

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Hämatologie und Onkologie  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

## AIDS-assoziierte Lymphome – Studienergebnisse der deutschen HIV-NHL-Kohorte

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

Vorgelegt von  
Daniel Gillor  
aus Köln

Promoviert am 16.04.2014

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln, 2014.





Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Krankengeschichten und Daten wurden in der Uniklinik Köln, dem Universitätsklinikum Bonn, dem Universitätsklinikum Düsseldorf, dem Universitätsklinikum Essen, dem Universitätsklinikum Frankfurt am Main und dem Praxiszentrum Blondelstraße in Aachen von mir persönlich ermittelt.

Bei allen anderen Zentren wurden die Krankengeschichten und Daten ohne meine Mitarbeit entweder durch Herrn Privatdozent Dr. med. Christian Hofmann oder durch Mitarbeiter des jeweiligen Zentrums ermittelt und nach Köln übertragen.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Auswertungen sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Dr. med. Christoph Wyen von mir selbst ausgeführt worden.



## Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer danke ich für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek bin ich für die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik durchzuführen, zu großem Dank verpflichtet.

Besonders möchte ich mich bei meinem wissenschaftlichen Betreuer Privatdozent Dr. med. Christoph Wyen bedanken, der mich durch sein Engagement und seine sehr vielfältige persönliche Betreuung und außergewöhnliche Hilfsbereitschaft in vielerlei Hinsicht unterstützt und motiviert hat.

Bei Privatdozentin Dr. med. Pia Hartmann, Gisela Kremer und Philipp Schommers bedanke ich mich für die sehr große Unterstützung in den letzten Jahren.

Desweiteren danke ich Privatdozent Dr. med. Christian Hoffmann für die maßgebliche Unterstützung und Koordination dieser Studie.

Mein Dank gilt ebenfalls allen Mitarbeitern der Zentren, die im Rahmen dieser Studie bei der Dokumentation der Patienten mitgeholfen haben.

Für das angenehme und gute Arbeitsklima im Studienbüro der Infektiologie möchte ich mich bei allen Mitarbeitern desselben bedanken.

Für die Unterstützung während meines Studiums und während dieser Arbeit danke ich Evelyn und Jakob Goldberg sehr herzlich.



Meinen Eltern und Jakob



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Epidemiologie der HIV-assoziierten NHL.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2 Therapie der HIV-assoziierten NHL .....</b>	<b>8</b>
<b>1.3 Therapieprotokolle .....</b>	<b>10</b>
<b>1.4 Rituximab .....</b>	<b>10</b>
<b>1.5 Weitere ungelöste Fragen .....</b>	<b>12</b>
<b>1.5.1 Burkitt-Lymphome .....</b>	<b>12</b>
<b>1.5.2 Plasmoblastische Lymphome und weitere Entitäten .....</b>	<b>12</b>
<b>1.5.3 Primär zerebrale Lymphome .....</b>	<b>13</b>
<b>1.5.4 Rezidive .....</b>	<b>14</b>
<b>1.5.5 Chemotherapie und antiretrovirale Therapie.....</b>	<b>15</b>
<b>1.6 Fragestellung.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Methodik.....</b>	<b>18</b>
<b>2.1 Studiendesign.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2 Patientendokumentation .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2.1 Dokumentation bei Erstdiagnose des NHL.....</b>	<b>19</b>
<b>2.2.2 Dokumentation zum Zeitpunkt 6 Monate nach Erstdiagnose .....</b>	<b>21</b>
<b>2.2.2.1 The International Working Group response criteria .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2.3 Jährliche Dokumentation ab Monat 12.....</b>	<b>23</b>
<b>2.3 Statistische Auswertung .....</b>	<b>23</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Basis-Charakteristika.....</b>	<b>25</b>
<b>3.1.1 Basis-Charakteristika der Gesamtkohorte.....</b>	<b>25</b>
<b>3.1.2 Basis-Charakteristika bezogen auf die HIV-Infektion .....</b>	<b>26</b>
<b>3.1.3 Basis-Charakteristika bezogen auf das NHL .....</b>	<b>27</b>
<b>3.2 Therapie der HIV-NHL .....</b>	<b>31</b>
<b>3.3 Überleben.....</b>	<b>33</b>
<b>3.3.1 Überleben im Bezug auf den CD20-Status.....</b>	<b>33</b>
<b>3.3.2 Überleben im Bezug auf Rituximab .....</b>	<b>35</b>
<b>3.3.3 Überleben im Bezug auf weitere Faktoren.....</b>	<b>40</b>

<b>3.4 Ergebnisse der multivariaten Analyse .....</b>	<b>43</b>
<b>3.5 Todesursachen .....</b>	<b>46</b>
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>48</b>
<b>4.1 Rituximab .....</b>	<b>49</b>
<b>4.2 CD20-Status .....</b>	<b>50</b>
<b>4.3 Burkitt-Lymphome .....</b>	<b>51</b>
<b>4.4 Antiretrovirale Therapie .....</b>	<b>52</b>
<b>4.5 Bedeutung der pathologischen Befunde .....</b>	<b>53</b>
<b>4.6 Limitationen .....</b>	<b>54</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>56</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>58</b>
<b>7. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen .....</b>	<b>71</b>
<b>8. Anhang .....</b>	<b>72</b>
<b>8.1 CHOP-14- und CHOP-21-Protokoll .....</b>	<b>72</b>
<b>8.2 Stadieneinteilung gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation .....</b>	<b>72</b>
<b>8.3 Karnofsky-Index und ECOG-Performance-Status .....</b>	<b>73</b>
<b>8.4 International Prognostic Index .....</b>	<b>74</b>
<b>8.5 Patienteninformation und Einverständniserklärung .....</b>	<b>76</b>
<b>8.6 CRF - Basisbogen .....</b>	<b>81</b>
<b>8.7 CRF - 6-Monats-Follow-Up .....</b>	<b>82</b>
<b>8.8 CRF - Jährliches Follow-Up .....</b>	<b>83</b>
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>85</b>

## Abkürzungsverzeichnis

aaPI	age-adjusted International Prognostic Index
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AMC	AIDS Malignancy Consortium
ARL	AIDS-related lymphoma
ART	Antiretrovirale Therapie
B-ALL	B-Zell Akute Lymphatische Leukämie
BCL	B-cell-lymphoma
BL	Burkitt-Lymphom
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
c	copies
CD	Cluster of differentiation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Konfidenzintervall
CR	complete remission
CRF	Case Report Form
CT	Computertomographie
DAGNÄ	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Niedergelassener Ärzte in der HIV-Versorgung
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.
DFS	Disease-Free Survival
dl	Deziliter
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
E-Nr.	Eingangsnummer
e.V.	eingetragener Verein
g	Gramm
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor

## Abkürzungsverzeichnis

GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICH	Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg
ID	Identifikationsnummer
IPI	International Prognostic Index
i.v.	intravenös
k.A.	keine Angaben
KAAD	Klinische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland e.V.
KI	Karnofsky-Index
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
max.	maximal
mg	Milligramm
Mio.	Million
ml	Milliliter
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
n	Anzahl
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Nr.	Nummer
NW	Nebenwirkung
OS	Overall Survival
PCNSL	Primary CNS Lymphoma
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-Free Survival
p.o.	per os
RNA	Ribonucleic acid
s.c.	subkutan
U	Unit

## Abkürzungsverzeichnis

USA	United States of America
VL	Viruslast
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem



## 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologie der HIV-assoziierten NHL

Im Vergleich zur Normalbevölkerung sind Menschen, die mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind, von hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) deutlich häufiger betroffen. Aufgrund der Verfügbarkeit der HIV-spezifischen antiretroviralen Therapie (ART) ist in den letzten Jahren ein Rückgang der Inzidenz der meisten opportunistischen Erkrankungen zu verzeichnen (6). Dieser Rückgang ist allerdings bei den HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphomen nicht so ausgeprägt zu beobachten. HIV-assoziierte Non-Hodgkin-Lymphome werden daher auch in Zukunft einen wesentlichen Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor bei HIV-infizierten Patienten ausmachen (10, 26, 47, 48).

AIDS-definierende NHL sind biologisch heterogen und weisen in zahlreichen Aspekten, wie beispielsweise der Assoziation mit onkogenen Viren, dem Ausmaß des Immundefektes, onkogenen Mutationen oder Zytokin-Dysregulation große Unterschiede auf. Im Wesentlichen dominieren zwei histologische Subtypen: Nach der Klassifikation der World Health Organization (WHO) sind dies zum einen Burkitt-Lymphome, die etwa 30-40% der Fälle ausmachen, zum anderen in 40-60% diffus-großzellige B-Zell-Lymphome. Bis zu 20% der HIV-assoziierten Lymphome können allerdings auch von referenzpathologischen Laboren nicht exakt histologisch zugeordnet und klassifiziert werden. In der Fachliteratur herrschte in den letzten Jahren Uneinigkeit darüber (33, 39, 41, 45, 46), ob durch den zunehmenden Einsatz der ART ein Wandel im Bezug auf das klinische beziehungsweise pathologische Spektrum der auftretenden HIV-NHL zu verzeichnen ist. Trotz ihrer biologischen Heterogenität teilen HIV-assoziierte NHL zahlreiche klinische Eigenschaften. Charakteristisch sind ein aggressives Wachstum mit einer hohen Wachstumsfraktion, ein bei Diagnose fortgeschrittenes Stadium mit häufig extranodalen Manifestationen, ein häufig geringeres therapeutisches Ansprechen im Vergleich zu NHL bei HIV-negativen Personen, eine höhere

Rezidivrate sowie eine insgesamt ungünstigere Prognose. Es konnte gezeigt werden, dass AIDS-assoziierte Todesfälle nach Einführung einer flächendeckenden antiretroviralen Therapie prozentual insgesamt abnehmen, dabei jedoch HIV-assoziierte NHL mit 28% aller AIDS-assoziierten Todesfälle im Jahre 2005 den größten Mortalitätsfaktor bei HIV-infizierten Personen darstellen (9, 42). Im Vergleich zu einer vorherigen Auswertung aus dem Jahre 2000 war der Anteil der NHL unter den AIDS-assoziierten Todesfällen signifikant gestiegen und für etwa 11% aller Todesfälle bei HIV-Patienten verantwortlich (10, 43). Zwar waren im Jahr 2000 in Frankreich nur 10% aller Todesfälle auf ein NHL zurückzuführen, der Anteil der NHL unter den AIDS-assoziierten Todesfällen betrug jedoch lediglich 23%.

### **1.2 Therapie der HIV-assoziierten NHL**

Die Therapie HIV-assoziiierter NHL bleibt auch im Zeitalter der ART problematisch. Eine aggressive Chemotherapie bei bestehendem Immundefekt bedarf einer engen Zusammenarbeit zwischen HIV-Behandlern und Hämatonkologen. Viele HIV-Patienten wurden jedoch lange nur mit dosisreduzierten Chemotherapie-Schemata therapiert, da frühere Studien ein hohes Risiko infektiöser beziehungsweise toxischer Komplikationen bei intensiven Protokollen gezeigt hatten (31). Im Zeitalter der antiretroviralen Therapie scheint sich dies zu ändern. Mehrere prospektive Studien kamen zu dem Ergebnis, dass neben der Effektivität auch die Tolerabilität der Chemotherapie durch eine ART verbessert wird (2, 30, 56, 70). Zudem konnte der Beginn einer suffizienten ART neben dem Erreichen einer raschen kompletten Krankheitsremission als entscheidender Prognosefaktor etabliert werden (30).

Die optimale chemotherapeutische Behandlung HIV-assoziiierter NHL wird seit Jahren in der Fachliteratur kontrovers diskutiert (11, 20, 60, 69, 72-74). In Deutschland wird seit einigen Jahren bei HIV-infizierten Patienten mit diffus-großzelligem NHL vorwiegend das CHOP-21-Regime verwendet. Kein anderes

## Einleitung

Chemotherapie-Regime hat bislang in dieser Patientengruppe einen überzeugenden Vorteil gegenüber CHOP gezeigt.

Bei älteren Patienten (61-75 Jahre), die nicht mit HIV infiziert sind, hat sich in den letzten Jahren das CHOP-14-Protokoll als sehr wirksam erwiesen. In einer großen randomisierten Studie (NHL-B2-Studie) aus Deutschland stiegen die CR-Raten gegenüber CHOP-21 bei vergleichbar guter Verträglichkeit von 60 auf 76% (55). Die zusätzliche Gabe von Etoposid (CHOEP-Schema) resultierte dagegen in dieser Patientengruppe in keinem weiteren Überlebensvorteil. Um Therapieintervalle von zwei statt bislang drei Wochen zu ermöglichen, wird bei CHOP-14 der Wachstumsfaktor G-CSF (zum Beispiel Fligrastim 30-48 Mio. Einheiten täglich subkutan an den Tagen 4-13) eingesetzt, wodurch die Dauer der Neutropenie als limitierender Faktor bis zur Therapiefortführung deutlich verkürzt wird. Ob sich diese Ergebnisse auch auf die Anwendung bei HIV-positiven Patienten übertragen lassen ist nicht geklärt und aktuell Gegenstand laufender Studien.

Bei Burkitt-Lymphomen wird in Deutschland üblicherweise das GMALL-B-ALL/NHL 2002-Protokoll angewendet. Diese intensivierte Therapie mit alternierenden Chemotherapiezyklen und unterschiedlicher Zusammensetzung je Zyklus setzt voraus, dass der Patient in entsprechendem Allgemeinzustand und in der Lage ist, diese Therapie zu tolerieren. Je nach Altersgruppe und Allgemeinzustand gibt es bei HIV-negativen Patienten zwei unterschiedliche vorliegende Protokolle, wobei mit dem GMALL-elderly-Protokoll eine dosisreduzierte Form für ältere (ab 55 Jahren) oder komorbide Patienten zur Verfügung steht. Der Einsatz von hochdosiertem Methotrexat stellt in diesem Protokoll einen wesentlichen Bestandteil der Therapie dar. Dass diese Therapie auch bei HIV-Patienten machbar ist, hat zuletzt eine spanisch-deutsche Studie gezeigt (58).

### **1.3 Therapieprotokolle**

Die bei HIV-Patienten am häufigsten verwendeten Protokolle basieren auf dem CHOP-Schema. Die hier verwendeten zytostatischen Substanzen sind Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon. Die Zyklen werden in 14- beziehungsweise 21-tägigen Abständen wiederholt (siehe Anhang 9.1). Sowohl das CHOP-14-Protokoll als auch das CHOP-21-Protokoll werden üblicherweise in insgesamt 6 Zyklen verabreicht. Durch die Intervallverkürzung von 21 auf 14 Tage reduziert sich die Gesamtzeit der Chemotherapie-induzierten Immunschwäche signifikant und das Risiko infektiöser Komplikationen ist insgesamt geringer. Jedoch ist bei HIV-infizierten Patienten ähnlich wie bei älteren Patienten die Knochenmarksreserve oft reduziert, so dass in bestimmten Fällen eine Therapieverzögerung von einigen Tagen auftreten kann. Beide Schemata sind mit entsprechender Aufklärung und Überwachung gut ambulant durchführbar und führen nicht zu einem nennenswerten Mehraufwand. Mit den verwendeten Substanzen bestehen umfangreiche Erfahrungen und das Risiko von Interaktionen mit einer gleichzeitig durchgeführten ART scheint vertretbar zu sein (75). Die Gabe von G-CSF hat sich ebenfalls in der Behandlung von schwer immunkompromittierten HIV-Patienten als hochwirksam erwiesen (17, 37). Aus diesem Grund existiert mittlerweile auch eine Zulassung zur Behandlung von andauernden Neutropenien bei fortgeschrittener HIV-Infektion. Dieses vermindert das Risiko schwerer bakterieller Infektionen. Als Standardtherapie bei vorliegender HIV-Infektion kann derzeit CHOP-21 angesehen werden. Ob eine Therapieintensivierung im Sinne einer Intervallverkürzung auf CHOP-14 bei HIV-Patienten einen Vorteil bringen könnte, ist bisher nicht ausreichend geklärt.

### **1.4 Rituximab**

Neben der optimalen chemotherapeutischen Behandlung von HIV-assoziierten NHL wird auch der Einsatz des monoklonalen CD20-Antikörpers Rituximab

## Einleitung

(MabThera®) seit Jahren in der Fachliteratur kontrovers diskutiert. Bei Rituximab handelt es sich um einen chimären, monoklonalen Antikörper gegen CD20, einem B-Zell-Antigen, welches auf der Oberfläche von regulären B-Lymphozyten zu finden ist. Ob Rituximab, das zweifellos einen der größten Fortschritte in der Onkologie in den letzten Jahren darstellt, die Ansprechraten auch bei HIV-Infizierten Patienten verbessert, ist umstritten. Drei nicht randomisierte Studien beschreiben mögliche positive Effekte durch die zusätzliche Gabe von Rituximab (11, 20, 72, 73). In einer großen, randomisierten Studie des amerikanischen AIDS Malignancy Consortiums (AMC 010), in der R-CHOP gegen CHOP getestet wurde, wurde dagegen im Rituximab-Arm eine Verbesserung der CR-Raten und eine Verringerung der Progressionsraten unter der Therapie gezeigt (57% und 47% respektive), allerdings keine statistische Signifikanz erreicht ( $p=0.147$ ). Jedoch gab es darüber hinaus ebenfalls auch eine unerwartet hohe Rate an infektiösen Komplikationen im R-CHOP-Arm (14%) gegenüber dem CHOP-Arm (2%), so dass unklar ist, ob Rituximab von Patienten mit einem HIV-assoziierten NHL gut vertragen wird oder ob die durch den monoklonalen B-Zell-Antikörper induzierte B-Zell-Depletion zusätzlich zu der bereits bestehenden T-Zell-Suppression nicht doch zu einer erhöhten Rate an tödlich verlaufenden Infektionen führt. Diese Todesfälle traten insbesondere bei stark immunkompromittierten Patienten, die eine CD4-Lymphozytenzahl von unter  $50/\mu\text{l}$  aufwiesen, auf (32). Angesichts der begrenzten Datenlage kann die Gabe von Rituximab daher zumindest bei schwerem Immundefekt zur Zeit nicht als Standardtherapie angesehen werden. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass in den bisherigen Kohortenstudien kaum vollständige Angaben zum CD20-Status der Lymphome gemacht wurden. Somit ist bisher nicht eindeutig geklärt, ob der zu verzeichnende positive Effekt des Rituximab tatsächlich auf die Gabe von Rituximab zurückzuführen ist oder der Effekt daher rührt, dass CD20-positive NHL, bei denen Rituximab überhaupt ausschließlich angewandt wird, per se prognostisch günstiger verlaufen. Ebenfalls muss beachtet werden, dass der Anteil der Lymphome, die das Protoonkogen BCL-2 exprimieren, bei HIV-Patienten eher gering auszufallen scheint (29, 45, 63, 79). Gerade Patienten mit BCL-2-positiven

## Einleitung

Lymphomen profitieren allerdings in stärkerem Maße von dem Einsatz von Rituximab (49, 78), was möglicherweise die wenig überzeugenden Ansprechraten des AIDS Malignancy Consortiums erklärt.

### **1.5 Weitere ungelöste Fragen**

#### **1.5.1 Burkitt-Lymphome**

Angesichts der besonderen Aggressivität von Burkitt-Lymphomen ist zu erwägen, betroffene Patienten analog zu den HIV-negativen Fällen mit einer intensiveren Therapie zu behandeln. Standard-Therapien scheinen nicht auszureichen (44). In Deutschland werden diese Entitäten mit einem Protokoll der Deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL) behandelt, welches auch zur Behandlung einer akuten lymphatischen Leukämie der B-Zell-Reihe eingesetzt wird und mit welchem inzwischen recht gute Erfahrungen bestehen. Dieses Protokoll beinhaltet eine Vorphase aus Cyclophosphamid und Dexamethason gefolgt von jeweils zwei alternierenden Blöcken A (Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin und intrathekaler Gabe von Methotrexat, Dexamethason und Cytarabin), B (Methotrexat, Vincristin, Cyclophosphamid und Doxorubicin) und C (Methotrexat, Vindesin, Cytarabin und Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab und Dexamethason (27). Bisherige Daten zeigen eine eindeutig bessere Ansprechrate als durch CHOP (30, 59) und vergleichbare Raten wie bei HIV-negativen Patienten (54). Der Nachteil dieser Therapie besteht allerdings darin, dass diese nicht ambulant durchführbar ist und eine mehrtägige stationäre Aufnahme mit einer konsequenten, engmaschigen Überwachung der Patienten unabdingbar ist.

