

CHRISTOPH WYEN, CHRISTIAN HOFFMANN UND MARCUS HENTRICH

Therapie HIV-assoziiierter Lymphome*

Lymphome gehören auch heute noch zu den häufigsten Tumoren bei HIV-Patienten. Die Prognose hat sich dank der antiretroviralen Therapie und den Fortschritten bei der Chemotherapie deutlich verbessert.

HIV-assoziierte aggressive B-Zell-Lymphome (HIV-NHL) sind AIDS-definierend und nach dem Kaposi-Sarkom die zweithäufigste HIV-assoziierte Neoplasie. Demgegenüber zählt das Hodgkin-Lymphom zu den häufigsten nicht-AIDS-definierenden Malignomen. Bei den AIDS-assoziierten Todesursachen stehen NHL mittlerweile mit deutlichem Abstand an erster Stelle.¹

EPIDEMIOLOGIE

Vor Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) war die Inzidenz aggressiver NHL gegenüber der HIV-negativen Bevölkerung um das 60-200-fache erhöht. In der cART-Ära ist die Inzidenz deutlich zurückgegangen, sie liegt jedoch immer noch 11-25-fach über der bei HIV-negativen Patienten.² Das Risiko für die Entwicklung eines HIV-NHL nimmt mit dem CD4-Zell-Nadir bzw. mit fallenden CD4-Zellzahlen zu.³

Die Prognose von Patienten mit HIV-NHL hat sich seit Einführung der cART erheblich gebessert.⁴ Sie wird maßgeblich bestimmt von der CD4-Zellzahl und dem internationalen Prognose-Index (IPI), in den die Faktoren Alter, Lymphom-Stadium, Höhe der LDH, Extranodalbefall und Performance-Status (PS) eingehen.⁵ Bei guter CD4-Zellzahl und niedrigem IPI scheint die HIV-Infektion nicht mehr Prognose-bestimmend zu sein. Allerdings sind ein hoher IPI und das Vorliegen CD20-negativer NHL prognostisch weiterhin ungünstig.⁶

ANTIRETROVIRALE THERAPIE

Die cART sollte simultan zur Chemotherapie fortgeführt bzw. den aktuellen Leitlinien zur cART entsprechend initiiert werden (AII).⁷ Dabei sind pharmakokinetische Interaktionen zwischen zytotoxischen und antiretroviralen Substanzen zu beachten, da es in Einzelfällen zu einer deutlichen Steigerung der Chemotherapie-assoziierten Toxizität kommen kann. Obgleich kontrollierte Studien fehlen, scheint bei antiretroviralen Kombinationen mit starken Enzyminduktoren wie Ritonavir-geboosterten Proteaseinhibitoren das höchste Interaktions- und damit Toxizitätspotential zu bestehen.⁸ Sofern es Therapie-Vorgeschichte und Resistenzlage erlauben, empfiehlt sich daher während der Chemotherapie ein Beginn mit oder ein Wechsel auf ein Integraseinhibitor-basiertes Therapieregime. Da Elvitegravir einer Boosterung

bedarf und noch wenig Erfahrung mit dem Einsatz von Dolutegravir während einer Chemotherapie besteht, sollte nach Möglichkeit Raltegravir eingesetzt werden (BIII). Ein Abfall der CD4-Zellen lässt sich auch durch die simultane Gabe einer cART nicht verhindern.⁹ Wird die cART pausiert, dauert es trotz Wiederaufnahme der cART nach Ende der Chemotherapie ca. 12 Monate, bis die CD4-Zellen wieder das Ausgangsniveau erreicht haben.¹⁰

DIFFUSE GROSSZELLIGE B-ZELL LYMPHOM (DLBCL)

Standardtherapie sind 6-8 Zyklen R-CHOP, einer Kombination aus dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab und dem CHOP-Protokoll (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, und Prednisolon) (AII). Während eine alleinige Therapie mit CHOP ohne Rituximab in

Zugrunde liegende Evidenz-Kategorien

Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation
D	Moderate evidence to support a recommendation against
use E	Good evidence to support a recommendation against use
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

* dieser Beitrag stellt eine Kurz-Zusammenfassung der in Kooperation mit der DAIG und der DAGNÄ verfassten und kürzlich veröffentlichten Therapieempfehlungen zu dem Thema dar („Therapy of HIV-associated lymphoma – recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). Hentrich M, Hoffmann C, Mosthaf F, Müller M, Siehl J, Wyen C, Hensel M. Ann Hematol. 2014 Jun; 93(6):913-21).

