

Dr. Christian Hoffmann

Therapie HIV-assoziiierter Lymphome – aktuelle Studien und Standards

Im Vergleich zur Normalbevölkerung sind HIV-infizierte Patienten von malignen Lymphomen deutlich häufiger betroffen, und zwar sowohl von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL, relatives Risiko 100-300fach) als auch von Hodgkin-Lymphomen (HL, relatives Risiko 10-40fach). Der durch HAART zu beobachtende Rückgang der Inzidenz ist im Vergleich zu anderen AIDS-Erkrankungen geringer, so dass maligne Lymphome auch in Zukunft eine wichtige Rolle in der Behandlung von HIV-Patienten spielen werden. Ob sich das klinische und pathologische Spektrum der Lymphome bei HIV-Patienten durch die HAART wandelt, wird noch kontrovers diskutiert.

Die HIV-assoziierten Lymphome haben trotz ihrer biologischen Heterogenität einige gemeinsame klinische Charakteristika. Typisch sind ein aggressives Wachstum, ein bei Diagnose fortgeschrittenes Stadium mit bisweilen grotesken extranodalen Manifestationen (Abb. 1), ein geringeres therapeutisches Ansprechen, hohe Rezidivraten sowie eine insgesamt ungünstige Prognose. Die Therapie HIV-assoziiierter NHL bleibt deshalb auch im HAART-Zeitalter problematisch. Eine aggressive Chemotherapie bei immunkompromittierten Patienten bedarf einer engen Zusammenarbeit zwischen HIV-Medizinern und Hämatonkologen. Nachdem frühere Studien ein hohes Risiko infektiöser bzw. toxischer Komplikationen bei intensiven Chemotherapien gezeigt hatten, wurden viele HIV-Patienten lange nur mit dosisreduzierten Schemata therapiert. Im HAART-Zeitalter hat sich dies geändert. Chemotherapien werden mit HAART nicht nur besser toleriert, sondern sind wahrscheinlich auch effektiver. In mehreren Studien zeigte sich, dass sich durch HAART die Prognose von HIV-Patienten mit malignen Lymphomen verbessert hat (Abb. 2). Auch bei mäßigem Immundefekt sollte eine maximale Immunrekonstruktion mit HAART das wesentliche Ziel jeder Behandlung sein. Ob HAART dabei bereits vor oder nach dem ersten Zyklus Chemotherapie oder erst nach Abschluss der Chemotherapie gegeben (bzw. pausiert werden) sollte, ist nicht geklärt. Zwar scheint die gleichzeitige Gabe von HAART und Chemotherapie prinzipiell machbar zu sein, doch muss betont werden, dass die Datenlage zu Interaktionen und Toxizitäten noch recht begrenzt ist.

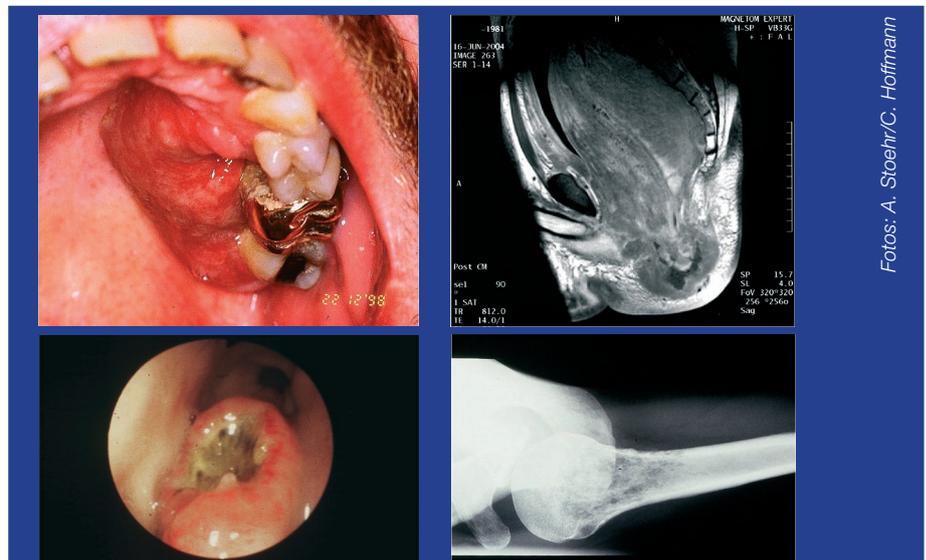


Abb. 1: Maligne Lymphome bei AIDS-Patienten: Häufig extranodal, häufig fortgeschrittene Stadien