#### **1.5.2 Plasmoblastische Lymphome und weitere Entitäten**

Ob neben den Burkitt-Lymphomen noch andere Entitäten intensiver behandelt werden müssen, ist unklar. Bisherige Daten zeigen, dass CD20-negative Lymphome und insbesondere Lymphome mit einem Postkeimzentrumsprofil,

zum Beispiel plasmoblastische oder sogenannte Body-Cavity-Lymphome, eine schlechte Prognose haben (29). Als einer der Gründe kann die nicht vorhandene therapeutische Option des Einsatzes von Rituximab angesehen werden. Unabhängig davon, welches Therapiekonzept angewendet wurde (B-ALL/GMALL-Protokoll oder CHOP-basierte Regime), waren über 50% der Patienten nach 6 Monaten verstorben. Die Todesursache war in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in einer Lymphomprogression zu sehen. Diese Zahlen zeigen, dass dringend neue Therapiekonzepte für die Gruppe der CD20-negativen HIV-NHL benötigt werden. Ein möglicher Ansatzpunkt wäre der Einsatz des üblicherweise bei der Therapie des Multiplen Myeloms zum Einsatz kommenden Bortezomib, da beispielsweise plasmoblastische CD20-negative Lymphome bezüglich der Expression von Oberflächenmarkern eine gewisse Ähnlichkeit aufweisen. Auch eine Therapieeskalation im Sinne einer frühen autologen Stammzelltransplantation ist zu diskutieren.

### **1.5.3 Primär zerebrale Lymphome**

Vor einigen Jahren hatte das primär zerebrale NHL unter den AIDS-definierenden Diagnosen noch die schlechteste Prognose (21). Doch mittlerweile sind durch eine effektive ART und den Einsatz von Methotrexat-basierten Chemotherapien zusätzlich zur Strahlentherapie Überlebenszeiten von mehreren Jahren und sogar Heilungen möglich geworden (28, 53, 61, 68). In den letzten Jahren wird zudem zunehmend auf eine Ganzhirnbestrahlung bei zerebralen Lymphomen verzichtet. Bei HIV-negativen Patienten wird derzeit im Rahmen der Freiburger ZNS-NHL-Studie eine Ganzhirnbestrahlung ausschließlich bei nicht kompletter Remission des Lymphoms durchgeführt. Vielmehr wird eine sequentielle Hochdosis-Therapie mit liquorgängigen zytostatischen Substanzen wie Methotrexat, Cytarabine, Thiotepa und Carmustin mit anschließender autologer peripherer Stammzelltransplantation durchgeführt. Durch den Verzicht auf die Gabe einer intrathekalen Chemotherapie und der obligaten Bestrahlung soll das ansonsten beträchtliche Risiko für die Entwicklung einer Leukenzephalopathie reduziert werden. Dieser

## Einleitung

Ansatz beruht auf Daten, die eine Verbesserung der Therapie mittels alleiniger zytostatischer Behandlung zeigten (5). Zusätzlich konnte auch durch den Einsatz von Rituximab eine Steigerung der Remissionsraten bei dieser Entität erzielt werden (64, 65). Ob diese therapeutischen Ansätze ebenfalls auf HIV-positive Patienten mit primär zerebralem NHL übertragbar sind, ist bisher nicht systematisch untersucht worden. Durch die Einführung der flächendeckenden ART ist auch der Anteil der Patienten mit einem systemischen NHL und einer meningealen Beteiligung deutlich rückläufig (52).

Insgesamt bleibt das Ansprechen nach wie vor auch bei dieser Patientengruppe deutlich schlechter als in einer HIV-negativen Vergleichsgruppe (4).

### **1.5.4 Rezidive**

Standardisierte Empfehlungen zur Rezidivtherapie bei HIV-assoziierten NHL existieren derzeit nicht. Die Prognose ist insgesamt schlecht. Einer autologen Stammzelltransplantation sind bei Beginn unserer Kohorte weltweit bislang circa 100 Patienten unterzogen worden (18, 23, 36, 40, 57). Die Ergebnisse anderer Studiengruppen zeigen, dass dieses Konzept ähnlich wie bei HIV-negativen grundsätzlich machbar und nützlich ist (3, 18). Als Folge der durchgeführten ART und die hierdurch oft verbesserte Knochenmarksfunktion ist eine Stammzellmobilisation und -apherese mit einer adäquaten Anzahl an Stammzellen regelhaft möglich geworden (34, 35). Schwere Therapieassoziierte Nebenwirkungen oder Todesfälle traten insgesamt nicht häufiger als bei HIV-negativen Patienten auf. Für HIV-Patienten können somit die gleichen Kriterien wie für HIV-negative Patienten mit rezidiviertem NHL herangezogen werden. Auch in Deutschland gibt es mit HIV-Patienten erste Erfahrungen, allerdings sind – meist aus logistischen Gründen – nur sehr wenige Zentren bereit, HIV-infizierte Patienten zu transplantieren. Insgesamt scheint es vernünftig, den Einsatz der Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation auch bei HIV-infizierten Patienten deutlich früher im Behandlungskurs anzuwenden (57). Zu betonen ist allerdings, dass es sich hierbei bisher lediglich um retrospektive Fallberichte mit relativ kleinen

## Einleitung

Fallzahlen handelt. Diesbezüglich, genauso wie zum Thema autologe Stammzelltransplantation bei rezidivierten HIV-assoziierten NHL insgesamt, fehlen allerdings noch weitere aussagekräftige, insbesondere prospektive und randomisierte Untersuchungen.

### **1.5.5 Chemotherapie und antiretrovirale Therapie**

Oftmals wird die Erstdiagnose HIV in Verbindung mit der Diagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms bei einem ausgeprägten Immundefekt gestellt. Der optimale Zeitpunkt, wann die antiretrovirale Therapie in diesem Zusammenhang begonnen werden sollte, ist ungewiss. Ob vor oder nach dem ersten Zyklus Chemotherapie oder erst nach Abschluss der Chemotherapie, viele Behandler wählen je nach Situation unterschiedliche Startpunkte. Zwar ist in der Regel die gleichzeitige Gabe von ART und Chemotherapie gut machbar (77), doch muss betont werden, dass die Datenlage zu Interaktionen und kumulativen Toxizitäten bei gleichzeitiger Gabe von ART und Chemotherapie noch sehr begrenzt ist. Grundsätzlich sollte auf Substanzen, die ein bekanntes Nebenwirkungsprofil wie zum Beispiel Zidovudin, Stavudin und Didanosin mit Myelo- oder Neurotoxizität haben, verzichtet werden. Zu neueren Substanzen wie Integrase-Inhibitoren oder sogenannter Korezeptor-Antagonisten liegen kaum valide Erfahrungen vor. Insgesamt hat sich durch den seit 1996 zunehmenden Einsatz einer antiretroviralen Therapie eine deutliche Veränderung in der Prognose der NHL ergeben (51).

### **1.6 Fragestellung**

HIV-assoziierte Lymphome tragen signifikant zur Mortalität bei HIV-infizierten Personen bei. Die optimale chemotherapeutische Behandlung und der Einsatz des monoklonalen CD20-Antikörpers Rituximab werden weiterhin kontrovers diskutiert. Mithilfe der aktuellen Kohortenstudie sollten Fragen zu verschiedenen Aspekten insbesondere allgemein-epidemiologischen, klinisch-therapeutischen und histopathologischen Aspekten beantwortet werden.

## Einleitung

Bei der allgemeinen, epidemiologischen Herangehensweise wurden besonders die Anzahl der einzelnen Entitäten und die Anzahl der insgesamt auftretenden Lymphome in den beteiligten Zentren ausgewertet. Hier war ein Selektionsbias durch die teilnehmenden Zentren zu erwarten. Jedoch sollte diese Frage weniger die aktuellen Inzidenzen klären, als viel mehr Anhalte für die Planung zukünftiger prospektiver Studien geben. Zusätzlich sollte versucht werden zu charakterisieren, bei welchen HIV-Patienten welche Lymphome heutzutage auftreten. Hier stand weniger die ätiologische Genese, sondern eher die Erfassung infektionsspezifischer und klinischer Parameter im Vordergrund. Der klinisch-therapeutische Ansatz umfasste den Hauptteil unserer Untersuchung. Es sollte herausgefunden werden, bei wie vielen Patienten in Deutschland überhaupt ein kurativer und bei wie vielen lediglich ein supportiver oder palliativer Ansatz in Betracht kam. Ein bedeutender Aspekt der kurativen Ansätze sind intensivere Chemotherapieprotokolle. Diesbezüglich sollte beobachtet werden, welche Protokolle überhaupt und mit welchem Erfolg bei welchen Entitäten eingesetzt werden. Hierbei wurde in dieser Arbeit besonderes Augenmerk auf die Auswertung in Zusammenhang mit dem Einsatz von Rituximab gelegt, um zu evaluieren, ob Patienten mit einer ausgeprägten Immunsuppression von einer Rituximab-haltigen Therapie profitieren oder diese Therapie mit zu hohen Nebenwirkungsraten einhergeht. Desweiteren sollte eine Aussage zu den Ansprechraten, die in der täglichen Praxis erzielt werden können, getroffen werden. Hier ist insbesondere das Erreichen einer kompletten Remission (CR) entscheidend. Ebenfalls sollte beurteilt werden, welche Risikofaktoren eine Rolle bezüglich Overall Survival (OS), Disease-Free Survival (DFS) und Progression-Free Survival (PFS) spielen. Die Rate auftretender Komplikationen im Sinne von Infektionen oder anderen Toxizitäten in Zusammenhang mit Rituximab zu beobachten stellte ein weiteres wichtiges Ziel unserer Kohorte dar. Im Rahmen der histopathologischen Untersuchung sollte eine immunhistochemische Charakterisierung durch einen Pathologen und einen Referenzpathologen erfolgen. Zum einen sollte dies die Diagnose und die durch diese Studie getätigten Aussagen zur prognostischen Bedeutung der Entitätsbestimmung

## Einleitung

sichern. Zum anderen sollen die pathologischen Befunde im Rahmen eines weiteren Projektes unserer Studiengruppe mit den klinischen Charakteristika und dem klinischen Ansprechen in Zusammenhang gesetzt werden, um so in Zukunft möglicherweise in der Lage zu sein, einen für diese Patientengruppe validierten Risikoscore zu entwickeln.

Zusammenfassend standen bei der Auswertung unserer Kohorte somit folgende zentrale Fragen im Vordergrund:

1. Wieviele und welche Non-Hodgkin-Lymphome treten bei welchen HIV-Patienten heutzutage auf?
2. Wie sieht die Behandlungsrealität aus? Wieviele Patienten werden mit kurativem Ansatz therapiert und welche Therapieprotokolle kommen dabei zum Einsatz?
3. Welche Ansprechraten im Sinne einer kompletten Remission können mit diesen Therapieprotokollen erreicht werden und wie sieht das Ansprechen im Bezug auf das Gesamtüberleben und die Mortalität aus?
4. Gibt es Risikofaktoren, die dabei prognostisch eine Rolle spielen und welche sind dies?
5. Welchen Stellenwert hat der Einsatz von Rituximab bei HIV-Patienten? Führt der Einsatz von Rituximab wie bei HIV-negativen Patienten zu einer Verbesserung der Ansprechraten? Oder geht dies vielmehr mit einer Erhöhung der Toxizitätsrate und schweren Infektionen einher?

## 2. Methodik

### 2.1 Studiendesign

Insgesamt nehmen bisher 24 Zentren deutschlandweit an dieser multizentrischen Kohortenstudie für Patienten mit AIDS-assoziierten Lymphomen teil. Bei den Zentren handelt es sich teils um große deutsche Universitätskliniken, teils um kleinere Krankenhäuser mit niedrigeren Fallzahlen, teils aber auch um Praxiseinrichtungen, die schwerpunktmäßig HIV-Patienten betreuen. Sechs weitere Zentren wurden kürzlich eingeschlossen. Hierbei handelt es sich mit der Universitätsklinik Salzburg auch um ein erstes ausländisches Zentrum. Sämtliche Zentren kooperieren auch in mehreren weiteren Zusammenschlüssen, unter anderem der Klinischen Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland e.V. (KAAD), einer der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG) zugehörigen Sektion, die sich mit klinischen Studien beschäftigt.

Grundsätzlich handelt es sich bei dieser Kohortenstudie um eine Beobachtungsstudie. Es gibt keinerlei zu prüfende Intervention. Die Entscheidung zur individuellen Therapie obliegt jeweils dem behandelnden Arzt bzw. der behandelnden Ärztin. Die Kohorten-Studienzentrale steht zwar für Rückfragen jederzeit zur Verfügung, stellt jedoch lediglich eine Beratungsinstitution dar und übernimmt keine Therapieentscheidungen. Die teilnehmenden Zentren werden geographisch unterteilt und einer jeweiligen Studienzentrale zugeordnet. Diese Studienzentrale wird aus dem Infektionsmedizinischen Centrum Hamburg (ICH), welches für den norddeutschen Bereich zuständig ist, und der Klinischen Infektiologie der Uniklinik Köln, zuständig für die west- und süddeutschen Zentren, gebildet. Federführende Ethikkommission ist die Ethikkommission der Uniklinik Köln. Sämtliche Zentren unterzeichnen mit der jeweiligen Kohorten-Studienzentrale einen Kooperationsvertrag und legen der jeweils zuständigen Ethikkommission diese Studie zur Begutachtung vor. Alle Patienten unterzeichnen eine Einverständniserklärung (siehe Anhang 9.5) und erhalten ein weiteres

Exemplar zur eigenen Verwendung. Die teilnehmenden Zentren dokumentieren alle HIV-infizierten Patienten, bei denen die Erstdiagnose einer histologisch oder pathologisch gesicherten Lymphomerkkrankung gestellt wird. Der Beginn der Beobachtungsstudie ist der 1. Januar 2005. Zum Zeitpunkt dieser Auswertung wurden nur bis zum 31.12.2008 eingeschlossenen Patienten zu diesem Stichtag ausgewertet, da dieser Zeitpunkt initial die Hälfte der geplanten Rekrutierungsphase darstellte.

## **2.2 Patientendokumentation**

Alle Zentren melden in die Kohortenstudie eingeschlossene Patienten, die an einer HIV-Infektion erkrankt sind und an einem histologisch nachgewiesen NHL leiden, anonym an die jeweils zuständige Studienzentrale. Diese vergibt eine Patientenidentifikationsnummer, die aus der jeweiligen Zentrumsnummer und einer fortlaufenden Patientenziffer gebildet wird. 02-54 steht beispielsweise für Patient 54 aus der Uniklinik Köln (Zentrum 02). Über diese Patienten-ID und das Geburtsdatum kommuniziert das Studienzentrum in der Folge an mit den jeweiligen Teilnehmerzentren. Das Teilnehmerzentrum füllt bei Erstdiagnose (siehe Anhang 9.6), sechs Monate nach Diagnosestellung (siehe Anhang 9.7) und ab Monat 12 jeweils jährlich (siehe Anhang 9.8) einen pseudonymisierten Dokumentationsbogen (CRF) aus und sendet diesen sowie die pseudonymisierten Arztbriefe und pathologische Befunde an die Studienzentrale zur weiteren Auswertung.

### **2.2.1 Dokumentation bei Erstdiagnose des NHL**

Der Ersterfassungsbogen (siehe Anhang 9.6), der im Rahmen der Erstdiagnose eines HIV-assoziierten NHL ausgefüllt wird, umfasst neben den üblichen Patientendaten wie Geburtsdatum, Geschlecht, Nationalität bzw. Herkunft und Hautfarbe zunächst auch wichtige Daten zur HIV-Vorgeschichte. Hierbei spielen das Infektionsrisiko (homosexuelle oder heterosexuelle Kontakte, intravenöser Drogenabusus, Hämophilie oder Herkunft aus einem Endemiegebiet), das

## Methodik

Datum der HIV-Erstdiagnose, sowie die bisherigen AIDS-definierenden Erkrankungen vor oder bei Diagnosestellung des NHL eine wichtige Rolle. Die laborchemischen Parameter zur Beurteilung des Risikos für opportunistische Infektion und zur Einordnung der klinischen Gesamtsituation sind hier ebenfalls von großer Bedeutung. Daher werden sowohl HI-Viruslast und die CD4-Zellzahl (absolut und prozentual) dokumentiert. Dem zunehmenden Einfluss der antiretroviralen Therapie wird Rechnung getragen, indem erhoben wird, ob der Patient zu einem früheren oder zum beim Zeitpunkt der NHL-Erstdiagnose eine Therapie erhalten hat. Sollte dies für einen Zeitraum von über einem Monat der Fall gewesen sein, werden das aktuelle und alle weiteren bisherigen Therapieregime ermittelt.

Da bekannt ist, dass einige zytostatischen Medikamente bzw. Antikörper-Therapien, wie etwa Rituximab, eine Hepatitis-Reaktivierung verursachen können, wird ebenfalls der virologische Status bezüglich der Hepatitis-Serologie erfasst.

Zur Dokumentation der NHL-Manifestation wird der Zeitpunkt der ersten Lymphom-typischen Symptome, der sogenannten B-Symptome wie Fieber über 38°C, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust von über 10% innerhalb der letzten 6 Monate und weiterer krankheitsspezifischer Symptome wie Schüttelfrost oder Abgeschlagenheit genutzt. Da das genaue Datum der Diagnosestellung zur weiteren Berechnung des Ansprechens von Bedeutung ist, sollte das Datum der Erstdiagnose des NHL möglichst genau und einheitlich bestimmt werden. Hierfür wird das Eingangsdatum des Materials in der jeweiligen Pathologie verwendet, welches auf dem jeweiligen histopathologischen Bericht dokumentiert ist. Weitere Informationen, die aus der histopathologischen Begutachtung neben der Angabe des pathologischen Instituts mit der sogenannten Eingangsnummer (E-Nr.) entnommen werden, sind das Biopsiematerial, aus dem die Diagnose gestellt wurde, der Zell-Ursprung und der Lymphom-Subtyp. Anhand der üblicherweise verwendeten Routine-Staging-Untersuchungen mittels Computertomographie des Halses, Thorax und Abdomen kann die initial bei Diagnosestellung vorliegende Lokalisation und der Ausbreitungsgrad beschrieben werden. Hierzu zählt die

Erfassung des Ausbreitungsgrades gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation (siehe Anhang 9.2) mit den Zusatzkriterien extranodaler und/oder nodaler Befall und den vorliegenden Allgemeinsymptomen. Bei den extranodalen Manifestationen spielen insbesondere der Knochenmarks- und der ZNS-Befall eine Rolle. Als weitere Besonderheit wird das Vorliegen eines Lymphom-Bulks, der sogenannten „bulky disease“, wenn der maximale Durchmesser eines Lymphknotenkonglomerats fünf cm überschreitet oder bei einer Röntgen-Thorax-Untersuchung über ein Drittel des Thoraxdurchmessers einnimmt, abgefragt. Zur annäherungsweise Beschreibung des klinischen Allgemeinzustandes des Patienten werden der ECOG-Performance-Status (siehe Anhang 9.3) sowie der International Prognostic Index (IPI, siehe Anhang 9.4) herangezogen. Laborchemische Parameter haben bei der Einschätzung der klinischen Situation und der Aggressivität und Prognose des NHL eine große Bedeutung. Hier kann neben dem Hämoglobin-Wert zur Beurteilung der Knochenmarkfunktion vor allem der Laktat-Dehydrogenase (LDH) eine tragende Rolle zugeschrieben werden, da sie im Rahmen proliferierender Lymphomkrankungen in den meisten Fällen erhöht ist und oftmals einen Rückschluss auf die Proliferationsrate und somit Aggressivität des NHL zulässt. An letzter Stelle wird die geplante Behandlung des NHL abgefragt.