prospektiven Studien bei ca. 50%-60% der Patienten zu kompletten Remissionen (CR) führte¹¹, wird die CR-Rate durch Zugabe von Rituximab um ca. 10% gesteigert.¹² Die einzige in der cART-Ära bei HIV-NHL durchgeführte randomisierte Phase III-Studie prüfte CHOP gegen R-CHOP. Hier zeigte sich im Rituximab-Arm eine erhöhte Rate von durch bakterielle Infektionen bedingten Todesfällen (2% vs.14%).¹¹ In verschiedenen prospektiven Kohorten- und Phase-II-Studien erwies sich dagegen die Kombination von Rituximab mit CHOP oder infusionalen Chemotherapie-Regimen wie EPOCH (Etoposid/Prednison/Vincristin/Cyclophosphamid/Doxorubicin) oder CDE (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid) als effektiv und sicher.¹³ In der prospektiven Deutschen Lymphom-Kohortenstudie zeigte sich, dass Rituximab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie auch bei niedrigen Helferzellen (<100/ μ l) zu besseren Überlebensraten führt (AII).¹² Dosisadjustiertes EPOCH führte als 4-tägige Dauerinfusion in Kombination mit Rituximab in zwei Phase II-Studien zu CR-Raten von 73% bzw. 91% und einem Überleben von 63% nach 2 Jahren bzw. 68% nach 5 Jahren.¹³ Eine Meta-Analyse von 16 prospektiven Phase II/III Studien ergab 3 Faktoren, die mit einem signifikant besseren Überleben assoziiert waren: Einsatz von Rituximab, niedriger IPI, und Einsatz von EPOCH anstelle von CHOP (nicht jedoch R-EPOCH vs. R-CHOP).¹⁴ Da eine Überlegenheit von R-EPOCH gegenüber R-CHOP bisher nicht in prospektiv-randomisierten Studien gezeigt wurde, die Verabreichung von EPOCH im Vergleich zu CHOP jedoch mit einem deutlich höheren Aufwand verbunden ist, ist die Gabe von R-EPOCH kein Standard (BII). Bei Patienten mit hohem internationalen Prognose-Index (IPI) können intensivere Proto-

Empfehlungen zur Therapie HIV-assoziiertes Lymphome

- Eine cART sollte simultan zur Chemotherapie fortgeführt bzw. initiiert werden (AII)
- Bei aggressiven CD20+ B-Zell-Lymphomen sollte Rituximab mit einer Chemotherapie kombiniert werden (AII)
- Standardtherapie für DLBCL sind 6-8 Zyklen R-CHOP-21 (AII)
- Die Gabe von Rituximab erfolgt bei DLBCL simultan zur Chemotherapie (AI)
- Eine ZNS-Prophylaxe sollte bei Vorliegen von Risikokriterien erwogen werden (BIII)
- Bei Patienten mit Burkitt Lymphom sollte das GMALL / B-NHL Protokoll zum Einsatz kommen (AII)
- Patienten mit MCD sollten eine Rituximab-haltige Therapie erhalten (AII)
- Patienten mit rezidivierten oder refraktären HIV-Lymphomen sollten wenn möglich einer HDCT mit ASCT zugeführt werden (AII)
- Bei primären ZNS-Lymphomen ist eine alleinige Chemotherapie eine sinnvolle Alternative zu einer Ganzhirnbestrahlung (BIII)
- Standardtherapie des HL in frühen Stadien sind 2 Zyklen ABVD gefolgt von involved-field (IF) Bestrahlung (AII)
- Patienten mit HL in intermediären Stadien erhalten 4 Zyklen ABVD gefolgt von 30 Gy IF-Strahlentherapie (AII)
- Patienten mit HL in fortgeschrittenen Stadien sollten 6-8 Zyklen BEACOPP basis oder 6 Zyklen ABVD erhalten (AII)

cART, kombinierte antiretrovirale Therapie; R, Rituximab; DLBCL, diffuse großzellige B-Zell Lymphome; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R, Rituximab; MCD, Multizentrischer Morbus Castleman; HDCT, Hochdosis-Chemotherapie; ASCT, autologe Stammzelltransplantation; ABVD, Adriblastin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; BEACOPP, Bleomycin, Etoposid, Adriblastin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison

kolle wie R-CHOEP (R-CHOP plus Etoposid) über 8 Zyklen eingesetzt werden (CIII).