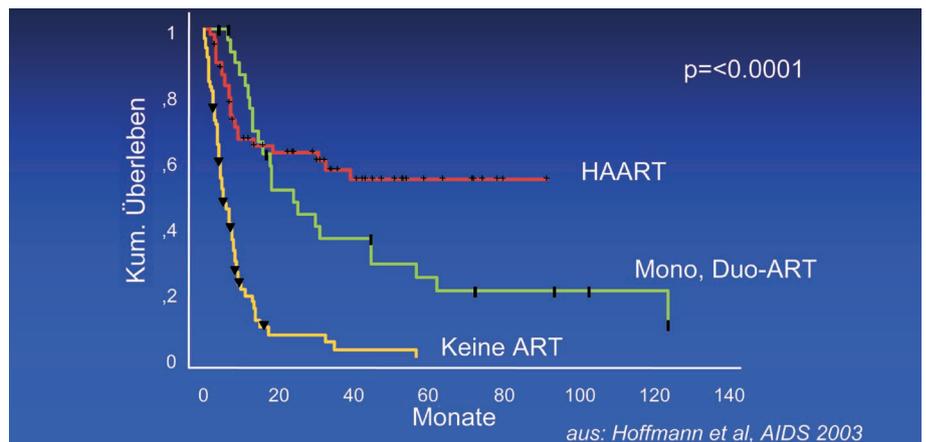


Abb. 2: Überleben von Patienten mit systemischen AIDS-NHL in Abhängigkeit von der ART nach NHL-Diagnose (n=203)

Keine Zeit verlieren!

Analog zu HIV-negativen Patienten ist auch bei HIV-Infizierten ein Staging obligat (u.a. CT Hals, Thorax, Abdomen, Knochenmarkpunktion). Dies sollte zügig geschehen. Angesichts der Aggressivität der Lymphome darf keine Zeit ver-

tan werden. „Frühe Stadien“ sieht man wegen der raschen Generalisation der malignen Lymphome eher selten. Zudem wird das tatsächliche Stadium oft unterschätzt. Jedes systemische HIV-assoziierte Lymphom sollte daher unter kurativem Ansatz und primär systemisch

mit einer Chemotherapie behandelt werden. Das Erreichen einer Vollremission ist neben einer suffizienten HAART der entscheidende Prognosefaktor. Eine alleinige Strahlentherapie reicht nicht aus. Dosisreduktionen sind nach Möglichkeit zu vermeiden. Palliative Konzepte sind, von individuellen Ausnahmen abgesehen, nicht gerechtfertigt. Weitere praktische Hinweise finden sich in den Behandlungsgrundsätzen der DAGNÄ im Internet unter:

http://www.dagnae.de/Forschung/Med_DAGNA_3a1/2005/LL_Dagnae_BHNO_05.pdf

Systemische Non-Hodgkin-Lymphome

In Deutschland wird seit vielen Jahren beim NHL bei HIV-infizierten Patienten vorwiegend das Standard-CHOP-Regime eingesetzt. Es gibt zwar Hinweise darauf, dass zumindest bestimmte Subtypen mit CHOP nicht ausreichend behandelt sind (siehe unten), dennoch war bislang keine andere Chemotherapie CHOP signifikant überlegen. CHOP kann ambulant verabreicht werden und wird relativ gut vertragen. Gegeben werden sollten 4-6 Zyklen, mindestens aber 2 Zyklen über das Erreichen einer Vollremission hinaus (CR = complete remission). Nach den guten Erfahrungen bei älteren HIV-negativen Patienten mit NHL sollte man erwägen, ob man CHOP statt in den üblichen 21-Tages-Abständen (CHOP-21) nicht unter G-CSF-Schutz in 14-tägigen Abständen geben kann (CHOP-14). Die Zeitdauer der Chemotherapie wird dadurch merklich verkürzt. Eigene erste Erfahrungen zeigen, dass CHOP-14 bei vielen Patienten machbar ist. Für die gleichzeitige Gabe einer intrathekalen Prophylaxe bei hochmalignen Lymphomen gibt es gute Gründe, aber keine kontrollierten Studien. Sie ist aber in fortgeschrittenen Fällen immer zu erwägen.