### **2.2.2 Dokumentation zum Zeitpunkt 6 Monate nach Erstdiagnose**

Nach abgeschlossener Therapie und etwa sechs Monate nach Diagnosestellung wird ein erster Follow-Up-Bogen ausgefüllt (siehe Anhang 9.7), der Auskunft über die Therapie, die der Patient erhalten hat, und über das Ansprechen geben soll. Die erfolgte Therapie kann in operative, Bestrahlungs- und Chemotherapie differenziert werden. Bezüglich der Chemotherapie sind insbesondere Angaben zu dem gegebenen Protokoll (CHOP, B-ALL oder andere), zur Gabe von Rituximab und zu der Anzahl der durchgeführten Zyklen von Bedeutung. Ebenfalls soll nachgehalten werden, ob Zyklen zeitlich verzögert oder dosisreduziert verabreicht wurden, um eine Aussage über mögliche Zeit-Dosis-Veränderungen treffen zu können. Die unter der Therapie

aufgetretenen Nebenwirkungen und Komplikationen im Sinne von polyneuropathischen Beschwerden, Mukositis, Transaminasenanstieg und Knochenmarktoxizitäten im Sinne von Anämie und Leukozytopenie werden anhand Grad IV-Toxizitäten gemäß den Common Toxicity Criteria (22, 66, 76) beurteilt und um dokumentierte weitere Komplikationen wie Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung, Sepsis, neu aufgetretene AIDS-Erkrankung, Fieber in Neutropenie und sonstigen schwerwiegenden Ereignissen ergänzt. Der erzielte Therapieerfolg wird entweder als komplette Remission, partielle Remission, Status quo oder Progression angegeben. In unserer Kohorte wird das Ansprechen als komplette Remission (CR) bezeichnet, wenn es klinisch und radiologisch keinen Anhalt mehr für das Vorliegen einer Lymphomerkkrankung gibt. Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist als Zeit zwischen Beginn der chemotherapeutischen Behandlung bis zur Lymphomprogression oder bis zum Tod unabhängig welcher Ursache definiert. Das Gesamtüberleben (OS) wird als Zeitspanne von der Lymphomdiagnose bis zum Tod unabhängig davon welcher Ursache bezeichnet. Zur Beurteilung des Ansprechens werden international anerkannte Methoden verwendet (siehe 3.2.2.1). Das weitere routinemäßig alle drei Monate durchgeführte Monitoring der HIV-Infektion inklusive Viruslast, CD4-Zellstatus sowie Durchführung oder Änderungen der antiretroviralen Therapie wird erneut erfasst. Sollte der Patient in der Zwischenzeit verstorben sein, so sollte die Todesursache so genau wie möglich bestimmt und dokumentiert werden.

### **2.2.2.1 The International Working Group response criteria**

Um die Beurteilung des Ansprechens auf eine gegen ein malignes Lymphom gerichtete Therapie zu standardisieren und die Vergleichbarkeit in klinischen Studien zu gewährleisten wurde von einer internationalen Arbeitsgruppe im Jahre 1999 entsprechende radiologische Kriterien ausgearbeitet (14) und 2007 nach Etablierung der PET-CT-Untersuchung ergänzt (13, 15, 24). Diese Ansprechkriterien wurden an HIV-negativen NHL-Patienten erarbeitet. Da das PET-CT aufgrund niedriger Spezifität und Sensitivität bei gleichzeitig

vorliegender HIV-Infektion bisher keinen anerkannten Stellenwert hat (19), werden die Kriterien von 1999 mit CT-morphologischen, bioptisch gewonnenen und laborchemischen Parametern als Maßstab herangezogen.

### **2.2.3 Jährliche Dokumentation ab Monat 12**

Ab einem Jahr nach der Erstdiagnose soll eine jährliche Nachbeobachtung erfolgen. Hierfür werden erneut wichtige Verlaufsp Parameter zur HIV-Infektion und zum Verlauf der Lymphom-Erkrankung, wie bereits im 6-Monats-CRF beschrieben, sowie das Datum des letzten Patientenkontaktes erhoben (siehe Anhang 9.8). Sollte ein Erkrankungsrückfall beobachtet worden sein, so werden entsprechende Angaben zur Rezidivtherapie, die den geforderten Angaben aus der Erstlinientherapie entsprechen, erhoben.

## **2.3 Statistische Auswertung**

Der Fisher's Exact Test, der Mann-Whitney U-Test und der  $\chi^2$ -Test wurden benutzt, um auftretende Häufigkeiten zu vergleichen. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Kaplan-Meier Überlebenskurven und das Proportionale Hazardmodell nach Cox wurden zur Evaluation des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens genutzt. Das Gesamtüberleben wurde als Zeitwert in Jahren vom Datum der Erstdiagnose des HIV-NHL bis zum Tod des Patienten unabhängig von der Ursache oder dem Datum des letzten Follow-Ups berechnet. Das progressionsfreie Überleben wurde entsprechend vom Datum der Erstdiagnose bis zum Datum des Progresses des HIV-NHL oder des Todes des Patienten berechnet. Der Einsatz von Rituximab (Rituximab plus Chemotherapie gegen Chemotherapie ohne Rituximab), vorherige AIDS-definierende Erkrankungen (ja oder nein), CD4-T-Helferzellzahlen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HIV-assoziierten NHL (<100 Zellen/ $\mu$ l gegen  $\geq$  100 Zellen/ $\mu$ l), vorher durchgeführte ART (ja oder nein), supprimierte Viruslast (<50 Kopien/ml gegen >50 Kopien/ml), CD20-Expression (ja oder nein) und der IPI-Score wurden als potentielle

## Methodik

Prognosefaktoren in Erwägung gezogen. Der Einsatz von Rituximab wurde als solcher gewertet, wenn es zumindest in einem Zyklus der Primärtherapie angewendet wurde.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Basis-Charakteristika**

#### **3.1.1 Basis-Charakteristika der Gesamtkohorte**

Insgesamt wurden 163 Patienten mit nachgewiesener HIV-1-Infektion und der Erstdiagnose eines AIDS-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms vom 1. Januar 2005 bis zum 31. Dezember 2008 in unsere Kohortenstudie eingeschlossen. Sieben Patienten starben vor der Einleitung einer Chemotherapie und wurden zwar in die Kalkulation der Mortalitätsraten der gesamten Kohorte miteinbezogen, aber nicht für alle weiteren Analysen berücksichtigt. Die übrigen 156 Patienten erhielten eine Polychemotherapie in kurativer Absicht und wurden in die vorkommenden Subentitäten diffus-großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL), Burkitt-Lymphome und aggressive B-Zell-Lymphome ohne weitere histologische Klassifikation unterteilt und in allen genannten Einzelheiten analysiert. Insgesamt schlossen 22 Zentren Patienten in unsere Kohorte ein (siehe Tabelle 3.1.1).

## Ergebnisse

Zentrums- Nummer	Name des Zentrums	Anzahl Patienten
1	Institut für interdisziplinäre Medizin, Hamburg	10
2	Uniklinik Köln	31
3	Universitätsklinik Kiel	5
4	Universitätsklinik Dresden	1
5	Universitätsklinik Bonn	6
6	Medizinischen Versorgungszentrum Karlsplatz , München	3
7	Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg	8
8	Universitätsklinik Augsburg	1
10	Universitätsklinikum Ulm	1
11	Universitätsklinik Düsseldorf	17
13	Klinikum München-Harlaching	11
14	Universitätsklinik Essen	9
15	HELIOS-Klinikum, Krefeld	1
16	Ärzteforum Seestraße, Berlin	11
17	Infektionsmedizinischen Centrum Hamburg	6
18	Universitätsklinik Freiburg	5
19	Universitätsklinik Lübeck	1
20	Ludwig-Maximilians-Universität, München	8
21	Universitätsklinik Frankfurt am Main	8
22	Praxiszentrum Blondelstraße, Aachen	3
23	Klinikum rechts der Isar, München	2
24	Vivantes-Krankenhaus, Berlin-Neukölln	8

**Tabelle 3.1.1:** Anzahl eingeschlossener Patienten je Zentrum (n=156)

### 3.1.2 Basis-Charakteristika bezogen auf die HIV-Infektion

Einhundertzweiundvierzig der 156 Patienten waren männlich (92%) und das mediane Alter lag bei 45 Jahren, wobei das Patientenalter eine Spannweite von 22 bis 74 Jahren umfasste. Die mediane CD4-T-Helferzellzahl zum Zeitpunkt

## Ergebnisse

der Erstdiagnose des NHL lag bei 205 Zellen/ $\mu$ l mit einer recht hohen Spannweite im Bereich von zwei Zellen/ $\mu$ l bis 1111 Zellen/ $\mu$ l. Vierundsiebzig Patienten (47%) hatten eine CD4-Helferzellzahl von kleiner als 200 Zellen/ $\mu$ l und 42 Patienten (26%) hatten weniger als 100 CD4-Helferzellen/ $\mu$ l. Von sieben Patienten war keine Helferzellzahl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des NHL verfügbar. Bei 65% der Patienten (102 von 156) konnte die NHL-Diagnose als erste AIDS-definierende Erkrankung identifiziert werden. Auf die Durchführung einer antiretroviralen Therapie bezogen entwickelte sich das NHL bei 55 der 156 Patienten (35%) unter einer seit mindestens einem Monat durchgeführten ART, wohingegen 55% (86 Patienten) der Patienten ART-naiv waren und 10 Patienten (10%) zu dem Zeitpunkt keine, aber bereits in einem vorherigen Zeitraum, allerdings nicht innerhalb der letzten drei Monate, einmal eine ART eingenommen hatten. Bei fünf Patienten konnte keine Angabe zu einer vorigen ART gemacht werden. Nur bei sechs der 96 Patienten (6%), die bei Diagnosestellung keine ART erhielten, wurde aufgrund einer schnellen Lymphomprogression zum Tod oder einer letal verlaufenden Infektion innerhalb des ersten Therapiezyklus niemals eine ART begonnen, bei der überwiegenden Mehrheit wurde im Verlauf des ersten oder zweiten Chemotherapiezyklus eine ART eingeleitet. Lediglich bei vier Patienten war das Datum der ART-Initiierung nicht bekannt.

### **3.1.3 Basis-Charakteristika bezogen auf das NHL**

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (n=93 oder 60%) wiesen vom histologischen Bild die Eigenschaften eines diffus-großzelligen NHL auf, bei 50 Patienten (32%) konnte ein Burkitt-Lymphom als Subtyp festgestellt werden, wohingegen bei 13 Patienten (8%) neben der Diagnose eines aggressiven B-Zell-Lymphoms keine weitere histologische Klassifikation möglich war.

Die Bestimmung des IPI war bei neun (6%) Patienten nicht möglich, da einzelne Daten nicht verfügbar waren. Bei zwei dieser Patienten konnte jedoch die zugehörige Gruppe sicher bestimmt werden, da eine Punktevergabe durch den fehlenden Wert keine Änderung der IPI-Gruppe bewirkt hätte.

## Ergebnisse

Einundfünfzig Patienten (33%) hatten einen niedrigen IPI, davon hatten 20 Patienten (13%) einen IPI von 0 und 31 einen IPI von 1. Bei 71 Patienten konnte ein intermediärer IPI-Wert festgestellt werden, davon wiesen 31 Patienten einen IPI von 2 und 38 einen IPI von 3 auf. Zwei Patienten hatten bei fehlender Angabe der LDH einen IPI von 2 und konnten somit auch dieser Gruppe zugerechnet werden. 27 Patienten hatten einen hohen IPI, wobei 24 Patienten einen IPI von 4 und lediglich 3 Patienten einen höchstmöglichen IPI von 5 aufwiesen.

Die Mehrheit der Patienten (95 von 150, 61%) hatte gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation ein fortgeschrittenes Stadium von III und IV. Fast die Hälfte aller Patienten wies ein Ann-Arbor-Stadium IV auf (47%). Dreißig Patienten (19%) hatten mit Ann-Arbor-Stadium I einen lokalen Befall, 25 Patienten (16%) hatten einen Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells und somit ein Stadium II.

128 der diagnostizierten Lymphome waren CD20-positiv, 21 waren CD20-negativ, in sieben der 156 Fälle war der CD20-Status nicht bekannt. Bei diesen sieben Fällen handelte es sich sechsmal um ein diffus-großzelliges NHL und einmal um ein nicht weiter klassifizierbares NHL.

Die Basischarakteristika der Patienten wie Alter, Geschlecht, vorherige AIDS-definierende Erkrankungen, CD4-Zellzahl, Status der antiretroviralen Therapie und IPI unterschieden sich im Gesamtkollektiv nicht wesentlich in den beiden Gruppen bezogen auf den CD20-Status der Lymphompatienten (siehe Tabelle 3.1.2). Allerdings war auffällig, dass der Anteil der Burkitt-Lymphome in der Gruppe der CD20-positiven Fälle signifikant höher lag als in der Gruppe der CD20-negativen Fälle (38% gegenüber 5%,  $p=0,03$ ). Zusätzlich waren die nicht weiter klassifizierbaren NHL vorwiegend in der Gruppe der CD20-negativen Fälle zu finden (28% gegenüber 5%,  $p=0,01$ , siehe Tabelle 3.1.2). Kein Patient mit einem CD20-negativen NHL erhielt Rituximab im Rahmen der Polychemotherapie.

Jedoch gab es signifikante Unterschiede in einigen Basischarakteristika innerhalb der Gruppe der CD20-positiven HIV-NHL. So war die mediane CD4-Helferzellzahl in der Gruppe, die Polychemotherapie und Rituximab verabreicht

## Ergebnisse

bekam, mit 282/ $\mu$ l (Bereich 6-820) gegenüber 191 (Bereich 15-911) signifikant ( $p=0,03$ ) höher als die CD4-Zellzahl der Gruppe, die lediglich eine Polychemotherapie durchlief. Zusätzlich war der Anteil der Burkitt-Lymphome in der Gruppe, die CD20-positiv war und Rituximab erhielt, mit 47% gegenüber 28% ( $p=0,03$ ) deutlich höher und der Anteil der diffus-großzelligen Non-Hodgkin-Lymphome deutlich niedriger (49% gegenüber 67%,  $p=0,05$ ).

## Ergebnisse

	HIV-NHL (n=156)	CD20-pos (n=128)	CD20-neg (n=21)	p-Wert
Männlich, n (%)	144 (92)	117 (91)	21 (100)	0,63
Medianes Alter (Bereich)	45 (22-74)	46 (23-74)	44 (22-70)	0,67
Mediane CD4- Zellzahl/ $\mu$ l (Bereich)	205 (2- 1111)	220 (6-911)	121 (2- 1100)	0,10
CD4-Zellzahl < 100/ $\mu$ l, n (%)	39 (25)	31 (24,2)	7 (33,3)	0,35
ART, n (%)	54 (35)	44 (34)	8 (38)	0,80
HIV-RNA < 50 c/ml, n (%)	38 (24)	31 (24)	5 (24)	0,86
AIDS bereits vorher, n (%)	47 (30)	38 (30)	8 (38)	0,42
DLBCL, n (%)	93 (60)	73 (57)	14 (67)	0,41
Burkitt-Lymphom, n (%)	50 (32)	49 (38)	1* (5)	0,03
Hochmalignes B- NHL ohne weitere Klassifikation	13 (8)	6 (5)	6 (28)	0,01
IPI intermediär oder hoch (2-5), n (%)	120 (80)	103 (81)	15 (71)	0,52
Ann-Arbor-Stadium III/IV, n (%)	95 (61)	82 (64)	11 (52)	0,24

**Tabelle 3.1.2:** Charakteristika der Patienten bei Erstdiagnose des NHL (Prozentzahlen sind spaltenbezogen, Gesamtpatientenzahl n=156, CD20-positiv n=128, CD20-negativ n=21, CD20-unbekannt n=7)

\* Ein zunächst als Burkitt-Lymphom beschriebenes CD20-negatives NHL wurde nach Abschluss der statistischen Berechnung in einem pathologischen Nachbericht in ein plasmablastisches NHL korrigiert, die statistischen Berechnungen hierzu wurden allerdings nicht erneut durchgeführt.

### 3.2 Therapie der HIV-NHL

Von den initial 163 eingeschlossenen Patienten verstarben sieben bereits vor der Einleitung einer kausalen Therapie, so dass insgesamt 156 Patienten eine Polychemotherapie erhielten. CHOP-basierte Therapieprotokolle (siehe 1.3) stellten die bevorzugte Behandlungsstrategie dar und wurden bei 112 Patienten (72%) angewandt. Hierbei wurden neben den in Deutschland gängigen Protokollen mit CHOP-21 (n=72, 46%), CHOP-14 (n=29, 19%) und CHOEP-21 (n=6, 4%) auch das in den USA verwandte EPOCH-Protokoll (n=5, 3%) durchgeführt. Bei CHOEP kommt neben den in Abschnitt 1.3 erläuterten Zytostatika noch Etoposid als Therapieintensivierung hinzu und unterscheidet sich gegenüber EPOCH vor allem im Bezug auf die Applikationsdauer, da es sich bei EPOCH um eine 96-Stunden-Dauerinfusion in veränderter, insgesamt niedrigerer Dosierung handelt. Die Dosis-Zeit-Kurven beider Protokolle, die mittels Integralrechnung und „Fläche unter der Kurve“ berechnet werden, sind hingegen ähnlich. Vierundachtzig der 112 mit CHOP-basierten Protokollen behandelten Patienten hatten ein diffus-großzelliges NHL (von n=93) und 15 ein Burkitt-Lymphom (von n=50). Sämtliche unklassifizierbaren NHL (n=13) wurden ebenfalls CHOP-basiert therapiert.

Die restlichen 44 Patienten (28%) wurden mit dem intensiveren GMALL-Protokoll behandelt, welches von der „German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia“ mit Hauptsitz an der Universitätsklinik Frankfurt entwickelt wurde und sich in Deutschland bei der Behandlung von Burkitt-Lymphomen etabliert hat. Fünfunddreißig dieser Patienten waren an einem Burkitt-Lymphom und neun Patienten an einem diffus-großzelligem NHL erkrankt.

Insgesamt 74 Patienten (47%) erhielten im Rahmen des CHOP- oder GMALL-Protokolls den CD20-Antikörper Rituximab. Einige Patienten erhielten lediglich einen Zyklus, einige Patienten erhielten bis zu acht Zyklen mit Rituximab, wobei 57 der 74 Patienten mindestens vier Rituximab-Gaben erhielten. Die mediane Anzahl der Rituximab-Gaben betrug fünf. Bei drei der 74 Patienten, die Rituximab verabreicht bekamen, war der CD20-Status unbekannt, so dass von

## Ergebnisse

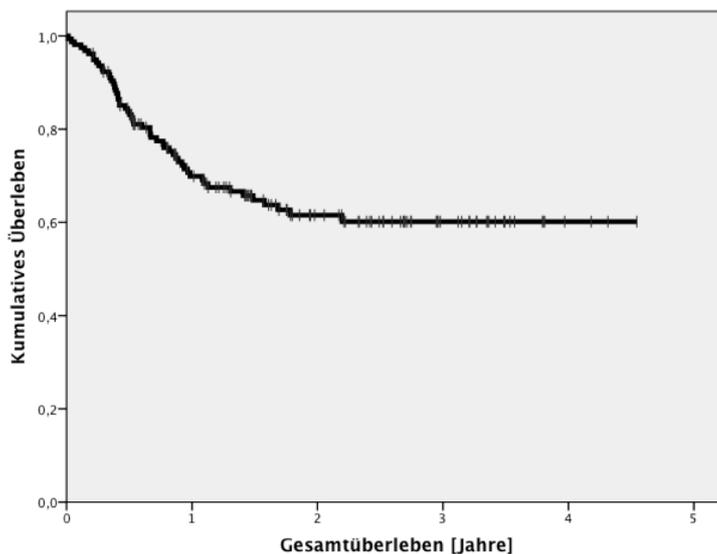
den 128 Patienten mit einem CD20-positiven NHL 71 (56%) eine Polychemotherapie und Rituximab erhielten, während 57 Patienten (45%) lediglich eine Polychemotherapie erhielten.