BURKITT-LYMPHOM

Analog zum Vorgehen bei HIV-negativen Patienten werden auch bei HIV-assoziierten Burkitt-Lymphomen dosisintensive Therapien wie das B-ALL-Protokoll der Deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL) mit Erfolg eingesetzt.¹⁵ In einer gemeinsamen Auswertung prospektiv erhobener Daten aus Spanien und Deutschland führte der Einsatz des B-ALL Protokolls zu einer CR-Rate von 80%, 10% Therapieversagern, aber auch 17% Früh-todesfällen.¹⁶ Andere dosisintensive Protokolle wie Hyper-CVAD/HD-MTX oder CODOX-M/IVAC führten in kleineren Studien zu CR-Raten von 64%-92% mit 2-Jahres-Überlebensraten zwischen 47% und 59%.¹⁷ Remissions- und Überlebensraten scheinen sich im Vergleich zu HIV-negativen Patienten nicht mehr signifikant zu unterscheiden.¹⁵ Sofern es der Allgemeinzustand der Patienten zulässt, sollte das B-ALL Protokoll zum Einsatz kommen (AII).

PLASMOBLASTISCHE LYMPHOM (PBL)

PBL sind eine seltene, aber sehr aggressive Lymphomentität mit ungünstiger Prognose.¹⁸ In der deutschen prospekti-

ven Kohortenstudie betrug das Überleben von 18 Patienten mit PBL lediglich 5 Monate.⁶ Da der Einsatz intensiver Protokolle im retrospektiven Vergleich nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit geführt hat, wird das CHOP-Protokoll weiterhin als Standardtherapie betrachtet¹⁸ (BII). Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und stabiler Immunsituation kann jedoch der Einsatz des B-ALL-Protokolls oder einer konsolidierenden Hochdosischemotherapie (HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) ebenso wie der Einsatz von Bortezomib erwogen werden (CIII).

MULTIZENTRISCHER MORBUS CASTLEMAN (MCD)

Der HIV-assoziierte MCD zählt nicht zu den malignen Lymphomen, ist aber eine maligne lymphoproliferative Erkrankung mit variablen Verläufen und hoher Mortalität.¹⁹ Es besteht eine annähernd 100%ige Assoziation mit HHV-8. Die Inzidenz des HIV-MCD korreliert nicht mit der CD4-Zellzahl oder dem Einsatz von cART. Eine Mono-Therapie mit Rituximab führte in prospektiven Studien zu Ansprechraten von 67%-71% und einem 2-Jahresüberleben von 92%-95%.¹⁹ Zu beachten ist, dass unter Rituximab Kaposi-Sarkome reaktiviert werden können. In

einer retrospektiven Studie mit 52 Patienten führte eine Therapie mit Rituximab alleine oder in Kombination mit Chemotherapie zu einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Chemotherapie.²⁰ Bei Patienten mit schlechtem PS und einer Organbeteiligung als Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung sollte eine Rituximab-haltige Chemotherapie erwogen werden (AII). In kleinen Serien haben sich CHOP(+R) oder Etoposid (100 mg/m² wöchentlich x 4) (+R) als effektiv erwiesen (AIII).

HODGKIN LYMPHOM (HL)

Das Risiko für die Entwicklung eines HL ist bei HIV-Infizierten (HIV-HL) um mehr als das Zehnfache erhöht.²¹ Der Diagnose geht häufig ein Abfall der CD4 Zellen innerhalb der vorherigen 12 Monate voraus. Die Prognose von Patienten mit HIV-HL hat sich in der cART-Ära deutlich gebessert.²² Einer retrospektiven Studie zufolge führten 6-8 Zyklen ABVD bei Patienten mit Stadium III/IV zu einer CR-Rate von 87% und einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 76%.²³ In einer aktuellen Fall-Kontroll-Studie ergaben sich bei Patienten, die mit ABVD therapiert worden waren, in Bezug auf den HIV-Status keine Unterschiede mehr in den Überlebenszeiten.²⁴ Während das Stanford-V-Protokoll bei Patienten mit HIV-HL in einer prospektiven Therapiestudie zu einer 3-Jahres-Überlebensrate von lediglich 51% führte²⁵, zeigen aktuelle Ergebnisse einer prospektiven Studie zur stadienadaptierten Therapie mit ABVD bzw. BEACOPP-basis deutlich bessere Überlebensraten. Die CR-Raten von Patienten mit frühen, intermediären und fortgeschrittenen Stadien betragen 96%, 100% bzw. 86% bei einem 2-Jahres-Gesamtüberleben von 96%, 100%, und 87%.²⁶ Patienten mit HIV-HL und frühen Stadien sollten 2 Zyklen ABVD erhalten gefolgt von einer

involved-field (IF) Bestrahlung (AII). Obwohl in der HIV-HL Studie eine Strahlendosis von 30 Gy eingesetzt wurde, erscheint – angelehnt an Ergebnisse, die bei HIV-negativen HL-Patienten mit frühen Stadien gewonnen wurden – eine geringere Strahlendosis von 20 Gy sinnvoll (AIII). Standardtherapie für Patienten mit intermediären Stadien sind 4 Zyklen ABVD gefolgt von 30 Gy IF-Strahlentherapie (AII). Patienten mit fortgeschrittenen Stadien sollten 6-8 Zyklen ABVD oder 6 Zyklen BEACOPP-basis erhalten (AII).²⁶