Rituximab

Der monoklonale CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®) war ohne Zweifel einer der größten Fortschritte in der Onkologie der letzten Jahre. Ob er die Ansprechraten auch bei HIV-infizierten Patienten mit NHL verbessert, ist derzeit noch umstritten. Mehrere nicht randomisierte Studien beschrieben mögliche positive Effekte durch die zusätzliche

Gabe von Rituximab. Dagegen wurde in einer großen, randomisierten Studie des amerikanischen AIDS Malignancy Consortiums (AMC 010), in der CHOP gegen CHOP plus Rituximab getestet wurde, zwar eine Verbesserung der CR-Raten und eine Verringerung des Progresses unter Therapie gezeigt, allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Darüber hinaus ergab die AMC-Studie eine unerwartet hohe Rate schwerer und teilweise tödlicher infektiöser Komplikationen im Rituximab-Arm, vor allem bei stark immunkompromittierten Patienten. Angesichts der derzeitigen Datenlage kann die Gabe von Rituximab deshalb zumindest bei schwerem Immundefekt (CD4-Zellen unter 100/µl) zur Zeit nicht als Standardtherapie gelten. Es müssen dringend weitere Erfahrungen zum Einsatz von Rituximab gesammelt werden, um zu klären, ob die Ergebnisse in AMC010 auf spezifische Studien-Probleme oder auf die durch Rituximab induzierte B-Zell-Depletion zurückzuführen sind. In Deutschland geschieht dies im Rahmen einer nationalen Kohortenstudie, in der möglichst alle HIV-infizierten Patienten mit malignen Lymphomen beobachtet werden sollten (Informationen über den Autor jederzeit erhältlich unter: hoffmann@ifi-infektiologie.de).

Burkitt-Lymphome und andere „Problem“-NHL

Burkitt-Lymphomen sind besonders aggressiv. Aus diesem Grund ist zu erwägen, ob Patienten mit dieser Untergruppe der systemischen Lymphome

mit intensiveren Therapien behandelt werden sollen. Ähnlich wie bei HIV-negativen Patienten scheint CHOP nicht auszureichen. In Deutschland bestehen inzwischen gute Erfahrungen mit einem Protokoll der Deutschen ALL-Studien-gruppe (GMALL) zur Behandlung von Burkitt-NHL/B-ALL (B-ALL-Protokoll). Vorläufige Daten zeigen eine eindeutig bessere Ansprechrate als bei CHOP und vergleichbare Raten wie bei HIV-negativen Patienten. Allerdings ist das B-ALL-Protokoll eine sehr intensive Therapie, die eine mehrtägige stationäre Aufnahme mit einer konsequenten, engmaschigen Überwachung erfordert. Zentren ohne Erfahrung mit dem Protokoll sollten es auch bei HIV-Patienten nicht anwenden. Bei Patienten mit schwerem Immundefekt (<100 CD4-Zellen) und/oder begrenzten HAART-Optionen ist der Einsatz zurückhaltend zu bewerten.

Nicht geklärt ist, ob neben den Burkitt-Lymphome noch andere Subtypen intensiver behandelt werden müssen. Erste eigene Daten zeigen, dass auch Lymphome mit einem Postkeimzentrumsprofil, also überwiegend plasmablastische oder sogenannte Primary-Effusion-Lymphome, eine schlechte Prognose mit CHOP haben (Abb. 3). Auch hier ist im Einzelfall zu prüfen, ob die Patienten einer intensiven Therapie unterzogen werden sollen. Wünschenswert ist auch hier, dass die Patienten in die nationale Kohortenstudie aufgenommen werden, um auch zu diesen Entitäten mehr Erfahrungen zusammen zu tragen (siehe oben).