	Polychemotherapie + Rituximab (n=71)	Polychemotherapie (n=57)	p-Wert
Männlich, n (%)	67 (95)	50 (88)	0,18
Medianes Alter, y (Bereich)	44 (26-70)	46 (23-74)	0,67
Mediane CD4-Zellzahl/ $\mu$ l (Bereich)	220 (6-911)	121 (2-1100)	0,20
CD4-Zellzahl < 100/ $\mu$ l, n (%)	16 (22,5)	17 (29,8)	0,02
ART, n (%)	20 (29)	24 (44)	0,08
HIV-RNA < 50 c/ml, n (%)	16 (22,5)	15 (29)	0,48
AIDS bereits vorher, n (%)	18 (27)	20 (36)	0,24
DLBCL, n (%)	35 (49)	38 (67)	0,05
Burkitt-Lymphom, n (%)	33 (47)	16 (28)	0,03
Hochmalignes B-NHL ohne weitere Klassifikation	3 (4)	3 (5)	0,78
IPI intermediär oder hoch (2-5), n (%)	56 (80)	47 (83)	0,73
Ann-Arbor-Stadium III/IV, n (%)	46 (67)	36 (64)	0,78

**Tabelle 3.2:** Charakteristika und Therapie der Patienten mit CD20-positiven NHL (n=128, Prozentzahlen sind spaltenbezogen)

### 3.3 Überleben

Von den 163 eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt 31. Dezember 2008 61 Patienten (37%) nach einer medianen Beobachtungszeit von 15 Monaten (Bereich 0-54 Monate, siehe Graph 3.1) verstorben. Von den 156 Patienten, die eine Polychemotherapie in kurativer Absicht erhielten, waren zu diesem Zeitpunkt 54 Patienten (35%) verstorben, sieben Patienten (5%) „Lost-To-Follow-Up“ und 95 Patienten (61%) lebten, wobei zu erwähnen ist, dass bei einem Teil der 95 Patienten die zytostatische Therapie noch nicht abgeschlossen war.



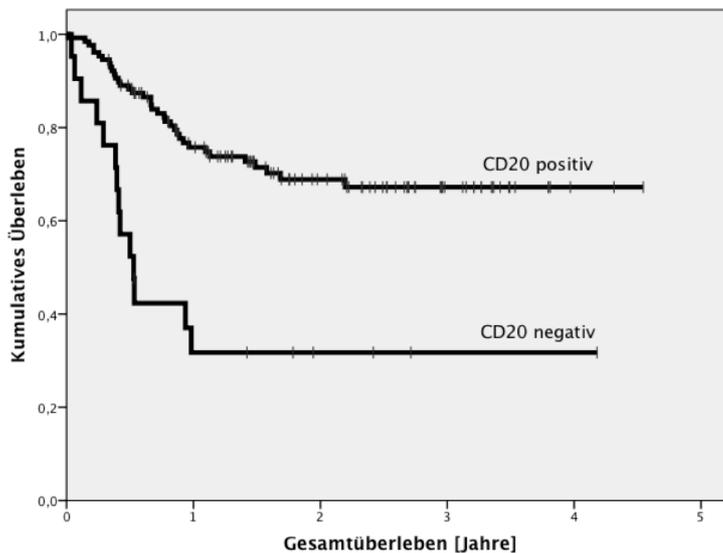
**Graph 3.1:** Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der gesamten Kohorte (n=156)

#### 3.3.1 Überleben im Bezug auf den CD20-Status

Einhundertachtundzwanzig der 156 in kurativer Absicht behandelten Patienten hatten ein CD20-positives NHL und 21 ein CD20-negatives Lymphom. Bei sieben Patienten war der CD20-Status unbekannt. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben waren bei Patienten mit CD20-positivem NHL signifikant länger als bei Patienten mit CD20-negativem Lymphom und das

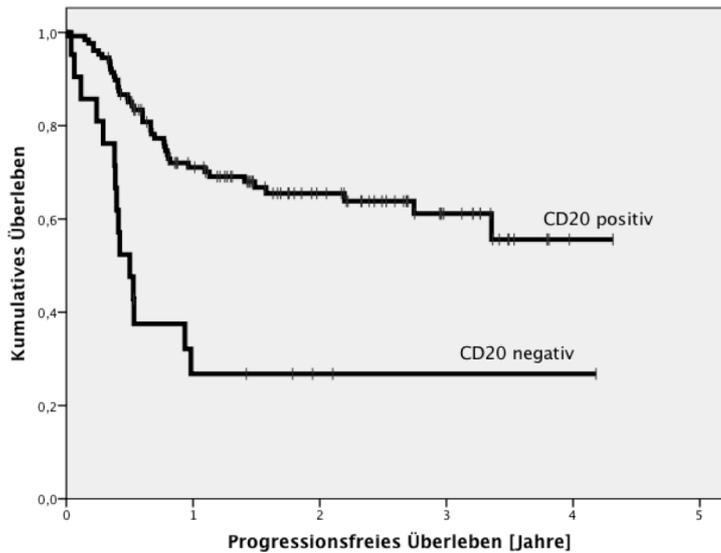
## Ergebnisse

unabhängig davon, welche Therapiestrategie gewählt wurde (siehe Graphen 3.2a und 3.2b). Die *hazard ratio* bezogen auf CD20-positive NHL versus CD20-negative NHL war 0,28 (95%-Konfidenzintervall (CI) 0,15-0,53) für das Gesamtüberleben und 0,29 (95%-CI 0,16-0,53) für das progressionsfreie Überleben (siehe Tabelle 3.3 und 3.4), so dass anzunehmen ist, dass ein negativer CD20-Status per se bereits einen negativen Prognosefaktor darstellt.



**Graph 3.2a:** Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei bekanntem CD20-Status bezogen auf den CD20-Status (n=149) unabhängig von der Art der Polychemotherapie ( $p < 0,001$ , *hazard ratio* 0,28, 95%-CI 0,15-0,53)

## Ergebnisse

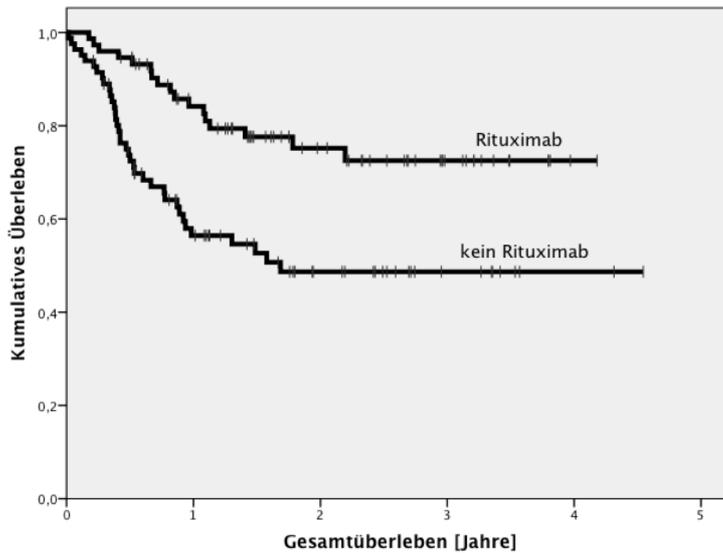


**Graph 3.2b:** Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei bekanntem CD20-Status bezogen auf den CD20-Status (n=149) unabhängig von der Art der Polychemotherapie ( $p < 0,001$ , *hazard ratio* 0,29, 95%-CI 0,16-0,53)

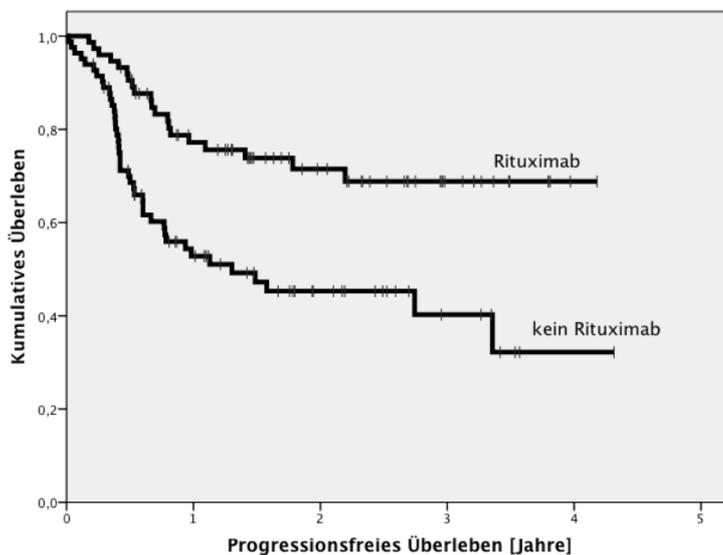
### 3.3.2 Überleben im Bezug auf Rituximab

In der univariaten Analyse war der Einsatz von Rituximab in der gesamten Patientenkohorte mit einem höheren Gesamtüberleben und einem höheren progressionsfreiem Überleben vergesellschaftet (siehe Graphen 3.3a und 3.3b). Die *hazard ratio* für Rituximab versus kein Rituximab in Bezug auf das Gesamtüberleben war 0,38 (95%-CI 0,22-0,68 und in Bezug auf das progressionsfreie Überleben 0,39 (95%-CI 0,23-0,66). Die geschätzte Zweijahres-Gesamtüberlebensrate war 49% für die Patienten, die kein Rituximab (n=82) und 73% für die Patienten, die Rituximab erhielten (n=74). Die geschätzte Rate des progressionsfreien Überlebens nach zwei Jahren lag jeweils bei 47% und 71%.

## Ergebnisse



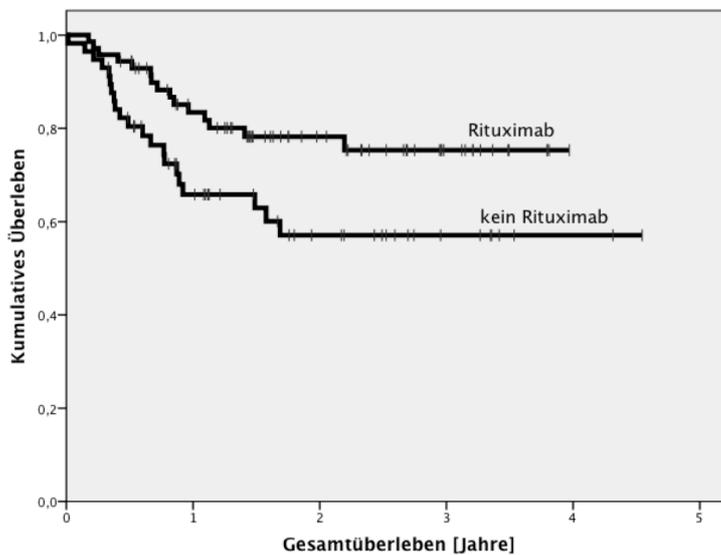
**Graph 3.3a:** Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aller HIV-NHL unabhängig vom CD20-Status (n=156) im Bezug auf die Applikation von Rituximab ( $p=0,001$ , *hazard ratio* 0,38, 95%-CI 0,22-0,68)



**Graph 3.3b:** Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben aller HIV-NHL unabhängig vom CD20-Status (n=156) im Bezug auf die Applikation von Rituximab ( $p=0,001$ , *hazard ratio* 0,39, 95%-CI 0,23-0,66)

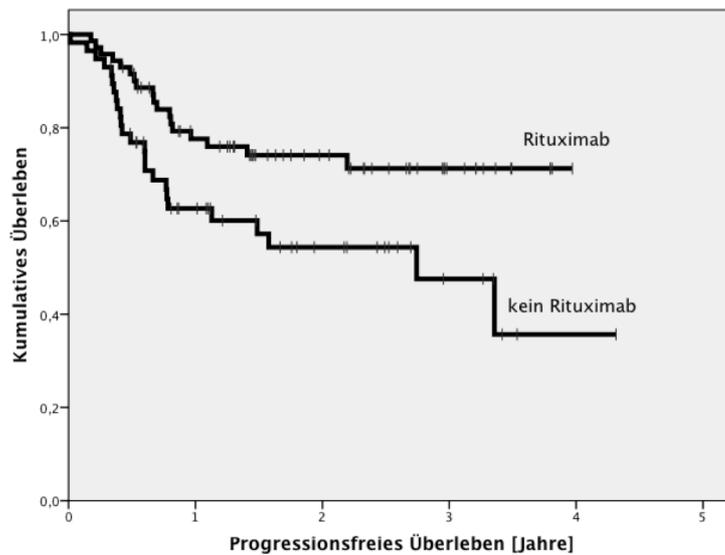
## Ergebnisse

In der Gruppe der 128 CD20-positiven Non-Hodgkin-Lymphome war die Kombination der Polychemotherapie mit Rituximab ebenfalls signifikant mit einem verlängerten Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben vergesellschaftet. Die *hazard ratio* für Rituximab versus kein Rituximab betrug 0,48 (95%-CI 0,25-0,93) für das Gesamtüberleben und 0,47 (95%-CI 0,26-0,86) für das progressionsfreie Überleben (siehe Graphen 3.4a und 3.4b und Tabellen 3.3 und 3.4).



**Graph 3.4a:** Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der CD20-positiven NHL (n=128) im Bezug auf die Applikation von Rituximab ( $p=0,025$ , *hazard ratio* 0,48, 95%-CI 0,25-0,93)

## Ergebnisse

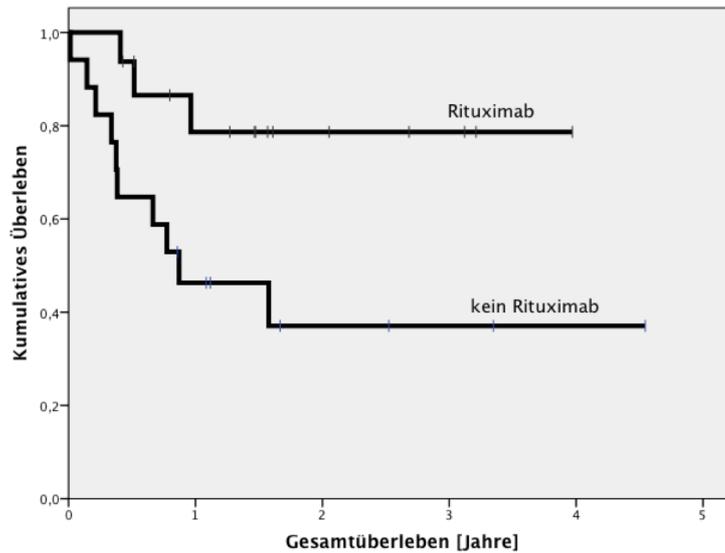


**Graph 3.4b:** Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben der CD20-positiven NHL (n=128) im Bezug auf die Applikation von Rituximab ( $p=0,013$ , *hazard ratio* 0,47, 95%-CI 0,26-0,86)

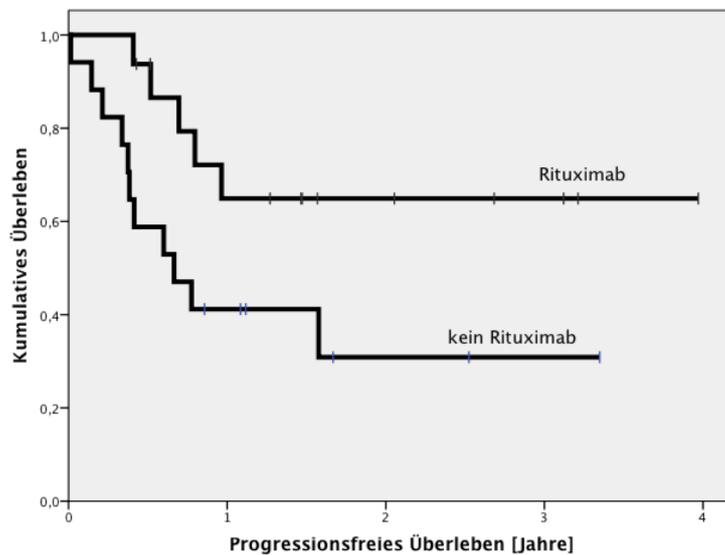
Dieser positive Effekt des Einsatzes von Rituximab konnte ebenfalls in der Subgruppe der Patienten (n=33) beobachtet werden, die an einem CD20-positiven Lymphom erkrankt waren und gleichzeitig eine hochgradig ausgeprägte Immunsuppression mit CD4-Helferzellzahlen von weniger als 100/ $\mu$ l aufwiesen (siehe Graphen 3.5a und 3.5b). In dieser Gruppe ging der Einsatz von Rituximab mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben (*hazard ratio* 0,25, 95%-CI 0,07-0,90) und einem Trend zu einem längeren progressionsfreien Überleben (*hazard ratio* 0,35, 95%-CI 0,12-1,02) einher. Zusätzlich konnte kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von schweren, lebensbedrohlichen Infektionen bei Patienten mit einem Helferzellstatus unter 100 Zellen/ $\mu$ l in der Rituximab-Gruppe festgestellt werden.

Lediglich drei Patienten mit weniger als 100 Helferzellen/ $\mu$ l verstarben an einer Infektion.

## Ergebnisse



**Graph 3.5a:** Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der CD20-positiven NHL und einem CD4-Helferzellstatus von weniger als 100/ $\mu$ l (n=33) im Bezug auf die Applikation von Rituximab ( $p=0,022$ , *hazard ratio* 0,25, 95%-CI 0,07-0,90)



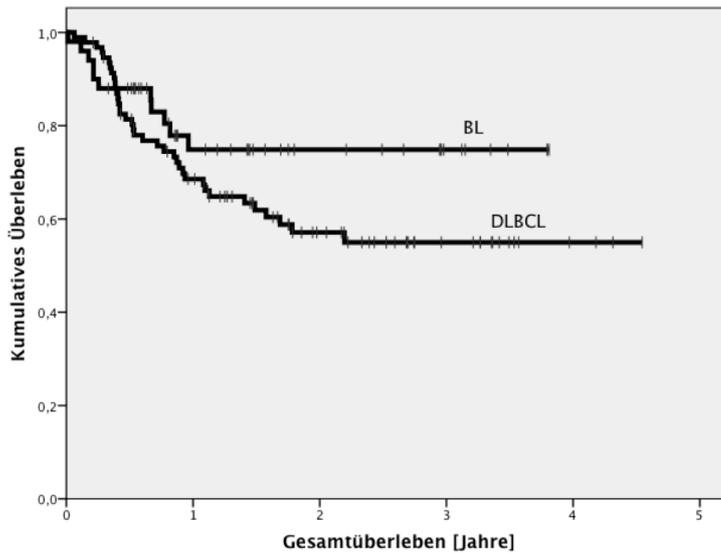
**Graph 3.5b:** Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben der CD20-positiven NHL und einem CD4-Helferzellstatus von weniger als 100/ $\mu$ l (n=33) im Bezug auf die Applikation von Rituximab ( $p=0,044$ , *hazard ratio* 0,35, 95%-CI 0,12-1,02)

### 3.3.3 Überleben im Bezug auf weitere Faktoren

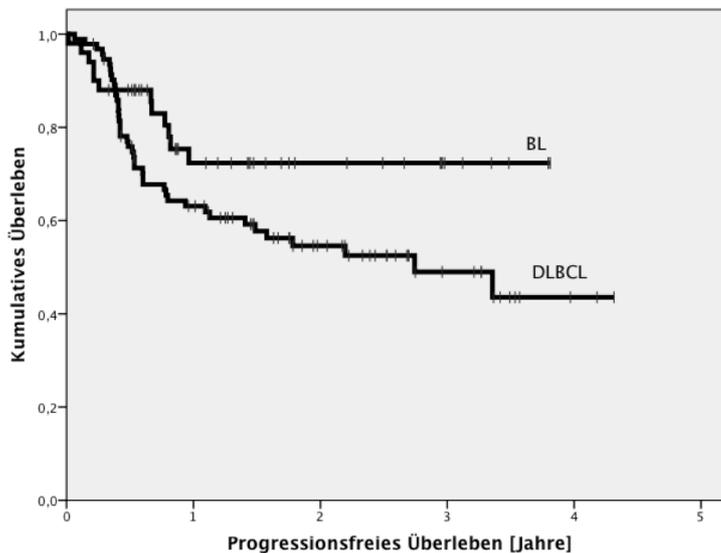
In der univariaten Analyse fiel eine Reihe von weiteren Faktoren auf, die einen Einfluss auf die Prognose des Lymphomverlaufs hatten. So waren neben dem bereits erwähnten Einsatz von Rituximab eine CD4-Helferzellzahl von über 100/ $\mu$ l, keine bisherige ART bei NHL-Erstdiagnose, Expression des CD20-Oberflächenmoleküls und ein niedriger IPI-Wert mit einem besseren Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben, das Vorhandensein einer Knochen- oder Knochenmarkinfiltration hingegen mit einem schlechteren OS und PFS assoziiert. Diese Ergebnisse waren sowohl in der gesamten Kohorte als auch in der Gruppe der CD20-positiven Fälle ähnlich nachzuvollziehen (siehe Tabelle 3.3 und 3.4).