KLINISCHE KERNAUSSAGEN

- Die Therapieergebnisse für Patienten mit HIV-assoziierten Lymphomen haben sich seit Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) deutlich verbessert.
- In der Regel sollte die bei HIV-negativen Lymphom-Patienten etablierte Standardtherapie zum Einsatz kommen.
- 6-8 Zyklen des R-CHOP Protokolls sind Standardtherapie für Patienten mit diffusen großzelligen B-Zell Lymphomen (DLBCL).
- Bei Patienten mit Burkitt-Lymphom und stabilem Allgemeinzustand ist die Gabe einer dosisintensiven Chemotherapie sinnvoll.
- Eine cART sollte simultan zur Chemotherapie unter Beachtung pharmakokinetischer Interaktionen eingenommen werden.

*Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Wyen
Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum
Köln und Praxis am Ebertplatz, Köln
E-Mail: christoph.wyen@uk-koeln.de*

*Priv.-Doz. Dr. med. Christian Hoffmann
Infektionsmedizinisches Centrum
Hamburg Mitte, Hamburg*

*Priv.-Doz. Dr. med. Marcus Henrich
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativ-
medizin, Klinikum Harlaching, München*

¹ Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The „Mortalité 2000 and 2005“ surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J AIDS* 2008; 48: 590-8.
² Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006; 20: 1645-54.
³ Bower M, Fisher M, Hill T, et al. CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with

HIV in the UK. *Haematologica* 2009; 94: 875-80.

⁴ Hoffmann C, Wolf E, Fätkenheuer G, et al. Res-ponse to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 2003; 17: 1521-9.
⁵ Weiß R, Mitrou P, Arastéh K, et al. 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* 2006; 106: 1560-8.
⁶ Schommers P, Wyen C, Henrich M, et al. Poor outcome of HIV-infected patients with plasmablastic lymphoma (PBL) - results from the German AIDS related lymphoma (ARL) cohort study. *AIDS* 2013; 27: 842-5.
⁷ Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med.* 2014 Mar;15 Suppl 2:1-92.
⁸ Cingolani A, Torti L, Pinnetti C, et al. Detrimental clinical interaction between ritonavir-boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV-infected patients with Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2010; 24: 2408-12.
⁹ Bower M, Stebbing J, Tuthill M, et al. Immunologic recovery in survivors following chemotherapy for AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 111: 3986-990.
¹⁰ Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003; 101: 4653-9.
¹¹ Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. 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* 2005; 106: 1538-43.
¹² Wyen C, Jensen B, Henrich M, et al. Treatment of AIDS-related lymphomas: rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. *AIDS* 2012; 26: 457-64.
¹³ Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010; 115: 3008-16.
¹⁴ Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013 Nov 7;122(19):3251-62.
¹⁵ Oriol A, Ribera J-M, Bergua J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma. *Cancer* 2008; 113: 117-25.
¹⁶ Xicoy B, Ribera JM, Müller M, et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab is highly effective but toxic in human immunodeficiency virus-infected patients with Burkitt lymphoma/leukemia: parallel study of 81 patients. *Leuk Lymphoma*. 2014 Feb 25. [Epub ahead of print].
¹⁷ Galicier L, Fieschi C, Borie R, et al. Intensive chemotherapy regimen (LMB86) for St Jude stage IV AIDS-related Burkitt lymphoma/leukemia: a prospective study. *Blood* 2007; 110: 2846-54.
¹⁸ Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma. Poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2012; 118: 5270-7.
¹⁹ Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 836-9.
²⁰ Hoffmann C, Schmid H, Müller M, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Blood* 2011; 118: 3499-503.
²¹ Seaberg EC, Wiley D, Martínez-Maza O, et al. Cancer incidence in the Multicenter AIDS Cohort Study before and during the HAART era: 1984-2007. *Cancer* 2010; 116: 5507-16.
²² Henrich M, Maretta L, Chow KU, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Ann Oncol* 2006; 17: 914-9.
²³ Xicoy B, Ribera J-M, Miralles P, et al. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 191-8.
²⁴ Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4111-6.
²⁵ Spina M, Gabarre R, Rossi G, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002; 100: 1984-8.
²⁶ Henrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted Treatment of Human Immunodeficiency Virus associated Hodgkin Lymphoma: Results of a Prospective Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4117-23.