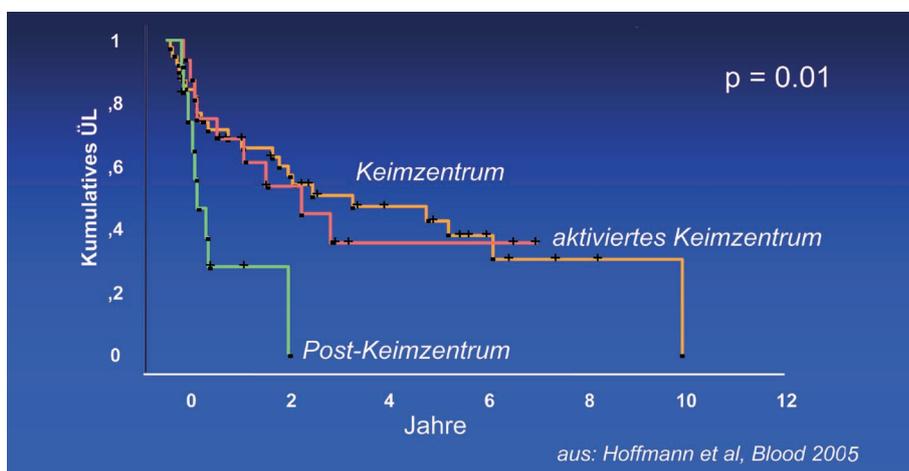


Abb. 3: Überleben von Patienten mit systemischen AIDS-NHL in Abhängigkeit vom Expressionsprofil der Lymphomzellen (n=89)

Primär cerebrale Lymphome

Früher hatten primär cerebrale Lymphome unter den AIDS-definierenden Erkrankungen die schlechteste Prognose. Durch HAART hat sich dieses von therapeutischem Nihilismus geprägte Bild glücklicherweise gewandelt. Überlebenszeiten von mehreren Jahren und sogar Heilungen sind möglich geworden. Bei HIV-negativen Patienten wurde die Prognose in den letzten Jahren durch die Kombination von Methotrexat (MTX)-basierten Chemotherapien und Bestrahlung verbessert. Kleinere Studien weisen darauf hin, dass auch die alleinige Hochdosis-MTX-Therapie effektiv sein kann. Ob sich diese Ergebnisse auf HIV-Patienten übertragen lassen, ist unklar. Viele Therapeuten favorisieren daher weiterhin die alleinige Schädelbestrahlung (40 Gy). Nach unserer Erfahrung ist jedoch ein Therapieversuch mit

MTX intravenös (3 g/m² alle 14 Tage mit Leucovorin Rescue) gerechtfertigt, auch um mögliche neurologische Strahlenschäden zu vermeiden, die oft erst nach Jahren auftreten. Eine kleine Studie an HIV-Patienten hat bereits gezeigt, dass dieser Ansatz praktikabel ist.

Hodgkin-Lymphome

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist der häufigste Nicht-AIDS-definierende Tumor bei HIV-Patienten. Typisch sind wie bei den NHL aggressive Verläufe. Prognostisch eher ungünstige Subtypen wie Mischtyp oder das lymphozytenarme HL sind die Regel. Angesichts der eindeutigen Assoziation mit einer Immunschwäche wird seit langem gefordert, das HL die Klassifikation der AIDS-definierenden Erkrankungen aufzunehmen. Wie bei den NHL wurde die Prognose der Patienten durch HAART deutlich verbessert (Abb. 4).

Dies gilt übrigens auch für Patienten mit noch guten CD4-Zellen. Alle HIV-Patienten mit HL sollten daher eine HAART erhalten. Unklar ist noch, ob sich die bei HIV-negativem HL in den letzten Jahren erzielten Fortschritte (z. B. durch das BEACOPP-Regime) auf die HIV-Population übertragen lassen. In Deutschland läuft seit einigen Jahren eine prospektive Studie, in der die Patienten eine stadienadaptierte Chemotherapie (Studienleiter Dr. Hentrich, München) erhalten. Wenn möglich, sollten die Patienten in diese Studie aufgenommen werden.