Im Gegensatz zu anderen Kohortenstudien (67) zeigte sich in unserer Kohorte keine Prognoseverschlechterung bei Patienten mit einem Burkitt-Lymphom. Bezüglich des Gesamtüberlebens war im Vergleich zu diffus-großzelligen Lymphomen eher ein Trend zu einem längeren Gesamtüberleben (*hazard ratio* 0,59, 95%-CI 0,30-1,16) und bezüglich des progressionsfreien Überlebens sogar ein signifikant besseres Überleben (*hazard ratio* 0,50, 95%-CI 0,27-0,95) bei Burkitt-Lymphomen zu beobachten (siehe Graphen 3.6a und 3.6b). Das Gesamtüberleben der Patienten mit Burkitt-Lymphom lag bei etwa 75% nach zwei Jahren.

## Ergebnisse



**Graph 3.6a:** Kaplan-Meier-Kurve im Vergleich von Burkitt-Lymphomen (n=50) mit diffus-großzelligem NHL (n=93) im Bezug auf das Gesamtüberleben ( $p=0,121$ , *hazard ratio* 0,59, 95%-CI 0,30-1,16)



**Graph 3.6b:** Kaplan-Meier-Kurve im Vergleich von Burkitt-Lymphomen (n=50) mit diffus-großzelligem NHL (n=93) im Bezug auf das PFS ( $p=0,048$ , *hazard ratio* 0,50, 95%-CI 0,27-0,95).

## Ergebnisse

	HIV-NHL (n=156) <i>Hazard ratio (95%-CI)</i>	CD20-pos (n=128) <i>Hazard ratio (95%-CI)</i>
CD4-Helferzellen: ≥100/μl versus <100/μl	0,56 (0,32-0,99)	0,53 (0,27-1,05)
Knochenmark- Infiltration: ja versus nein	2,04 (1,15-3,61)	2,12 (1,04-4,32)
IPI-Score: intermediate oder high (2-5) versus low (0-1)	2,35 (0,93-5,90)	2,25 (0,75-7,93)
ART: ja versus nein	1,74 (1,02-2,99)	1,74 (0,97-3,37)
Rituximab: ja versus nein	0,38 (0,22-0,68)	0,48 (0,25-0,93)
CD20-Expression: ja versus nein	0,28 (0,15-0,53)	Nicht zutreffend

**Tabelle 3.3:** Univariate Analyse für die Berechnung des Gesamtüberlebens (OS), Daten bezogen auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose des NHL

## Ergebnisse

	HIV-NHL (n=156) <i>Hazard ratio (95%-CI)</i>	CD20-pos (n=128) <i>Hazard ratio (95%-CI)</i>
CD4-Helferzellen: ≥100/μl versus <100/μl	0,55 (0,32-0,93)	0,48 (0,26-0,91)
Knochenmark- Infiltration: ja versus nein	1,66 (0,96-2,86)	1,64 (0,83-3,22)
IPI-Score: intermediate oder high (2-5) versus low (0-1)	2,92 (1,17-7,30)	3,09 (0,98-9,90)
ART: ja versus nein	1,60 (0,97-3,23)	1,43 (0,77-2,64)
Rituximab: ja versus nein	0,39 (0,23-0,66)	0,47 (0,26-0,86)
CD20-Expression: ja versus nein	0,29 (0,16-0,53)	Nicht zutreffend

**Tabelle 3.4:** Univariate Analyse für die Berechnung des progressionsfreien Überlebens (PFS), Daten bezogen auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose des NHL

### 3.4 Ergebnisse der multivariaten Analyse

In der multivariaten Analyse wurde ebenfalls eine Reihe von prognostischen Parametern auf ihren Effekt auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben untersucht. Hierzu zählten neben dem Einsatz von Rituximab auch demographische Faktoren wie Alter und Geschlecht, Lymphom-spezifische Faktoren wie Histologie, IPI-Wert, Expression von CD20 und Knochenmarkinfiltration, sowie HIV-assoziierte Faktoren wie CD4-Helferzellzahl, HI-Viruslast, vorherige ART und vorherige AIDS-definierende Erkrankungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HIV-assoziierten Lymphoms.

Wie bereits in der univariaten Analyse, konnte auch in der multivariaten Analyse der Gesamtkohorte ein starker positiver Effekt für den Einsatz von Rituximab auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben gezeigt

## Ergebnisse

werden. Die *hazard ratio* für Rituximab versus kein Rituximab lag bei 0,43 (95%-CI 0,21-0,89) für das Gesamtüberleben und bei 0,44 (95%-CI 0,23-0,84) für das progressionsfreie Überleben.

Ebenso konnte dieser positive Effekt auch für einen niedrigen IPI (*hazard ratio* 2,85, 95%-CI 1,01-8,10 für OS und *hazard ratio* 4,41, 95%-CI 1,46-11,71 für PFS) und für das Vorhandensein der CD20-Expression (*hazard ratio* 0,31, 95%-CI 0,15-0,63 für OS und *hazard ratio* 0,24, 95%-CI 0,12-0,47 für PFS) bestätigt werden (siehe Tabelle 3.5 und 3.6).

Dass eine CD4-Helferzellzahl von über 100/ $\mu$ l, eine fehlende Vorbehandlung mit einer ART oder das Fehlen einer Knochen- oder Knochenmarkinfiltration einen positiven prognostischen Faktor darstellen, ließ sich in der multivariaten Analyse der Gesamtkohorte nicht belegen. Hier war lediglich ein leichter Trend zu erkennen, der aber nicht statistisch signifikant war.

Um eine mögliche Beeinflussung durch eine Selektionierung der prognostisch möglicherweise günstigeren Patienten auszuschließen und zwischen dem Einfluss der CD20-Expression und dem Einsatz von Rituximab als prognostisch relevantem Marker differenzieren zu können, wurden die multivariaten Berechnungen ebenfalls zusätzlich an der Gruppe der CD20-positiven Fälle durchgeführt. Auch in dieser Gruppe war der Effekt von Rituximab auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben durchweg in allen Analysen statistisch signifikant. Die *hazard ratio* in der CD20-positiven Gruppe, die eine Rituximab-Therapie erhielt versus der CD20-positiven Gruppe, die kein Rituximab erhielt, lag bei 0,42 (95%-CI 0,20-0,87) für das Gesamtüberleben und bei 0,45 (95%-CI 0,23-0,88) für das PFS. Zusätzlich war ein CD4-Helferzellstatus von mehr als 100 Zellen/ $\mu$ l mit einem längeren Gesamtüberleben (*hazard ratio* 0,40, 95%-CI 0,18-0,85) und progressionsfreien Überleben (*hazard ratio* 0,48, 95%-CI 0,25-0,94) assoziiert.

Patienten, bei denen die HIV-Infektion bereits vor der Erstdiagnose des NHL mit einer antiretroviralen Therapie behandelt wurde, hatten bezogen auf das Gesamtüberleben eine schlechtere Prognose als ART-naive Patienten (*hazard ratio* 2,39, 95%-CI 1,11-5,14). Dieser Effekt konnte beim PFS so nicht eindeutig

## Ergebnisse

bestätigt werden. Hier bestand jedoch mit einer *hazard ratio* von 1,65 in Bezug auf zum Zeitpunkt der NHL-Diagnose ART-vorbehandelte Patienten versus ART-naive Patienten ein gleichläufiger Trend, der allerdings nicht statistisch signifikant war (95%-CI 0,83-3,31).

Bezogen auf das Gesamtüberleben ging ebenfalls eine Knochen- oder Knochenmarkinfiltration mit einer schlechteren Prognose des NHL einher (*hazard ratio* für OS 2,28, 95%-CI 1,08-4,81): Auch hier konnte im Bezug auf das PFS ein Trend jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (*hazard ratio* für PFS 1,48, 95%-CI 0,72-3,04). Eine Einteilung der Patienten gemäß IPI in Gruppen mit intermediärem oder hohen und niedrigem IPI hatte in der multivariaten Analyse der CD20-positiven Fälle keine prognostische Relevanz (*hazard ratio* respektive 2,11, 95%-CI 0,47-9,39 und 3,33, 95%-CI 0,79-14,03).

	HIV-NHL (n=156) <i>Hazard ratio</i> (95%-CI)	CD20-pos (n=128) <i>Hazard ratio</i> (95%-CI)
CD4-Helferzellen: ≥100/μl versus <100/μl	0,57 (0,30-1,09)	0,40 (0,18-0,85)
Knochenmark- Infiltration: ja versus nein	1,70 (0,91-3,16)	2,28 (1,08-4,81)
IPI-Score: intermediate oder high (2-5) versus low (0-1)	2,85 (1,01-8,10)	2,11 (0,47-9,39)
ART: ja versus nein	1,74 (0,91-3,30)	2,39 (1,11-5,14)
Rituximab: ja versus nein	0,43 (0,21-0,89)	0,42 (0,20-0,87)
CD20-Expression: ja versus nein	0,31 (0,15-0,63)	Nicht zutreffend

**Tabelle 3.5:** Multivariate Analyse für die Berechnung des Gesamtüberlebens (OS), Daten bezogen auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose des NHL

## Ergebnisse

	HIV-NHL (n=156) <i>Hazard ratio (95%-CI)</i>	CD20-pos (n=128) <i>Hazard ratio (95%-CI)</i>
CD4-Helferzellen: ≥100/μl versus <100/μl	0,67 (0,38-1,19)	0,48 (0,25-0,94)
Knochenmark- Infiltration: ja versus nein	1,23 (0,68-2,25)	1,48 (0,72-3,04)
IPI-Score: intermediate oder high (2-5) versus low (0-1)	4,41 (1,46-11,71)	3,33 (0,79-14,03)
ART: ja versus nein	1,61 (0,89-2,91)	1,65 (0,83-3,31)
Rituximab: ja versus nein	0,44 (0,23-0,84)	0,45 (0,23-0,88)
CD20-Expression: ja versus nein	0,24 (0,12-0,47)	Nicht zutreffend

**Tabelle 3.6:** Multivariate Analyse für die Berechnung des progressionsfreien Überlebens (PFS), Daten bezogen auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose des NHL

### 3.5 Todesursachen

Nach einer medianen Beobachtungszeit von fünfzehn Monaten waren 61 der 163 (37%) eingeschlossenen Patienten mit einem HIV-assoziierten NHL verstorben. Sieben Patienten verstarben bereits vor Einleitung einer kurativen Behandlung, in einigen dieser Fälle wurde die Diagnose auch erst postmortal gestellt. Als Haupttodesursache der restlichen 54 verstorbenen Patienten war das Non-Hodgkin-Lymphom anzusehen. Die Progression des NHL konnte entsprechend bei 36 Patienten (67%) als Todesursache angesehen werden. In zwölf Fällen (22%) wurde eine Infektion als Todesursache genannt, die in allen Fällen als therapieassoziiert gewertet wurde. Hierbei war in vier Fällen ein abdomineller Fokus im Sinne einer neutropenischen Kolitis als Ursache der Sepsis zu sehen. In zwei Fällen wurde eine Pneumonie als Todesursache beschrieben. Jeweils einmal wurden eine Katheterinfektion, eine Candidämie,

## Ergebnisse

und eine Cholezystitis als Auslöser der Sepsis genannt. In 3 Fällen wurden außer Sepsis als Todesursache keine näheren Angaben zur Ursache gemacht. Von diesen zwölf Patienten hatten drei eine Polychemotherapie mit Rituximab und neun lediglich eine Polychemotherapie erhalten. Die mediane CD4-Helferzellzahl der Patienten, die an einer therapieassoziierten Infektion verstorben waren, war im Vergleich der beiden Gruppen fast identisch. So hatten die Patienten, die eine Polychemotherapie mit Rituximab erhielten, bei Diagnosestellung mit einer medianen CD4-Helferzellzahl von 104/ $\mu$ l und die Patienten, die einer Polychemotherapie ohne Rituximab durchliefen, mit 100 CD4-Zellen/ $\mu$ l einen ähnlichen Immunstatus. Die restlichen sechs Patienten (11%) verstarben an verschiedenartigen Ursachen. Ein Patient verstarb an einem Myokardinfarkt, ein Patient aufgrund von akutem Leberversagen, ein Patient beging einen Suizid und bei drei Patienten war die Todesursache unbekannt.

Von den 54 Todesfällen, der mit kurativer Intention behandelten Patienten, traten 37 (69%) bei Patienten auf, die bei Erstdiagnose des NHL eine CD4-Helferzellzahl von weniger als 200/ $\mu$ l und aufwiesen. Davon hatten 19 Patienten sogar eine CD4-Helferzellzahl von weniger als 100/ $\mu$ l. Sowohl die HIV-NHL-assoziierte Mortalität, die sich durch ein unzureichendes Ansprechen auf die Polychemotherapie oder einen Erkrankungsrückfall kennzeichnete, als auch die Infektionsassoziierte Mortalität trat vornehmlich in der Gruppe der Patienten mit einer CD4-Helferzellzahl von weniger als 200/ $\mu$ l auf. So traten zwanzig der 36 Todesfälle (56%), die durch eine Progression der Grunderkrankung und zehn der zwölf Todesfälle (83%), die durch eine Infektion verursacht worden waren, in der Gruppe mit ausgeprägter Immunsuppression und T-Helferzellen von weniger als 200/ $\mu$ l auf. Bei fünf der zwölf infektionsbedingten Todesfälle konnten sogar weniger als 100 CD4-Zellen/ $\mu$ l nachgewiesen werden.

## 4. Diskussion

In dieser multizentrischen Kohortenstudie für Patienten mit AIDS-assoziierten Lymphomen wurden innerhalb der ersten vier Jahre nach Rekrutierungsbeginn insgesamt 163 Patienten in 27 Zentren deutschlandweit eingeschlossen. 156 der 163 eingeschlossenen Patienten wurden ausgewertet, die restlichen sieben Patienten wurden lediglich in die Gesamtmortalität eingerechnet, aber nicht weitergehend analysiert.

In der bisher einzigen prospektiven Studie, einer Studie des AIDS Malignancy Consortium (AMC 010) wurden 143 Patienten mit einem CD20-positiven HIV-assoziierten Lymphom in zwei Gruppen randomisiert (32). Die eine Gruppe erhielt CHOP-21 und die andere R-CHOP-21. Das diskret bessere Therapieansprechen der Patienten im R-CHOP-21-Arm wurde dabei von einer höheren Inzidenz an letal verlaufenden Infektionen, die hauptsächlich bei Patienten mit CD4-Helferzellen unter 50/ $\mu$ l auftraten, begleitet. Zu erwähnen ist, dass sich einige Basischarakteristika der Patienten in der AMC 010-Studie von denen unserer Kohortenstudie unterschieden. In der AMC-010-Studie war die mediane CD4-Helferzellzahl niedriger (133 Zellen/ $\mu$ l gegenüber 205 Zellen/ $\mu$ l) und der Anteil der Patienten mit einer ausgeprägten Immunsuppression und T-Helferzellen unter 50/ $\mu$ l etwas höher (25% gegenüber 18%). Zudem hatte ein größerer Anteil an Patienten der AMC-010-Studie ein gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation höheres Erkrankungsstadium (Stadium III und IV, 79% gegenüber 60%) und nur 26% der Patienten waren bei Diagnosestellung ART-naiv im Gegensatz zu 55% in unserer Kohorte. Diese Unterschiede der Basisparameter sind bei der vergleichenden Bewertung der beiden Studien nicht zu vernachlässigen.

Im Kontrast zu der AMC-010-Studie haben einige allerdings nicht randomisierte Studien keine höhere Rate an letalen Infektionen unter verschiedenen Polychemotherapie-Protokollen in Kombination mit Rituximab gezeigt (11, 72). Eine erst kürzlich veröffentlichte randomisierte Studie mit dem EPOCH-Regime verglich die gleichzeitige Applikation von Rituximab innerhalb jedes Zyklus mit der anschließenden sequenziellen Gabe nach Abschluss der EPOCH-Zyklen

## Diskussion

und brachte höhere komplette Remissionsraten und keinerlei erhöhte Infektionsraten hervor. Hierbei waren die Ansprechraten in dem Arm, der Rituximab parallel zu jedem Zyklus vorsah, jedoch deutlich besser und lagen bei einer Rate von 71% (gegenüber 46%) an kompletten Remissionen und einem ähnlichen Zwei-Jahres-Gesamtüberleben von 70% respektive 67%. Als Schlussfolgerung gaben die Autoren an, dass R-EPOCH bei HIV-assoziierten NHL effektiv und gut tolerabel sei (69). Der Anteil der Patienten mit CD4-Helferzellen unter 100/ $\mu$ l war dabei mit 31% vergleichbar mit den Gegebenheiten unserer Kohorte (26%). Dennoch fehlt es an Vergleichen zwischen R-EPOCH und anderen Chemotherapieprotokollen bei HIV-assoziierten NHL, und die Datenmenge zum Einsatz von Rituximab bei Patienten mit schwergradigem Immundefekt ist sehr begrenzt.

### 4.1 Rituximab

Es gibt weitere retrospektive Kohortenstudien (7, 62, 67), die sich mit prognostischen Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben bei HIV-assoziierten NHL befassen. In diesen Studien sind jedoch nur wenige oder teilweise gar keine Informationen über den Immunphänotyp, die verabreichte Chemotherapie oder den Gebrauch von Rituximab bekannt. Um Limitationen in dieser Hinsicht zu begrenzen, haben wir nicht nur HIV-bezogene, sondern auch Lymphom-spezifische prognostische Faktoren (histologischer Subtyp, CD20-Expression, Knochenmarkinfiltration und weitere) neben der Applikation von Rituximab in die Auswertungen unserer Kohorte miteinbezogen.

Im Gegensatz zu der AMC-010-Studie konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass die Rituximab-Applikation einen substanziellen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben bietet. Dieser Effekt wurde sowohl in der Gesamtkohorte der HIV-assoziierten NHL als auch in der Subgruppe der CD20-positiven NHL nachgewiesen und blieb zusätzlich auch im Setting der ausgeprägten Immunsuppression evident.

Im Einklang mit anderen Studienergebnissen (11, 69, 71) konnte auch in unserer Kohorte kein erhöhtes Risiko für das Auftreten tödlich verlaufender

Infektionen nach einer Rituximab-haltigen Therapie festgestellt werden. Jedoch ist zu betonen, dass die Patienten, die an behandlungsassoziierten Infektionen verstarben, eine niedrigere CD4-Helferzellzahl hatten als die Gesamtkohorte. Wie in vorherigen Studien bereits beschrieben (12, 67) hatte das Ausmaß der Immundefizienz einen starken Einfluss auf das Überleben. In der multivariaten Analyse war ein CD4-Helferzellstatus von mehr als 100 Zellen/ $\mu$ l mit einem besseren Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben assoziiert. So traten neunzehn von 54 (35%) und sogar 37 von 54 (69%) Todesfällen von Patienten, die mit kurativem Ansatz behandelt wurden, in der Gruppe der Patienten auf, die jeweils weniger als 100 oder 200 Helferzellen/ $\mu$ l aufwiesen. Unsere Daten zeigen, dass die bisher weit verbreitete Zurückhaltung beim Einsatz von Rituximab bei HIV-positiven Patienten und die damit verbundene Furcht vor schweren Infektionen unbegründet sind und auch bei ausgeprägter Immunsuppression kein Grund besteht, betroffenen Patienten Rituximab vorzuenthalten. Allerdings sollten in jedem Falle entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zur engmaschigen Überwachung und Betreuung insbesondere der Patienten mit ausgeprägter Immunsuppression getroffen werden. Zudem sollte die Durchführung einer aggressiven Chemotherapie spezialisierten Zentren, die entsprechende Kenntnisse im Bereich des Infektionsmanagements vorweisen können, vorbehalten sein. Für den Nutzen einer prophylaktischen Antibiotikagabe im Anschluss an die durchgeführte Chemotherapie gibt es genauso wie zu möglichen Interaktionen zwischen Chemotherapie, antiretroviraler und antibiotischer Therapie bisher keine verlässlichen Daten. Es besteht großer Bedarf an prospektiven Studien, die sich sowohl diesen Themen als auch der intensivierten supportiven Therapie wie zum Beispiel dem Einsatz des Granulozyten-Wachstumshormons G-CSF widmen.

