo T-cell-depleted allogeneic transplantation: clinical features, viral load correlates and prognostic factors in the rituximab era. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Feb;49(2):280–6. DOI:10.1038/bmt.2013.170

92. Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis.* 2009 Oct;11(5):383-92. DOI:10.1111/j.1399-3062.2009.00411.x
93. Kuriyama T, Kawano N, Yamashita K, Ueda A. Successful treatment of Rituximab-resistant Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder using R-CHOP. *J Clin Exp Hematop.* 2014;54(2):149-53. DOI:10.3960/jslrt.54.149
94. Liu JY, Zhang JM, Zhan HS, Sun LY, Wei L. EBV-specific cytotoxic T lymphocytes for refractory EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients: a systematic review. *Transpl Int.* 2021 Dec;34(12):2483-93. DOI:10.1111/tri.14107
95. Law SC, Hoang T, O'Rourke K, Tobin JWD, Gunawardana J, Loo-Oey D, et al. Successful treatment of Epstein-Barr virus-associated primary central nervous system lymphoma due to post-transplantation lymphoproliferative disorder, with ibrutinib and third-party Epstein-Barr virus-specific T cells. *Am J Transplant.* 2021 Oct;21(10):3465-71. DOI:10.1111/ajt.16628
96. Farid KMN, Kocher F, Arnold T, Fauser J, Henze E, Schultze-Florey C, et al. Real-world experience with tacelecleucel within and beyond the approval label. *Blood Adv.* 2026 Jun 9;10(11):4097-106. DOI:10.1182/bloodadvances.2025019207

10 Aktive Studien

PTLD Register der GLA/DPTLD SG

11 Links

Deutsche PTLD Studiengruppe (DPTLD SG) e.V.

<https://lymphome.de/studiengruppen/deutsche-studiengruppe-posttransplantationslymphome-dptldsg>

Kompetenznetz Maligne Lymphome

<https://lymphome.de/>

Sektion PTLD in der German Lymphoma Alliance

<https://www.german-lymphoma-alliance.de/>

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Ioannis Anagnostopoulos

Institut für Pathologie

Universität Würzburg

Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

ioannis.anagnostopoulos@uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Martin Dreyling

Klinikum der Universität München
Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern
Marchioninistr. 15
81377 München
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Barbara Gärtner

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
UKS - Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße
66424 Homburg
barbara.gaertner@uks.eu

Prof. Dr. Jörg Halter

Klinik für Hämatologie
Universitätsspital Basel
Spitalstr. 21/ Petersgraben 4
CH-4031 Basel
joerg.halter@usb.ch

PD Dr. med. Florian Kocher

Medizinische Universität Innsbruck
Universitätsklinik für Innere Medizin V
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
florian.kocher@i-med.ac.at

Prof. Dr. med. Christian Könecke

St. Bernward Krankenhaus GmbH
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie
Treibestr. 9
31134 Hildesheim
c.koenecke@bernward-khs.de

Prof. Dr. Christiane Pott

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Medizinische Klinik II
Hämatologie / Onkologie
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 50
24105 Kiel
c.pott@med2.uni-kiel.de

Prof. Dr. med. Michael Schmitt

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
GMP Core Facility
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
michael.schmitt@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Ralf Ulrich Trappe

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Klinik für Innere Medizin II
Hämatologie und Onkologie
Arnold-Heller-Strasse 3, Haus L
24105 Kiel
rtrappe@gwdg.de

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).