Lymphom-Rezidive

Zurzeit existieren keine Empfehlungen zur Rezidivtherapie bei HIV-assoziierten Lymphomen. Die Prognose ist insgesamt sehr schlecht. Es muss daher dringend nach neuen Behandlungsmethoden gesucht werden. Eine Hochdosis-therapie mit autologer Stammzelltransplantation ist weltweit bislang bei ca. 100 Patienten mit HIV-assoziiertem NHL oder HL durchgeführt worden. Die Ergebnisse sind ermutigend und zeigen, dass dieser Ansatz grundsätzlich vertretbar ist. Auch in Deutschland gibt es erste Erfahrungen mit inzwischen etwa 5-10 Patienten. Allerdings sind – meist aus logistischen Gründen – nur sehr wenige Zentren bereit, HIV-infizierte Patienten zu transplantieren. Derzeit wird eine Pilotstudie vorbereitet, in der an ausgewählten Patienten eine Hochdosis-therapie mit anschließender Transplantation von genetisch modifizierten, autologen Stammzellen untersucht werden soll (Studienleiter Prof. Dr. Dr. Zander, Hamburg). Eine weitere Möglichkeit ist das EPOCH-Regime, das im Prinzip aus den in CHOP (plus Etoposid) enthaltenen Substanzen besteht. In diesem wird die Chemotherapie jedoch über einen längeren Zeitraum von 96 Stunden appliziert, was nicht nur die Nebenwirkungen reduzieren, sondern auch die Effektivität erhöhen soll. Zum EPOCH-Regime läuft in Deutschland seit 2003 eine prospektive Studie, die bei Patienten mit Rezidiven generell erwogen werden sollte (Studienleiter PD Dr. Ruhnke, Berlin). Auch hier ist eine Kontaktvermittlung über den Autor möglich.

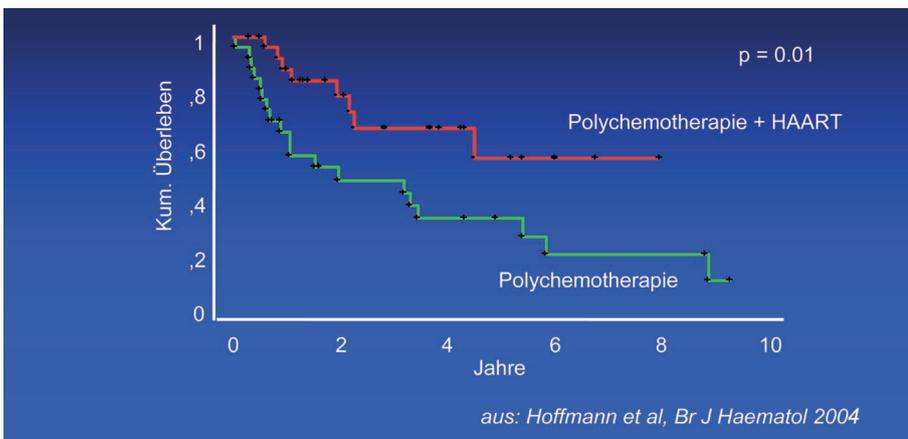


Abb. 4: HIV-assoziiertes Hodgkin-Lymphom: Überleben von Patienten mit und ohne HAART nach Diagnose (n=57)

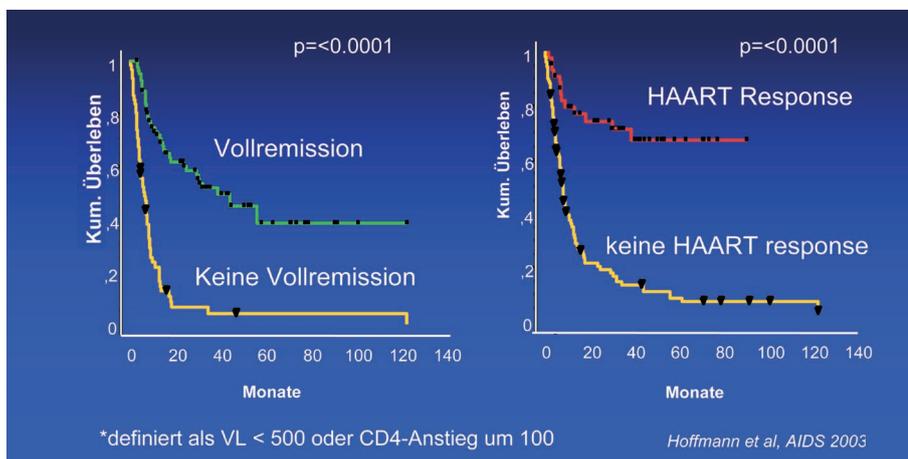


Abb. 5: Überleben von Patienten mit systemischen AIDS-NHL in Abhängigkeit von dem Erfolg der Chemotherapie und der HAART* (n=203)

Autor: Dr. med. Christian Hoffmann
 ifi Institut, AK St. Georg
 Lohmühlenstraße 5 · 20099 Hamburg
 Email: hoffmann@ifi-infektiologie.de