### **4.2 CD20-Status**

Ein weiterer bedeutender Faktor, der mit einem besseren Therapieansprechen und Gesamtüberleben sowie progressionsfreiem Überleben einherging, war die

CD20-Expression des Lymphoms. Wie auch in vorherigen Studien gezeigt werden konnte (29), hatten Patienten mit einem CD20-negativen NHL ein schlechteres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben als Patienten mit einem CD20-positiven NHL. Insgesamt ist somit zumindest in Frage zu stellen, ob der Nutzen von Rituximab daher tatsächlich vorliegt oder aber künstlich durch die ohnehin bessere Prognose der CD20-positiven Lymphome vorgetäuscht wird. Um eine Beeinflussung durch diesen mögliche Störgröße auszuschließen, wurden die Auswertungen zusätzlich und nur an der Gruppe der CD20-positiven HIV-assoziierten Lymphome durchgeführt. Hier konnten sämtliche positiven Effekte bestätigt werden, so dass der zusätzliche Nutzen des Rituximab als gesichert angesehen werden kann.

Bei CD20-negativen zumeist plasmoblastischen HIV-NHL drängen sich nun zwei vordringliche Probleme auf. Zum einen zeigen die vorhandenen Daten, dass CD20-negative Lymphome vor der Implementation des Rituximab per se schon eine schlechtere Prognose hatten, zum anderen besteht die therapeutische Option, Rituximab zu verwenden, bei dieser Entität nicht. Zusätzlich ist erwähnenswert, dass die mediane CD4-Helferzellzahl bei CD20-negativen Lymphomen zwar nicht signifikant aber dennoch deutlich niedriger war als bei Patienten, die diesen NHL-Oberflächenmarker aufwiesen. Die ausgeprägte Immunsuppression einerseits und die fehlende Option des Einsatzes von Rituximab andererseits haben einen negativen Einfluss auf die Prognose dieser Patienten, was eine mögliche Erklärung für das schlechtere Therapieansprechen dieser Patientengruppe darstellt. Dies alles macht deutlich, dass dringend bessere Therapiestrategien für diese Entität benötigt werden.

### **4.3 Burkitt-Lymphome**

Im Kontrast zu anderen Kohortenstudien (67) hatten in unserer Kohorte Patienten mit einem Burkitt-Lymphom ein besseres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben als Patienten mit einem diffus-großzelligem NHL. Dies mag vor allen Dingen an zwei Gründen liegen. Zum einen reflektiert es

den deutlich häufigeren Einsatz von intensiveren chemotherapeutischen Ansätzen wie dem GMALL-Protokoll in Deutschland. In unserer Kohorte liegt die Rate der kompletten Remission bei Burkitt-Lymphomen bei etwa 75%. Hierbei ist zu noch zu erwähnen, dass sogar nur 35 der 50 Patienten mit einem Burkitt-Lymphom nach dem GMALL-Protokoll und sieben dieser Patienten ohne Rituximab behandelt wurden. Nach der zusätzlichen flächendeckenden Einführung von Rituximab liegt die Rate an kompletten Remissionen unter Verwendung des GMALL-Protokolls in Spanien und Deutschland heutzutage bei etwa 80%, wohingegen andere Länder mit konventionellen Methoden nur Ansprechraten von etwas über 60% erreichen (67, 69). Zum anderen mag auch die Tatsache eine gewisse Rolle gespielt haben, dass der Anteil der Patienten, die CD20-positiv waren und dementsprechend Rituximab erhielten, bei der Gruppe der Burkitt-Lymphome deutlich höher war. So waren im Gegensatz zu 79% (73 von 93) der diffus-großzelligen NHL alle Burkitt-Lymphome CD20-positiv und der Anteil der Burkitt-Lymphome unter den CD20-positiven NHL lag bei 38% (49 von 128).

### **4.4 Antiretrovirale Therapie**

Die Mehrheit der Patienten (102 von 156, 65%) erhielt am Tag an dem bei ihnen ein hochmalignes HIV-assoziiertes B-Zell-Lymphom diagnostiziert wurde keine antiretrovirale Therapie und nur 24% der Patienten (38 von 156) hatten eine supprimierte HIV-Last. Etwa die Hälfte unserer Patienten hatte zum Zeitpunkt der NHL-Diagnose eine CD4-Helferzellzahl unter 200/ $\mu$ l und 27% eine CD4-Helferzellzahl unter 100/ $\mu$ l. Bei 102 der 156 Patienten (65%) stellte das NHL die erste AIDS-definierende Erkrankung gemäß CDC-Klassifikation dar. In etwa einem Viertel der Fälle (35 von 156) wurde die HIV-Infektion zeitgleich beziehungsweise in einem Zeitfenster von weniger als vier Wochen mit der Diagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms gestellt, so dass insgesamt ein relevanter Anteil unserer Patienten als sogenannte „late presenter“ angesehen werden müssen, die per se schlechtere Überlebenschancen haben (50). Neben dem Ausmaß des Immundefektes wurden in anderen Studien auch eine

verzögerte Initiierung der antiretroviralen Therapie und die Höhe der HIV-RNA im Plasma als Risikofaktoren in der Pathogenese eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms identifiziert (8, 80). Ebenso wurde das immunologische und virologische Ansprechen auf eine ART als zusätzlicher prognostischer Faktor nach Diagnose eines HIV-NHL beschrieben (30, 38). Dies ließ sich in unserer Kohorte im Gegensatz zu anderen Publikationen (7) nicht bestätigen, da keine signifikante Überlebensverlängerung nach Beginn einer antiretroviralen Therapie zu beobachten war. Es war lediglich ein leichter Trend zu einem längeren Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben in der Gesamtkohorte zu verzeichnen. Es bleibt abzuwarten, ob der rasche Beginn einer ART bei ART-naiven Patienten durch die zusätzliche Kontrolle der Immunsuppression, die zu der Entwicklung des NHL prädisponiert, tatsächlich zu einem signifikanten Überlebensvorteil dieser Patienten führt. In der Tat scheinen jedoch Patienten mit einer bereits bei Diagnosestellung supprimierten Viruslast insgesamt tendenziell schlechtere Überlebenschancen zu haben, da die Option der Immunrestitution durch eine ART-Einleitung fehlt. Verlässliche Daten hierzu fehlen jedoch genauso wie Daten dazu, ob und gegebenenfalls welche antiretrovirale Medikation hier einen besonderen Einfluss verzeichnen kann.

### **4.5 Bedeutung der pathologischen Befunde**

Als Hauptentitäten traten in knapp 60% (93 von 156) ein diffus-großzelliges NHL und in knapp einem Drittel (50 von 156) ein Burkitt-Lymphom auf. Die restlichen 8% der Fälle (13 von 156) konnten trotz teilweise durchgeführter referenzpathologischer Begutachtung nicht weiter klassifiziert werden. Zudem wurde in einigen Fällen die genaue Sub-Entität des NHL durch den Referenzpathologen revidiert beziehungsweise überhaupt erst beschrieben. Aufgrund der alterierten Immunantwort im Rahmen der HIV-Infektion sowohl im B-Zell- als auch im T-Zell-Bereich scheint sich das histologische Bild der HIV-NHL deutlich von dem Bild bei NHL im HIV-negativen Setting zu unterscheiden. Die nicht weiter klassifizierbaren NHL waren signifikant häufiger CD20-negativ,

## Diskussion

was dafür spricht, dass es sich hierbei häufig um sogenannte plasmablastische Non-Hodgkin-Lymphome handelt, welche mittlerweile durch fortgeschrittene Untersuchungsmethoden der im Rahmen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome kooperierenden pathologischen Institute deutlich besser diagnostizierbar sind. Da alle drei Hauptentitäten derzeit insbesondere mit deutlich unterschiedlichen Therapiestrategien und dementsprechend abhängiger Prognose behaftet sind, ist eine richtige histologische Einteilung für die Patienten lebensentscheidend. Dies und die weiterhin relativ hohe Anzahl an Fehldiagnosen und nicht weiter klassifizierbaren Non-Hodgkin-Lymphomen machen deutlich, dass eine lückenlose und systematische referenzpathologische Aufarbeitung der Präparate in Zukunft von entscheidender Bedeutung ist. Hierzu existieren bereits Bestrebungen, sämtliche HIV-assoziierten Lymphome im Rahmen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome pathologisch zentral beurteilen zu lassen. Die Ergebnisse sind derzeit noch ausstehend.

### **4.6 Limitationen**

Wie jede andere nicht-randomisierte Studie unterliegt auch diese Kohortenstudie gewissen Limitationen. Hier sind insbesondere die unterschiedlichen Basischarakteristika zu erwähnen, die durch das unkontrollierte, nicht randomisierte Design der Studie zustande kommen. Die mediane CD4-Helferzellzahl war in der Gruppe, die Rituximab erhielt, höher, so dass hier eine Störgröße besteht, die möglicherweise auch die Entscheidung des behandelnden Arztes im Bezug auf die Gabe von Rituximab beeinflusste. Zusätzlich war der Anteil der ART-naiven Patienten in der Rituximab-Gruppe etwas höher. In gewissem Maße besteht im gegenteiligen Sinne auch ein Selektionsbias durch die teilnehmenden Zentren. Bei den Zentren, die die meisten Patienten rekrutierten, handelt es sich um spezialisierte Institute oder Unikliniken, die tendenziell auch eher komplizierte Fälle behandeln, wohingegen einfache, unkomplizierte Fälle oftmals auch in anderen kleineren Praxen therapiert werden. In einigen Fällen wurden die Patienten in einer

## Diskussion

kleinen Einrichtung anbehandelt und anschließend beim Auftreten von Komplikationen oder eines Progresses an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen und erst dann in unsere Kohortenstudie aufgenommen. Es ist also davon auszugehen, dass die Patientenpopulation unserer Kohorte zu Beginn der Erkrankung tendenziell etwas kränker und komplizierter erkrankt war, als es dem üblichen Durchschnitt entspricht. Diesem Selektionsbias kann man mit einer Kohortenstudie kaum entkommen. Es wurde aber versucht, sämtliche Patienten aller Zentren zu dokumentieren, um nicht nur die komplexen Fälle zu selektionieren, die aufgrund eines Wunsches nach einer Therapieempfehlung zugewiesen wurden. Einen möglichen limitierenden Faktor stellt zudem die Tatsache dar, dass CD20-positive HIV-NHL per se eine bessere Prognose haben. Anhand der Analysen, die in unserer Kohorte auch gesondert in der Gruppe der CD20-positiven NHL durchgeführt wurden, kann dieser Faktor jedoch nicht als ausschließlich ursächlich für die Prognoseverbesserung angesehen werden.

## 5. Zusammenfassung

HIV-assoziierte Non-Hodgkin-Lymphome tragen signifikant zur Mortalität bei HIV-infizierten Patienten bei. Die optimale chemotherapeutische Behandlung und der Einsatz des CD20-Antikörpers Rituximab werden in der Fachliteratur kontrovers diskutiert. Das Ziel dieser multizentrischen Kohortenstudie war, das Überleben von Patienten, die an einem HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt sind, im Hinblick auf klinische Charakteristika, histopathologische Merkmale und den Einsatz von Rituximab auszuwerten. Insgesamt wurden im Zeitraum vom 1. Januar 2005 bis zum 31. Dezember 2008 in insgesamt 24 deutschen Zentren 163 Patienten mit der Erstdiagnose eines HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms in unsere Studie eingeschlossen und im halbjährlichen Abstand dokumentiert. Obwohl nur weitere, größere und randomisierte klinische Studien in der Lage sind, die Effektivität und die Sicherheit des Einsatzes von Rituximab im HIV-Setting zu evaluieren, geben unsere Daten einen starken Hinweis für den positiven Nutzen von Rituximab bei Patienten mit HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphomen. Patienten mit einem CD20-positiven NHL hatten sowohl im Bezug auf das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Überleben einen deutlichen Vorteil gegenüber CD20-negativen HIV-NHL. Bei den CD20-positiven Fällen war der Einsatz von Rituximab mit einem längeren Gesamt- und progressionsfreien Überleben assoziiert. Dieser Effekt konnte auch bei Patienten mit ausgeprägter Immunsuppression und CD4-Helferzellen unter  $100/\mu\text{l}$  zum Zeitpunkt der HIV-NHL-Diagnose beobachtet werden. Die Applikation von Rituximab war auch bei ausgeprägter Immunsuppression als vorteilhaft anzusehen und nicht mit einer Häufung tödlich verlaufender Infektionen einhergehend. Insgesamt wurden zwölf Todesfälle als Polychemotherapie-assoziiert gewertet, die aber nicht in besonderem Zusammenhang mit einer bestimmten Therapie oder dem Einsatz von Rituximab standen. Die dennoch in unserer Studie dokumentierte hohe Mortalität macht deutlich, dass weiterhin großer Bedarf an der Optimierung der therapeutischen Ansätze besteht. Unsere Daten stehen in Übereinstimmung mit

## Zusammenfassung

den Ergebnissen anderer Kohortenstudien, was demonstriert, dass die Mortalität der HIV-assoziierten Lymphome trotz einer suppressiven ART und des zunehmenden Einsatzes von Standard-Chemotherapieprotokollen weiterhin hoch bleibt.

Die Komplexität und Heterogenität der Fälle unterstreicht zudem die enorme Bedeutung einer systematischen Aufarbeitung und Beurteilung in Kohorten- und prospektiven Studien. Zudem ist die richtige histologische Einteilung der HIV-NHL für die Patienten therapie- und somit lebensentscheidend, was die Bedeutung einer systematischen Aufarbeitung im Rahmen referenzpathologischer Panels unterstreicht. Auffallend sind zudem die unterschiedlichen Ansprechraten der einzelnen Entitäten. Hier zeigen sich insbesondere Patienten mit einem CD20-negativen plasmoblastischen NHL mit einer schlechten Überlebensprognose. Patienten mit einem diffus-großzelligen NHL sprechen nur geringfügig besser auf die verabreichte Therapie an, wohingegen bei Patienten mit einem Burkitt-Lymphom etwa gleiche Ansprechraten wie bei HIV-negativen Patienten erzielt werden können. Eine erhöhte Rate an schwerwiegenden Infektionen konnte in dieser Kohortenstudie nicht beobachtet werden, jedoch sollte weiterhin ein besonderes Augenmerk auf ein praktikables und gleichzeitig sicheres Infektionsmanagement gelegt werden. All diese Studienergebnisse verdeutlichen, dass sowohl strukturell als auch inhaltlich weiterhin ein wesentlicher Optimierungsbedarf besteht und dringend weitere insbesondere prospektive Studien zum besseren Verständnis und Aufarbeitung dieser äußerst komplexen Erkrankung notwendig sind.

## 6. Literaturverzeichnis

1. 1993. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. The New England journal of medicine **329**:987-994.
2. **Antinori, A., A. Cingolani, L. Alba, A. Ammassari, D. Serraino, B. C. Ciancio, F. Palmieri, A. De Luca, L. M. Larocca, L. Ruco, G. Ippolito, and R. Cauda.** 2001. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. AIDS **15**:1483-1491.
3. **Balsalobre, P., J. L. Diez-Martin, A. Re, M. Michieli, J. M. Ribera, C. Canals, A. Rosselet, E. Conde, R. Varela, K. Cwynarski, I. Gabriel, P. Genet, G. Guillermin, B. Allione, A. Ferrant, P. Biron, I. Espigado, D. Serrano, and A. Sureda.** 2009. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **27**:2192-2198.
4. **Bayraktar, S., U. D. Bayraktar, J. C. Ramos, A. Stefanovic, and I. S. Lossos.** 2011. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. Journal of neuro-oncology **101**:257-265.
5. **Bessell, E. M., F. Graus, A. Lopez-Guillermo, S. A. Lewis, S. Villa, E. Verger, and J. Petit.** 2004. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: long-term survival and prognostic factors. International journal of radiation oncology, biology, physics **59**:501-508.
6. **Besson, C., A. Goubar, J. Gabarre, W. Rozenbaum, G. Pialoux, F. P. Chatelet, C. Katlama, F. Charlotte, B. Dupont, N. Brousse, M. Huerre, J. Mikol, P. Camparo, K. Mokhtari, M. Tulliez, D. Salmon-Ceron, F. Boue, D. Costagliola, and M. Raphael.** 2001. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. Blood **98**:2339-2344.

7. **Bohlius, J., K. Schmidlin, D. Costagliola, G. Fatkenheuer, M. May, A. M. Caro Murillo, A. Mocroft, F. Bonnet, G. Clifford, G. Touloumi, J. M. Miro, G. Chene, J. Lundgren, and M. Egger.** 2009. Prognosis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* **23**:2029-2037.
8. **Bonnet, F., E. Balestre, R. Thiebaut, P. Morlat, J. L. Pellegrin, D. Neau, and F. Dabis.** 2006. Factors associated with the occurrence of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: Aquitaine Cohort, France. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **42**:411-417.
9. **Bonnet, F., C. Burty, C. Lewden, D. Costagliola, T. May, V. Bouteloup, E. Rosenthal, E. Jouglu, P. Cacoub, D. Salmon, G. Chene, and P. Morlat.** 2009. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalite 2005 Survey. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **48**:633-639.
10. **Bonnet, F., C. Lewden, T. May, L. Heripret, E. Jouglu, S. Bevilacqua, D. Costagliola, D. Salmon, G. Chene, and P. Morlat.** 2004. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* **101**:317-324.
11. **Boue, F., J. Gabarre, C. Gisselbrecht, J. Reynes, A. Cheret, F. Bonnet, E. Billaud, M. Raphael, R. Lancar, and D. Costagliola.** 2006. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **24**:4123-4128.
12. **Bower, M., B. Gazzard, S. Mandalia, T. Newsom-Davis, C. Thirlwell, T. Dhillon, A. M. Young, T. Powles, A. Gaya, M. Nelson, and J. Stebbing.** 2005. A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of internal medicine* **143**:265-273.

13. **Casasnovas, O.** 2010. [Diagnostic imaging of lymphomas]. *La Revue du praticien* **60**:53-58.
14. **Cheson, B. D., S. J. Horning, B. Coiffier, M. A. Shipp, R. I. Fisher, J. M. Connors, T. A. Lister, J. Vose, A. Grillo-Lopez, A. Hagenbeek, F. Cabanillas, D. Klippensten, W. Hiddemann, R. Castellino, N. L. Harris, J. O. Armitage, W. Carter, R. Hoppe, and G. P. Canellos.** 1999. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **17**:1244.
15. **Cheson, B. D., B. Pfistner, M. E. Juweid, R. D. Gascoyne, L. Specht, S. J. Horning, B. Coiffier, R. I. Fisher, A. Hagenbeek, E. Zucca, S. T. Rosen, S. Stroobants, T. A. Lister, R. T. Hoppe, M. Dreyling, K. Tobinai, J. M. Vose, J. M. Connors, M. Federico, and V. Diehl.** 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **25**:579-586.
16. **Conill, C., E. Verger, M. Salamero, and P. de Azpiazu.** 1992. [Reliability and validity of the Karnofsky index]. *Medicina clinica* **99**:718.
17. **Davidson, M., Y. I. Min, J. T. Holbrook, M. Van Natta, T. C. Quinn, R. L. Murphy, W. Welch, D. A. Jabs, and C. L. Meinert.** 2002. Influence of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) on human immunodeficiency virus type 1 RNA in patients with cytomegalovirus retinitis. *The Journal of infectious diseases* **186**:1013-1018.
18. **Diez-Martin, J. L., P. Balsalobre, A. Re, M. Michieli, J. M. Ribera, C. Canals, E. Conde, A. Rosselet, I. Gabriel, R. Varela, B. Allione, K. Cwynarski, P. Genet, I. Espigado, P. Biron, N. Schmitz, A. E. Hunter, A. Ferrant, G. Guillermin, M. Hentrich, M. Jurado, P. Fernandez, D. Serrano, G. Rossi, and A. Sureda.** 2009. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* **113**:6011-6014.

19. **Dunleavy, K., R. F. Little, S. Pittaluga, N. Grant, A. S. Wayne, J. A. Carrasquillo, S. M. Steinberg, R. Yarchoan, E. S. Jaffe, and W. H. Wilson.** 2010. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* **115**:3017-3024.
20. **Dunleavy, K., W. H. Wilson, and L. D. Kaplan.** 2006. The case for rituximab in AIDS-related lymphoma. *Blood* **107**:3014-3015.
21. **Fine, H. A., and R. J. Mayer.** 1993. Primary central nervous system lymphoma. *Annals of internal medicine* **119**:1093-1104.
22. **Franklin, H. R., G. P. Simonetti, A. C. Dubbelman, W. W. ten Bokkel Huinink, B. G. Taal, G. Wigbout, I. A. Mandjes, O. B. Dalesio, and N. K. Aaronson.** 1994. Toxicity grading systems. A comparison between the WHO scoring system and the Common Toxicity Criteria when used for nausea and vomiting. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* **5**:113-117.
23. **Gabarre, J., A. G. Marcelin, N. Azar, S. Choquet, V. Levy, Y. Levy, R. Tubiana, F. Charlotte, F. Norol, V. Calvez, M. Spina, J. P. Vernant, B. Autran, and V. Leblond.** 2004. High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for human immunodeficiency virus (HIV)-related lymphoma: results and impact on HIV disease. *Haematologica* **89**:1100-1108.
24. **Ganten, M. K.** 2012. [Response criteria for malignant lymphoma]. *Der Radiologe* **52**:330-337.
25. **Gordon, L. I., J. Andersen, J. Colgan, J. Glick, G. D. Resnick, M. O'Connell, and P. A. Cassileth.** 1995. Advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. Analysis of prognostic factors by the international index and by lactic dehydrogenase in an intergroup study. *Cancer* **75**:865-873.
26. **Hensel, M., A. Goetzenich, T. Lutz, A. Stoehr, A. Moll, J. Rockstroh, N. Hanhoff, H. Jager, and F. Mosthaf.** 2011. HIV and cancer in Germany. *Deutsches Arzteblatt international* **108**:117-122.
27. **Hoelzer, D., W. D. Ludwig, E. Thiel, W. Gassmann, H. Loffler, C. Fonatsch, H. Rieder, G. Heil, B. Heinze, R. Arnold, D. Hossfeld, T.**

- Buchner, P. Koch, M. Freund, W. Hiddemann, G. Maschmeyer, A. Heyll, C. Aul, T. Faak, R. Kuse, T. H. Ittel, M. Gramatzki, H. Diedrich, K. Kolbe, H. G. Fuhr, K. Fischer, C. Schadeck-Gressel, A. Weiss, I. Strohscheer, B. Metzner, U. Fabry, N. Gokbuget, B. Volkers, D. Messerer, and K. Uberla.** 1996. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **87**:495-508.
28. **Hoffmann, C., S. Tabrizian, E. Wolf, C. Eggers, A. Stoehr, A. Plettenberg, T. Buhk, H. J. Stellbrink, H. A. Horst, H. Jager, and T. Rosenkranz.** 2001. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* **15**:2119-2127.
29. **Hoffmann, C., M. Tiemann, C. Schrader, D. Janssen, E. Wolf, M. Vierbuchen, R. Parwaresch, K. Ernestus, A. Plettenberg, A. Stoehr, G. Fatkenheuer, C. Wyen, M. Oette, and H. A. Horst.** 2005. AIDS-related B-cell lymphoma (ARL): correlation of prognosis with differentiation profiles assessed by immunophenotyping. *Blood* **106**:1762-1769.
30. **Hoffmann, C., E. Wolf, G. Fatkenheuer, T. Buhk, A. Stoehr, A. Plettenberg, H. J. Stellbrink, H. Jaeger, U. Siebert, and H. A. Horst.** 2003. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* **17**:1521-1529.
31. **Kaplan, L. D.** 1997. HIV-associated lymphoma. *AIDS clinical review*:349-373.
32. **Kaplan, L. D., J. Y. Lee, R. F. Ambinder, J. A. Sparano, E. Cesarman, A. Chadburn, A. M. Levine, and D. T. Scadden.** 2005. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* **106**:1538-1543.
33. **Kirk, O., C. Pedersen, A. Cozzi-Lepri, F. Antunes, V. Miller, J. M. Gatell, C. Katlama, A. Lazzarin, P. Skinhoj, and S. E. Barton.** 2001.

- Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* **98**:3406-3412.
34. **Krishnan, A.** 2009. Stem cell transplantation in HIV-infected patients. *Current opinion in HIV and AIDS* **4**:11-15.
35. **Krishnan, A., A. Molina, J. Zaia, A. Nademanee, N. Kogut, J. Rosenthal, D. Woo, and S. J. Forman.** 2001. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma. *Blood* **98**:3857-3859.
36. **Krishnan, A., A. Molina, J. Zaia, D. Smith, D. Vasquez, N. Kogut, P. M. Falk, J. Rosenthal, J. Alvarnas, and S. J. Forman.** 2005. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood* **105**:874-878.
37. **Kuritzkes, D. R., D. Parenti, D. J. Ward, A. Rachlis, R. J. Wong, K. P. Mallon, W. J. Rich, and M. A. Jacobson.** 1998. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. G-CSF 930101 Study Group. *AIDS* **12**:65-74.
38. **Lascaux, A. S., F. Hemery, C. Goujard, P. Lesprit, J. F. Delfraissy, A. Sobel, E. Lepage, and Y. Levy.** 2005. Beneficial effect of highly active antiretroviral therapy on the prognosis of AIDS-related systemic non-Hodgkin lymphomas. *AIDS research and human retroviruses* **21**:214-220.
39. **Levine, A. M.** 2000. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: clinical aspects. *Seminars in oncology* **27**:442-453.
40. **Levine, A. M.** 2009. Stem cell transplantation in AIDS-lymphoma. *Blood* **114**:1284-1285.
41. **Levine, A. M., L. Seneviratne, B. M. Espina, A. R. Wohl, A. Tulpule, B. N. Nathwani, and P. S. Gill.** 2000. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* **96**:4084-4090.
42. **Lewden, C., T. May, E. Rosenthal, C. Burty, F. Bonnet, D. Costagliola, E. Jouglu, C. Semaille, P. Morlat, D. Salmon, P. Cacoub, and G. Chene.** 2008. Changes in causes of death among adults infected

- by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* **48**:590-598.
43. **Lewden, C., D. Salmon, P. Morlat, S. Bevilacqua, E. Jouglu, F. Bonnet, L. Heripret, D. Costagliola, T. May, and G. Chene.** 2005. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *International journal of epidemiology* **34**:121-130.
44. **Lim, S. T., and A. M. Levine.** 2005. Recent advances in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related lymphoma. *CA: a cancer journal for clinicians* **55**:229-241; 260-221, 264.
45. **Little, R. F., S. Pittaluga, N. Grant, S. M. Steinberg, M. F. Kavlick, H. Mitsuya, G. Franchini, M. Gutierrez, M. Raffeld, E. S. Jaffe, G. Shearer, R. Yarchoan, and W. H. Wilson.** 2003. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* **101**:4653-4659.
46. **Matthews, G. V., M. Bower, S. Mandalia, T. Powles, M. R. Nelson, and B. G. Gazzard.** 2000. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* **96**:2730-2734.
47. **Mocroft, A., C. Katlama, A. M. Johnson, C. Pradier, F. Antunes, F. Mulcahy, A. Chiesi, A. N. Phillips, O. Kirk, and J. D. Lundgren.** 2000. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* **356**:291-296.
48. **Mosthaf, F. A., N. J. Hanhoff, A. Goetzenich, E. Wolf, and H. Knechten.** 2006. [High incidence of non-AIDS-defined cancers among HIV-infected patients in Germany. A 3-year nationwide review]. *Dtsch Med Wochenschr* **131**:1849-1852.
49. **Mounier, N., J. Briere, C. Gisselbrecht, J. F. Emile, P. Lederlin, C. Sebban, F. Berger, A. Bosly, P. Morel, H. Tilly, R. Bouabdallah, F. Reyes, P. Gaulard, and B. Coiffier.** 2003. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2--associated resistance to chemotherapy in

- elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* **101**:4279-4284.
50. **Mussini, C., C. Manzardo, M. Johnson, A. Monforte, C. Uberti-Foppa, A. Antinori, M. J. Gill, L. Sighinolfi, V. Borghi, A. Lazzarin, J. M. Miro, and C. Sabin.** 2008. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS* **22**:2461-2469.
51. **Navarro, J. T., J. M. Ribera, A. Oriol, J. Romeu, G. Sirera, J. L. Mate, M. Batlle, B. Xicoy, J. Grau, F. Milla, and E. Feliu.** 2002. Favorable impact of virological response to highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-related lymphoma. *Leukemia & lymphoma* **43**:1837-1842.
52. **Navarro, J. T., F. Vall-Llovera, J. L. Mate, M. Morgades, E. Feliu, and J. M. Ribera.** 2008. Decrease in the frequency of meningeal involvement in AIDS-related systemic lymphoma in patients receiving HAART. *Haematologica* **93**:149-150.
53. **Newell, M. E., J. F. Hoy, S. G. Cooper, B. DeGraaff, A. E. Grulich, M. Bryant, J. L. Millar, B. J. Brew, and D. I. Quinn.** 2004. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. *Cancer* **100**:2627-2636.
54. **Oriol, A., J. M. Ribera, J. Bergua, E. Gimenez Mesa, C. Grande, J. Esteve, S. Brunet, M. J. Moreno, L. Escoda, J. M. Hernandez-Rivas, and D. Hoelzer.** 2008. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer* **113**:117-125.
55. **Pfreundschuh, M., L. Trumper, M. Kloess, R. Schmits, A. C. Feller, C. Rube, C. Rudolph, M. Reiser, D. K. Hossfeld, H. Eimermacher, D. Hasenclever, N. Schmitz, and M. Loeffler.** 2004. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* **104**:634-641.

56. **Powles, T., N. Imami, M. Nelson, B. G. Gazzard, and M. Bower.** 2002. Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. *AIDS* **16**:531-536.
57. **Re, A., M. Michieli, S. Casari, B. Allione, C. Cattaneo, M. Rupolo, M. Spina, R. Manuele, E. Vaccher, M. Mazzucato, L. Abbruzzese, P. Ferremi, G. Carosi, U. Tirelli, and G. Rossi.** 2009. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood* **114**:1306-1313.
58. **Ribera, J. M., O. Garcia, C. Grande, J. Esteve, A. Oriol, J. Bergua, J. Gonzalez-Campos, F. Vall-Llovera, M. Tormo, J. M. Hernandez-Rivas, D. Garcia, S. Brunet, N. Alonso, P. Barba, P. Miralles, A. Llorente, P. Montesinos, M. J. Moreno, J. A. Hernandez-Rivas, and T. Bernal.** 2013. Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of human immunodeficiency virus infection status: final results of a phase 2 study (Burkimab). *Cancer* **119**:1660-1668.
59. **Ribera, J. M., M. Morgades, E. Gonzalez-Barca, P. Miralles, A. Lopez-Guillermo, S. Gardella, A. Lopez, E. Abella, M. Garcia, J. T. Navarro, and E. Feliu.** 2012. Long-term follow-up of patients with HIV-related diffuse large B-cell lymphomas treated in a phase II study with rituximab and CHOP. *British journal of haematology* **157**:637-639.
60. **Ribera, J. M., A. Oriol, M. Morgades, E. Gonzalez-Barca, P. Miralles, A. Lopez-Guillermo, S. Gardella, A. Lopez, E. Abella, and M. Garcia.** 2008. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *British journal of haematology* **140**:411-419.
61. **Rigolet, A., P. Bossi, E. Caumes, R. Agher, V. Zeller, C. Katlama, and F. Bricaire.** 2001. [Epidemiological features and incidence trends of

- primary cerebral lymphomas observed in 80 HIV-infected patients from 1983 to 1999]. *Pathologie-biologie* **49**:572-575.
62. **Robotin, M. C., M. G. Law, S. Milliken, D. Goldstein, R. J. Garsia, G. M. Dolan, J. M. Kaldor, and A. E. Grulich.** 2004. Clinical features and predictors of survival of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in a population-based case series in Sydney, Australia. *HIV medicine* **5**:377-384.
63. **Schlaifer, D., S. Krajewski, F. Rigal-Huguet, G. Laurent, J. Pris, G. Delsol, J. C. Reed, and P. Brousset.** 1996. Bcl-x gene expression in Hodgkin's disease. *Leukemia & lymphoma* **23**:143-146.
64. **Shah, G. D., and L. M. DeAngelis.** 2005. Treatment of primary central nervous system lymphoma. *Hematology/oncology clinics of North America* **19**:611-627, v.
65. **Shah, G. D., J. Yahalom, D. D. Correa, R. K. Lai, J. J. Raizer, D. Schiff, R. LaRocca, B. Grant, L. M. DeAngelis, and L. E. Abrey.** 2007. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **25**:4730-4735.
66. **Shimizu, T., and N. Saijo.** 2003. [Common toxicity criteria: version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment]. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine* **61**:937-942.
67. **Simcock, M., M. Blasko, U. Karrer, B. Bertisch, M. Pless, L. Blumer, S. Vora, J. O. Robinson, E. Bernasconi, B. Terziroli, S. Moirandat-Rytz, H. Furrer, B. Hirschel, P. Vernazza, P. Sendi, M. Rickenbach, H. C. Bucher, M. Battegay, and M. T. Koller.** 2007. Treatment and prognosis of AIDS-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: findings from the Swiss HIV Cohort Study. *Antiviral therapy* **12**:931-939.

68. **Skiest, D. J., and C. Crosby.** 2003. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma. *AIDS* **17**:1787-1793.
69. **Sparano, J. A., J. Y. Lee, L. D. Kaplan, A. M. Levine, J. C. Ramos, R. F. Ambinder, W. Wachsman, D. Aboulafia, A. Noy, D. H. Henry, J. Von Roenn, B. J. Dezube, S. C. Remick, M. H. Shah, L. Leichman, L. Ratner, E. Cesarman, A. Chadburn, and R. Mitsuyasu.** 2010. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* **115**:3008-3016.
70. **Sparano, J. A., S. Lee, M. G. Chen, T. Nazeer, A. Einzig, R. F. Ambinder, D. H. Henry, J. Manalo, T. Li, and J. H. Von Roenn.** 2004. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **22**:1491-1500.
71. **Spina, M., A. Carbone, E. Vaccher, A. Gloghini, R. Talamini, R. Cinelli, F. Martellotta, and U. Tirelli.** 2004. Outcome in patients with non-hodgkin lymphoma and with or without human immunodeficiency virus infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **38**:142-144.
72. **Spina, M., U. Jaeger, J. A. Sparano, R. Talamini, C. Simonelli, M. Michieli, G. Rossi, E. Nigra, M. Berretta, C. Cattaneo, A. C. Rieger, E. Vaccher, and U. Tirelli.** 2005. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood* **105**:1891-1897.
73. **Spina, M., and U. Tirelli.** 2005. Rituximab for HIV-associated lymphoma: weighing the benefits and risks. *Current opinion in oncology* **17**:462-465.
74. **Tirelli, U., M. Spina, U. Jaeger, E. Nigra, P. L. Blanc, A. M. Liberati, A. Benci, and J. A. Sparano.** 2002. Infusional CDE with rituximab for the

- treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results of a phase I/II study. Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer **159**:149-153.
75. **Toffoli, G., G. Corona, G. Cattarossi, M. Boiocchi, G. Di Gennaro, U. Tirelli, and E. Vaccher.** 2004. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* **15**:1805-1809.
76. **Trotti, A., R. Byhardt, J. Stetz, C. Gwede, B. Corn, K. Fu, L. Gunderson, B. McCormick, M. Morrisintegral, T. Rich, W. Shipley, and W. Curran.** 2000. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **47**:13-47.
77. **Weiss, R., P. Mitrou, K. Arasteh, D. Schuermann, M. Hentrich, U. Duehrsen, H. Sudeck, I. G. Schmidt-Wolf, I. Anagnostopoulos, and D. Huhn.** 2006. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival--results of the German Multicenter Trial. *Cancer* **106**:1560-1568.
78. **Wilson, W. H., M. Gutierrez, P. O'Connor, S. Frankel, E. Jaffe, B. A. Chabner, and M. L. Grossbard.** 2002. The role of rituximab and chemotherapy in aggressive B-cell lymphoma: a preliminary report of dose-adjusted EPOCH-R. *Seminars in oncology* **29**:41-47.
79. **Zaunders, J. J., L. Moutouh-de Parseval, S. Kitada, J. C. Reed, S. Rought, D. Genini, L. Leoni, A. Kelleher, D. A. Cooper, D. E. Smith, P. Grey, J. Estaquier, S. Little, D. D. Richman, and J. Corbeil.** 2003. Polyclonal proliferation and apoptosis of CCR5+ T lymphocytes during primary human immunodeficiency virus type 1 infection: regulation by

## Literaturverzeichnis

- interleukin (IL)-2, IL-15, and Bcl-2. *The Journal of infectious diseases* **187**:1735-1747.
80. **Zoufaly, A., H. J. Stellbrink, M. A. Heiden, C. Kollan, C. Hoffmann, J. van Lunzen, and O. Hamouda.** 2009. Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. *The Journal of infectious diseases* **200**:79-87.

## 7. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Während der vorgelegten Dissertation entstandene Publikation:

**Wyen, C., B. Jensen, M. Hentrich, J. Siehl, M. Sabranski, S. Esser, D. Gillor, M. Muller, J. Van Lunzen, T. Wolf, J. R. Bogner, J. C. Wasmuth, H. Christ, G. Fatkenheuer, and C. Hoffmann.** 2012. Treatment of AIDS-related lymphomas: rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. *AIDS* **26**:457-464.

## 8. Anhang

### 8.1 CHOP-14- und CHOP-21-Protokoll

6 Zyklen zu jeweils 3 Wochen, Wiederholung an Tag 22

Cyclophosphamid	Endoxan®	750 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1
Doxorubicin	z.B. Doxo-Cell®	50 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1®
Vincristin	Vincristin®	1,4 mg/m <sup>2</sup> (max. 2mg) i.v. an Tag 1
Prednisolon	Decortin H®	100 mg p.o. an Tag 1-5
Mesna	Uromitexan®	150 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Stunde 0,4 und 8 bezogen auf Cyclophosphamid

**Tabelle 8.1.1:** CHOP-21-Protokoll

6 Zyklen zu jeweils 2 Wochen, Wiederholung an Tag 15

Cyclophosphamid	Endoxan®	750 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1
Doxorubicin	z.B. Doxo-Cell®	50 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1®
Vincristin	Vincristin®	1,4 mg/m <sup>2</sup> (max. 2mg) i.v. an Tag 1
Prednisolon	Decortin H®	100 mg p.o. an Tag 1-5
Mesna	Uromitexan®	150 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Stunde 0,4 und 8 bezogen auf Cyclophosphamid
G-CSF	z.B. Neupogen®	30-480 µg s.c. an Tag 4-13

**Tabelle 8.1.2:** CHOP-14-Protokoll

### 8.2 Stadieneinteilung gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation

Die Ann-Arbor-Klassifikation ist nach einer Stadt in Michigan (USA) benannt, in der sie von einem internationalen Expertenkomitee 1971 entwickelt wurde. Sie wird verwendet, um den Ausbreitungsgrad bösartiger Erkrankungen des lymphatischen Systems zu klassifizieren. Erfasst werden Stadium, Allgemeinsymptome und extralymphatischer Befall. Unterschieden werden vier

Hauptstadien, die mit den römischen Zahlen I bis IV gekennzeichnet und von weiteren Buchstaben ergänzt werden, die die Diagnose noch genauer wiedergeben sollen. Tabelle 8.2 beschreibt die Einteilung im Detail.

Stadium	Befallsmuster der Lymphknoten
I	Befall von nur einer Lymphknotenregion
II	Befall von zwei Lymphknotenregionen auf nur einer Seite des Zwerchfells (oberhalb <i>oder</i> unterhalb)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen oberhalb <i>und</i> unterhalb des Zwerchfells
IV	Diffuser Befall von Lymphknotenregionen und extralymphatischen Geweben
E	Befall von extralymphatischen Geweben
S	Milzbefall
X	Bulky disease
A	Keine Allgemeinsymptome
B	B-Symptome (Fieber über 38°C, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) liegen vor

**Tabelle 8.2:** Ann-Arbor-Klassifikation

### 8.3 Karnofsky-Index und ECOG-Performance-Status

Der Karnofsky-Index wurde 1949 von David A. Karnofsky entwickelt und wird verwendet, um eine annäherungsweise und standardisierte Aussage zur Lebensqualität und zum Ausgangszustandes des Patienten zu treffen (16). Er wird nur bei Patienten mit malignen Tumorerkrankungen angewendet und beschreibt eine symptomorientierte Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung des Patienten. Die Bewertungsskala reicht von 100% mit Abstufungen von jeweils 10% bis zu 0%. Eine ähnliche und hierzu in etwa parallel verlaufende Bewertung kann mit Hilfe des ECOG-Performance-Status getroffen werden. Der Zweck dieser Bewertung ist ebenfalls eine Beurteilung der täglichen Lebenssituation des Patienten, um eine geeignete Risikoeinschätzung zu treffen und eine dementsprechend

angemessene Therapie zu wählen. Tabelle 8.3 listet beide Indizes im Vergleich auf.

Karnofsky-Index (%)	ECOG	Beschreibung
100	0	Keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen
90	0	Zu normaler Aktivität fähig, kaum oder geringe Symptome
80	1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70	1	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60	2	Einige Hilfestellungen nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50	2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40	3	Behindert, qualifizierte Hilfe notwendig
30	3	Schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich
20	4	Schwerkrank, intensive medizinische Überwachung erforderlich
10	4	Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0	5	Tod

**Tabelle 8.3:** Karnofsky-Index und ECOG-Performance-Status

## 8.4 International Prognostic Index

Der International Prognostic Index (IPI) ist ein international anerkanntes Instrument zur Beurteilung der Überlebensprognose von Patienten, die an einem aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt sind (25). Er wurde 1993 an einer HIV-negativen Patientenpopulation entwickelt (1). Alter über 60 Jahre, eine fortgeschrittene Erkrankung im Stadium III oder IV nach der Ann-Arbor-Klassifikation, eine erhöhte Laktat-Dehydrogenase im Serum, ein ECOG-Performance-Status von 2 oder höher und mehr als eine extranodale Lymphom-Manifestation wurden als Risikofaktoren identifiziert. Für jeden

## Anhang

zutreffenden Risikofaktor wird jeweils ein Punkt vergeben und je nach Gesamtzahl der Punkte erfolgt die Zuweisung in einer der in Tabelle 8.4.1 aufgelisteten Gruppen. Ein vereinfachter altersadaptierter IPI (aaIPI, Tabelle 8.4.2) kann benutzt werden, indem man Patienten von vorne herein bestimmten Altersgruppen zuteilt. Hierbei entfällt nicht nur die Punktezuweisung durch das Alter sondern auch durch die Anzahl der extranodalen Manifestationen, so dass insgesamt anstatt fünf nur drei Punkte in die Bewertung des age-adjusted IPI einfließen. Zu betonen ist allerdings, dass diese Indizes vor der Einführung von Rituximab entwickelt wurden und der Effekt auf den prognostischen Vorhersagewert bis dato noch nicht in Zusammenhang mit Rituximab untersucht worden ist.

Punkte	Gruppeneinteilung
0-1	Low risk
2	Low-Intermediate risk
3	High-intermediate risk
4-5	High risk

**Tabelle 8.4.1:** International Prognostic Index

Punkte	Gruppeneinteilung
0	Low risk
1	Low-intermediate risk
2	High-intermediate risk
3	High risk

**Tabelle 8.4.2:** Age-adjusted IPI

## 8.5 Patienteninformation und Einverständniserklärung

Klinische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland e.V. (KAAD)

Das Kompetenznetz der Medizin HIV/AIDS

Deutsche Arbeitsgemeinschaft Niedergelassener Ärzte in der HIV-Versorgung  
(DAGNÄ)

Protokollversion vom 16.11.05

Patientenname, Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Das Aufklärungsgespräch erfolgte am: \_\_\_\_\_ durch: \_\_\_\_\_

Liebe Patientin, lieber Patient,

Sie leiden an einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und zusätzlich an einer bösartigen Neubildung von lymphatischen Zellen (Lymphdrüsenkrebs). Die genaue Bezeichnung der Erkrankung ist ein Non-Hodgkin-Lymphom. Non-Hodgkin-Lymphome sind auch im Zeitalter hochaktiver HIV-Kombinationstherapien eine häufige Komplikation bei HIV-infizierten Patienten.

Das Non-Hodgkin-Lymphom würde unbehandelt mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit fortschreiten und letztlich zum Tode führen. Allerdings ist diese Erkrankung gut behandelbar. Behandelt wird fast immer mit einer Chemotherapie, das heißt mit einer erprobten Kombination aus verschiedenen Zellgiften (Zytostatika), an die sich eventuell noch eine Bestrahlung des Tumors anschließt.

Die Art der Zusammenstellung und die Dosis der Zytostatika hängen ebenso wie die Anzahl der verabreichten Chemotherapie-Zyklen von verschiedenen sogenannten Risiko-Faktoren ab. Hieraus ergibt sich, daß Erkrankungen mit unterschiedlichem Risiko verschieden behandelt werden. Das gleiche scheint für bestimmte Untergruppen der Non-Hodgkin-Lymphome zu gelten, die wahrscheinlich intensiver behandelt werden müssen als andere.

Für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen ohne gleichzeitige HIV-Infektion haben sich in den letzten Jahren einige Therapieverbesserungen (zum Beispiel durch die zusätzliche Gabe von Antikörpern) ergeben, von denen noch unklar ist, ob auch HIV-infizierte Patienten davon profitieren können. Es gibt daher derzeit noch keinen eindeutigen Standard bzw. eine bindende Empfehlung, wie Ihre Erkrankung behandelt werden soll. Es ist daher sinnvoll und notwendig, Erfahrungen in der Behandlung der HIV-assoziierten Lymphome zusammen zu tragen und wissenschaftlich auszuwerten.

Zu betonen ist dabei, dass **Sie weder ein Placebo noch eine experimentelle Therapie erhalten** sollen. Sie erhalten vielmehr eine auf ihre individuelle Situation zugeschnittene Therapie, die nach Ansicht Ihres Arztes die nach dem jetzigen Kenntnisstand für Sie beste ist. Alle Substanzen (Zytostatika), die Ihnen verabreicht werden, sind für die Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome bewährt und zugelassen.

Die Teilnahme an dieser Kohortenstudie bedeutet lediglich, dass demographische Daten wie Alter, Geschlecht, aber auch Daten zum bisherigen Verlauf der HIV-Infektion und natürlich der Lymphomerkrankung erhoben werden. **Diese Daten werden in pseudonymisierter Form an die Studienzentrale geschickt.** Sie werden in einer zentralen Datenbank gespeichert. Die Anonymität der Patienten wird durch die Verwendung von Patienten-Identifikationscodes garantiert sein. Ihre Behandlung wird durch die Studienteilnahme in keiner Weise beeinflusst.

Außerdem wird das bei Ihnen durch die Gewebeprobe entnommene Material des Lymphoms, sofern vorhanden, noch einmal nachuntersucht. Dazu werden in einem Referenzlabor sogenannte histochemische Untersuchungen (bestimmte Oberflächenmerkmale auf den Tumorzellen) vorgenommen. Diese Untersuchung dient der möglichst genauen Einordnung Ihrer Erkrankung und damit Ihrer optimalen Behandlung. Es ist ausdrücklich zu betonen, dass nur bereits gewonnenes Lymphom-Material untersucht wird. Eine erneute Gewebegewinnung findet nicht statt.

### **Zweck der Studie**

Seit Einführung einer wirksamen HIV-Therapie (HAART) scheinen sich die Ergebnisse der Chemotherapie bei HIV-infizierten Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen deutlich zu verbessern. Allerdings sind die Erfahrungen insbesondere für neue Therapieansätze (wie zum Beispiel Antikörper-Therapie) noch relativ begrenzt. Es ist deshalb sinnvoll, Erfahrungen in der Behandlung der HIV-assoziierten Lymphome zusammen zu tragen und in einer Kohortenstudie wissenschaftlich auszuwerten. Hierdurch können neue Erkenntnisse über die optimale Behandlung beider gleichzeitig vorhandener Erkrankungen gewonnen werden. Die Kenntnisse könnten zukünftigen HIV-infizierten Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen zugute kommen.

### **Entscheidungsfreiheit des Patienten**

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Daraus entstehen für den Patienten keine Nachteile.

### **Andere Behandlungsmöglichkeiten**

Es sei noch einmal betont, dass in dieser Kohortenstudie keine Therapie seitens der Studienzentrale vorgegeben wird. Die individuelle Therapieentscheidung liegt bei Ihrem behandelnden Arzt in Absprache mit Ihnen. Eine Entscheidung für eine bestimmte Therapie stellt keinen Ausschluss von der Aufnahme in die Kohortenstudie dar. Da es sich nicht um eine kontrollierte Studie handelt, wird explizit keine spezifische Behandlung vorgegeben.

### **Ablauf der Studie**

Die Studie ist multizentrisch, das heißt sie wird an mehreren Krankenhäusern durchgeführt. Deutschlandweit werden sich circa 20-25 Institutionen an dieser Kohortenstudie beteiligen. Es ist geplant, möglichst viele Patienten mit HIV-Infektion und Non-Hodgkin-Lymphom zu erfassen. Geplant ist auch, den weiteren Verlauf und die Ergebnisse der Tumor-Nachsorge für eine Zeitdauer

## Anhang

von mindestens drei Jahren zu überwachen. Dazu wird Ihr behandelnder Arzt halbjährlich einen sogenannten Folge-Fragebogen (Follow-Up) an die Studienzentrale schicken.

Falls Sie zusätzliche Informationen wünschen oder weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt. Für weitergehende Informationen steht Ihnen aber auch die Studienzentrale bzw. -Leitung zu Verfügung (Universität Köln, Tel. 0221 4785860 Ansprechpartner Prof. Dr. Fätkenheuer oder das ifi-Institut in Hamburg, Tel 040 18 18 85 3780, Ansprechpartner PD Dr. Hoffmann)

**Einverständniserklärung**  
**für eine multizentrische, nationale, prospektive**  
**Kohortenstudie**  
**für Patienten mit AIDS-assoziierten Lymphomen**

Ich habe das Patienteninformations-Blatt gelesen. Den Sinn und Zweck der Non-Hodgkin Lymphom-Kohortenstudie habe ich verstanden. Ich habe mich freiwillig dazu entschieden, an dieser Studie teilzunehmen. Mir ist mitgeteilt worden, dass ich meine freie Zustimmung jederzeit widerrufen kann.

**Mit der Weitergabe meiner Daten in pseudonymisierter Form an die Studienzentrale bin ich einverstanden. Hierbei werden lediglich demographische Daten wie Alter, Geschlecht, aber auch Daten zum bisherigen Verlauf der HIV-Infektion und der Lymphomerkrankung erfasst.**

Ich verstehe und bin damit einverstanden, dass das bereits bei mir entnommene Lymphknoten-Gewebe noch einmal im Labor nachuntersucht wird, um eine möglichst exakte Diagnose zu gewährleisten. Eine erneute Gewebeentnahme ist dafür nicht erforderlich.

Ich habe ein Exemplar dieses unterzeichneten Exemplars erhalten.

Ort, Datum:

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/der Patienten/In  
bzw. des gesetzlichen Vertreters

\_\_\_\_\_  
Name und Unterschrift des Arztes

## 8.6 CRF - Basisbogen

Prospektive, nationale AIDS-NHL-Kohorte (Erstdiagnose/Erfassung ab 1.1.2006)  
Studienzentren IPM Hamburg / Uniklinik Köln - Fax-Nr 0221 478 5915

**BASISBOGEN/ERSTDIAGNOSE** Krankenhaus/Praxis: \_\_\_\_\_

Nr                      Geschlecht    m    w                      Geburtsdatum                      .                      .19

01. **HIV-Risiko**                      hom    het    IVDU    Hämo    Endemie    unbekannt                      kA

02. **Hautfarbe**                      weiß                      schwarz    kA    **Nationalität**                      deutsch                      \_\_\_\_\_                      kA

03. **HIV-Diagnose** Datum \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.\_\_\_\_                      kA                      AIDS-Erkrankungen vor oder bei NHL?  
nein    ja → : \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.\_\_\_\_                      kA

04. **Hepatitis HBV**    nein    früher (HBc-Ak<sup>+</sup>, HBsAG<sup>-</sup>)                      aktiv (HBs/eAG<sup>+</sup>)                      kA  
**HCV**    nein    früher (HCV-Ak<sup>+</sup>, RNA<sup>+</sup>)                      aktiv (RNA<sup>+</sup>)                      kA

05. **NHL-Manifestation** (*Zeitpunkt erster Symptome*)                      \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.20\_\_\_\_                      kA

06. **NHL-Diagnose** zu Lebenszeit?    nein    ja → falls ja (*Tag der Histo*):                      \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.20\_\_\_\_  
a) Aus welchem Material wurde die Diagnose gestellt? \_\_\_\_\_  
b) Zellursprung:    B-Zell-NHL    T-Zell-NHL                      Zellursprung unklar                      kA  
c) Subtyp:    Diffus-großzellig                      Burkitt                      „Burkitt-like“                      Plasmoblastisch  
Body cavity                      unklassifizierbar                      unbekannt                      anderes: \_\_\_\_\_  
d) Histo stammt aus Pathologie \_\_\_\_\_ (*bitte anonym mit faxen!*) E-Nr: \_\_\_\_\_

07. **Initiale Lokalisation**                      nur nodal                      nur extranodal                      nodal und extranodal                      kA  
Knochenmarkbefall                      nein                      ja                      KM nicht untersucht                      kA  
ZNS-Befall                      nein                      ja                      Liquor nicht untersucht                      kA  
Bulky disease                      nein                      ja                      kA  
Sonst extranodaler Befall (*Organe spezifizieren*): \_\_\_\_\_  
Ann Arbor-Stage    I    II    III    IV    kA    A    B    kA                      Karnofsky-Index \_\_\_\_%                      kA  
Performance-Status    0 (*normal, KI 90-100%*)                      1 (*gering gemindert, leichte Arbeit mgl, KI 70-80%*)  
2 (*deutlich gemindert, arbeitsunfähig, KI 50-60%*)                      3 (*stark gemindert, > 50 % bettlägerig, KI 30-40%*)  
4 (*lebensbedrohlich, ständig bettlägerig, KI < 30 %*)                      Relevante Komorbidität: \_\_\_\_\_                      kA

08. **Laborwerte bei NHL-Manifestation** (*möglichst ± 2 Monate und vor Chemo*)  
am: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.20\_\_\_\_ CD4                      /µl                      %    HI-VL                      Kop/ml                      kA  
LDH                      U/l → = erhöht?    nein    ja    kA                      Hb                      ,    g/dl                      kA  
VL < 500 Kopien/ml?    nein    ja → seit wann: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.\_\_\_\_                      kA

09. **Antiretrovirale Therapie (= > 1 Monat!) vor und bis NHL-Diagnose**                      kA  
Mono/Duo-ART                      nie                      früher                      bei NHL-Diagnosestellung  
HAART (>2 Substanzen)                      nie                      früher                      bei NHL Diagnosestellung

10. **Geplante (oder bereits eingeleitete) NHL-Therapie**  
Radiatio?    nein    ja    kA    Operation?    nein    ja → was: \_\_\_\_\_                      kA  
Chemo ?    nein    ja:→    CHOP-14                      CHOP-21                      mit    ohne Rituximab  
B-ALL-Protokoll                      mit    ohne Rituximab

Anderes Protokoll \_\_\_\_\_

**Ansprechpartner (Stempel, Tel-Nr, Adresse):** \_\_\_\_\_

**Einverständniserklärung des Patienten liegt vor:**                      ja



## 8.8 CRF - Jährliches Follow-Up

Prospektive, nationale AIDS-NHL-Kohorte (Erstdiagnose/Erfassung ab 1.1.2006)  
Studienzentren IPM Hamburg / Universität Köln - Fax-Nr 0221 478 5915

**Follow-Up Stichtag 30.06.2011** Krankenhaus/Praxis: \_\_\_\_\_

Nr \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

### 1. Aktueller Patienten-Status

Patient verstorben?  nein  ja → Todesdatum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 20\_\_

Vermutete Haupttodesursache

NHL  AIDS-Erkrankung → welche: \_\_\_\_\_

Tod unter Chemotherapie (fatale Infektionen oder NW unter Chemo)

Todesursache unklar  andere Ursache → welche: \_\_\_\_\_

Patient lost to Follow-Up?  nein  ja → Letzter Kontakt am \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 20\_\_  kA

### 2. Erfolgte NHL-Therapie (Rx = Bestrahlung, OP = Operation, CT = Chemotherapie)

Rx  nein  ja → von: \_\_\_\_\_ Gesamtdosis \_\_\_\_ Gy  kA

OP  nein  ja → was: \_\_\_\_\_  kA

CT  nein → warum nicht?  Pat-Wunsch  AZ zu schlecht  sonst: \_\_\_\_\_  kA

CHOP-21  CHOP-14  mit  ohne Rituximab Zahl der Zyklen \_\_\_\_

B-ALL-Protokoll  mit  ohne Rituximab Zahl d. Blöcke A \_\_\_\_ B \_\_\_\_ C \_\_\_\_

Anderes: \_\_\_\_\_ Zahl der Zyklen \_\_\_\_

Tag 1 Zyklus 1 am: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 20\_\_ Tag 1 letzter Zyklus am: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 20\_\_  kA

Dosisreduktion?  nein  ja → wieviel (%), welche Zyklen: \_\_\_\_\_  kA

Chemo vorzeitig beendet?  nein  ja → Grund? \_\_\_\_\_  kA

**Erfolg der NHL-Therapie** (Vollremission=CR=komplettes Verschwinden aller NHL-Manifestationen > 4 Wo)

CR  ja → seit: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 20\_\_ oder  Rezidiv am: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 20\_\_  kA

CR  nein →  Partielle Remission oder  Status quo oder  Progression  kA

### 3. Erneute Therapie des NHL (bei Rezidiv oder fehlender CR) nein ja →

(Rx = Bestrahlung, OP = Operation, CT = Chemotherapie)

Rx  nein  ja → von: \_\_\_\_\_ Gesamtdosis \_\_\_\_ Gy  kA

OP  nein  ja → was: \_\_\_\_\_  kA

CT  nein → warum nicht?  Pat-Wunsch  AZ zu schlecht  sonst: \_\_\_\_\_  kA

ja → was: \_\_\_\_\_  kA

Outcome:  CR  Partielle Remission  Status quo  Progression  kA

### 4. Letzter NHL-Status (Vollremission=CR=komplettes Verschwinden aller NHL-Manifestationen > 4 Wo)

CR  ja → seit: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 20\_\_ oder  Rezidiv am: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 20\_\_  kA

CR  nein →  Partielle Remission oder  Status quo oder  Progression  kA

### 5. Ansprechpartner (Stempel): \_\_\_\_\_

Einverständniserklärung des Patienten liegt vor:  Ja



## 9. Lebenslauf

Name: Daniel Gillor  
Geburtsdatum: 19.03.1983  
Geburtsort: Köln

### Schule und Studium:

89-93 Montessori-Grundschule Bickendorf, Köln  
93-02 Apostel-Gymnasium Köln  
00-01 Cleveland Heights High School, Cleveland, Ohio, USA  
10/02 Beginn des Medizinstudiums, Universität zu Köln  
02 + 08/04 Pflegedienstpraktikum, Kinderkrankenhaus Amsterdamerstr., Köln  
03/05 Physikum  
08/06 Famulatur (Gastroenterologische Onkologie), KH Weyertal, Köln  
03/07 Famulatur (Infektiologie), Uniklinik Köln  
08/07 Famulatur (Rechtsmedizin), Uniklinik Köln  
03/08 Famulatur (Innere Medizin), St. Franziskus-Hospital, Köln  
08-09 Praktisches Jahr, Uniklinik Köln, St. Vinzenz-Hospital, Köln, und  
Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel.  
11/09 Staatsexamen  
12/09 Approbation als Arzt

### Berufliche Tätigkeiten:

08/05-06/09 Studentische Hilfskraft der Klinischen Infektiologie, Klinik I  
für Innere Medizin, Uniklinik Köln  
12/07-02/08 Studentische Hilfskraft des Robert-Koch-Institutes, Berlin  
seit 01/10 Assistenzarzt der Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln