

Aus der Klinik für Innere Medizin – Infektiologie –  
des Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum

Dissertation

**IMVP-16:**

**Ausweichschema beim  
HIV-assoziierten aggressiven  
Non-Hodgkin-Lymphom**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Friederike Scheele, geb. Kölsche

aus Bonn

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. K. Arastéh  
2. Prof. Dr. med. H. Herbst  
3. Prof. Dr. med. H. Riess

Datum der Promotion: 04.02.2011

## Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Erworbenes Immundefizienz-Syndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AVK	Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
CCR	Chemokin Rezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisolon
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
BEAM	BCNU, Etoposid, AraC, Melphalan
DHAP	Cisplatin, AraC, Dexamethason
DLBL	Diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxy-Ribonucleic Acid)
E	Extranodalbefall
EBNA	Epstein-Barr nukleäres Antigen (Epstein Barr Nuclear Antigen)
ED	Erstdiagnose
env	Hüllprotein-Gen (envelope)
EPOCH	Etoposid, Prednison, Oncovin, Cyclophosphamid und Hydroxydaunorubicin
ESHAP	Etoposid, Cisplatin, AraC und Prednisolon
gag	Gruppenspezifisches Antigen (group specific antigen)
gp	Glykoprotein
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie (Highly Active Anti-Retroviral Therapy)
HD	Hochdosis-Chemotherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
ICE	Ifosfamide, Carboplatin und Etoposide
IMVP-16	Ifosfamid, Methotrexat und Etoposid
IPI	Internationaler Prognostischer Index
LDH	Laktatdehydrogenase
LMP	latentes Membran-Protein

LTR	Long Terminal Repeats
MALT	Schleimhaut assoziiertes lymphatisches Gewebe (Mucosa Associated Lymphoid Tissue)
Medline	Medical literature analysis and retrieval system online
N	Nodaler Befall
NC	stabiler bzw. stationärer Krankheitsstatus (No-Change)
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin-Lymhom/Non-Hodgkin-Lymhome
NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
[Pat.]	Anzahl an Patienten
Pat.	Patienten
PcP	<i>Pneumocystis carinii</i> (heute: jirovecii) Pneumonie
PD	Progress (Progressive Disease)
Pd	Prednison
PI	Proteaseinhibitoren
pol	Polymerase-Gen („polymerase“)
PR	Partielle Remission
R.E.A.L.- Classification	Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms
t	Translokation
UNAIDS	Gemeinsames Programm der Vereinten Nationen für HIV/AIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS)
VIM	Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat
VP-16	Etoposid
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	HIV-Infektion und AIDS.....	4
1.1.1	Allgemein.....	4
1.1.2	Epidemiologie.....	4
1.1.3	Das HI-Virus.....	5
1.1.3.1	Geschichte des HI-Virus.....	5
1.1.3.2	Aufbau des HI-Virus.....	5
1.1.4	Pathogenese der HIV-Infektion.....	7
1.1.5	Stadien der HIV-Infektion.....	8
1.1.6	Therapie und Verlauf der HIV-Infektion.....	9
1.2	HIV-assoziierte Non-Hodgkin-Lymphome.....	10
1.2.1	Allgemein.....	10
1.2.2	Klassifikationen und Stadien-Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome.....	11
1.2.3	Epidemiologie und Histologie des HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms.....	14
1.2.4	Pathogenese des HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms.....	16
1.2.5	Prognostische Faktoren und Risikofaktoren des HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms.....	17
1.2.6	Therapie des HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms.....	19
1.2.6.1	Einleitung.....	19
1.2.6.2	Initiale Chemotherapie beim HIV-assoziierten NHL.....	20
1.2.6.3	CD20-Antikörpertherapie beim HIV-assoziierten NHL.....	21
1.2.6.4	Ausweich-Chemotherapie beim HIV-assoziierten NHL.....	22
1.2.6.5	Die Hochaktive-Antiretrovirale-Therapie als Bestandteil des Therapiekonzepts beim HIV-assoziierten NHL.....	23
2	Fragestellung.....	26
3	Material und Methoden.....	27
3.1	Literaturrecherche.....	27
3.2	Datenerhebung.....	30
3.3	Verschlüsselung der Daten.....	32
3.4	Statistik.....	32

3.4.1	Statistische Auswertung .....	32
3.4.1.1	Methode nach Kaplan und Meier .....	32
3.4.1.2	Log-Rank-Test zum Vergleich von Überlebenszeiten .....	34
3.4.2	Zeitdefinitionen und zeitliche Zuordnung .....	34
3.4.3	Grafische Darstellung der Daten .....	35
3.5	Kriterien für das Ansprechen der Lymphom-Therapie .....	35
3.6	Evaluation des Risikos für ein Rezidiv des Lymphoms bzw. ein Versagen der Lymphomtherapie .....	36
3.7	Evaluation der Toxizität der Therapie .....	37
3.8	Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit .....	38
3.9	Ausschlusskriterien .....	38
3.10	Beschreibung der Patientenkollektive .....	39
3.10.1	Gesamtkollektiv .....	39
3.10.2	Teilkollektiv A .....	39
3.10.3	IMVP-16-Teilkollektiv .....	40
4	Ergebnisse .....	41
4.1	Ergebnisse bezogen die Teilkollektive A und IMVP-16 .....	41
4.1.1	Einteilung der Kollektive in Bezug auf die Histologie der Non-Hodgkin-Lymphome .....	41
4.1.2	Einteilung der Kollektive in Bezug auf die Ann-Arbor-Klassifikation .....	42
4.2	Ergebnisse bezogen auf das IMVP-16-Teilkollektiv .....	42
4.2.1	Risikofaktoren und Internationaler Prognostischer Index .....	42
4.2.1.1	Allgemeine Risikofaktoren .....	42
4.2.1.2	Internationaler Prognostischer Index .....	44
4.2.1.3	HIV-assoziierte Risikofaktoren .....	44
4.2.2	Bausteine des multimodalen Therapiekonzeptes .....	46
4.2.3	Ansprechen auf die Initialtherapie .....	48
4.2.4	Ansprechen auf die IMVP-16-Therapie .....	49
4.2.5	Toxizität von IMVP-16 .....	52
4.3	Überlebenszeiten .....	53
4.3.1	Überlebenszeitanalyse bezogen auf die Teilkollektive A und IMVP-16 .....	54
4.3.2	Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der NHL-Erstdiagnose .....	55

4.3.3	Überlebenszeitanalyse bezogen auf das IMVP-16-Teilkollektiv in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren.....	56
4.4	Extraktion der Daten der Vergleichskollektive aus der Literatur .....	66
4.4.1	Literaturdaten zu HIV-negativen Kollektiven und IMVP-16 als Ausweichschema .....	66
4.4.2	Literaturdaten zu HIV-positiven Kollektiven mit anderen Ausweichschemata .....	72
4.4.3	Literaturstelle zu einem Patienten mit HIV-assoziiertem Non-Hodgkin-Lymphom und IMVP-16-Therapie .....	75
5	Diskussion .....	76
5.1	Einleitung .....	76
5.2	Prognostische Faktoren .....	76
5.2.1	Geschlecht und Alter .....	77
5.2.2	Ann-Arbor-Stadium.....	77
5.2.3	Allgemeinzustand nach WHO .....	79
5.2.4	LDH und Extranodalbefall .....	79
5.2.5	Internationaler Prognostischer Index.....	80
5.2.6	Histologie.....	81
5.2.7	Immunstatus.....	83
5.3	Therapiebeurteilung .....	84
5.3.1	Remission.....	84
5.3.2	Toxizität.....	85
5.3.3	Gesamtüberleben.....	87
5.4	Ausblick in die Zukunft der Therapie des HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms bei Rezidiv oder Therapierefraktärität.....	91
6	Zusammenfassung .....	93
7	Anhang .....	95
7.1	Abbildungsverzeichnis .....	95
7.2	Tabellenverzeichnis .....	97
	Literaturverzeichnis.....	99

# 1 Einleitung

## 1.1 HIV-Infektion und AIDS

### 1.1.1 Allgemein

Im Jahr 1981 wurden in den USA zahlreiche Ärzte auf ein ungewöhnlich häufiges Auftreten des Kaposi-Sarkoms bei jungen homosexuellen Männern aufmerksam (64). Dieser seltene Tumor war häufig mit einer durch *Pneumocystis jirovecii* ausgelösten Pneumonie (PcP) verbunden. Dem ersten Fallbericht zum Krankheitsbild der damals noch unbekannt erworbenen Immunschwäche folgten bald ähnliche Berichte über die zunächst als schwere erworbene Immunschwäche („Severe Acquired Immunodeficiency“) bezeichneten Krankheit. Diese trat im Laufe der Zeit in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen auf (48, 91, 126).

Die mit der neuartigen Immunschwäche assoziierten Krankheitszustände fasste man unter dem Akronym AIDS („Acquired Immune Deficiency Syndrome“, Erworbenes Immundefizienz-Syndrom) zusammen. Das erworbene Immundefizienz-Syndrom, AIDS, ist charakterisiert durch eine bis heute unheilbare Störung der Immunabwehr, welche mit opportunistischen Infektionen und häufig mit malignen Tumorerkrankungen wie beispielsweise den malignen Lymphomen assoziiert ist.

### 1.1.2 Epidemiologie

Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts (RKI) lebten in Deutschland Ende 2007 zirka 59.000 Menschen mit HIV (Humanes Immundefizienz Virus) oder AIDS, davon etwa 49.000 Männer und 10.000 Frauen. Die Zahl der HIV-Neudiagnosen pro Jahr schien in Deutschland über lange Jahre konstant zu sein. Im Zeitraum von 2001 bis 2006 hat die Zahl der dokumentierten, neu diagnostizierten HIV-Infektionen jedoch um 80% zugenommen.

Eine Zusammenfassung der regelmäßig durch das RKI erhobenen Daten, die im Rahmen des AIDS/HIV-Berichts im Oktober 2007 veröffentlicht wurden enthält Tabelle 1 (116). Der Bericht erscheint halbjährlich als Sondernummer des Epidemiologischen Bulletins des RKI auf der Grundlage der nach Infektionsschutzgesetz gemeldeten HIV-Infektionen und Meldungen an das AIDS-Fallregister.



Dramatischer als die Tendenz in der Bundesrepublik sieht die Entwicklung weltweit aus. Schätzungen des gemeinsamen Programms der Vereinten Nationen für HIV und AIDS (UNAIDS) gehen von 33,2 Millionen HIV-Infizierten weltweit im Jahr 2007 aus. 2,1 Millionen Menschen sind weltweit im gleichen Jahr an AIDS verstorben (142).

**Tabelle 1: Epidemiologie zu HIV und AIDS in der Bundesrepublik 2007**

HIV-Infizierte und AIDS-Kranke (Schätzung)	59.000 → 49.000 Männer, 10.000 Frauen
Davon homosexuelle Männer	34.500
Zahl der Neuinfektionen 2007 (Schätzung)	3000 → 2400 Männer, 600 Frauen
<u>Infektionswege (Schätzung)</u>	
homosexuelle Kontakte	72%
heterosexuelle Kontakte	20%
i.v. Drogenkonsum	7%
Neuerkrankungen an AIDS (Schätzung)	1100 → 900 Männer, 200 Frauen
Todesfälle	650

Aufgezeigt werden die epidemiologischen Daten, die in der Sonderausgabe B des HIV Halbjahresbericht I/2007 des Robert-Koch-Instituts am 5. Oktober 2007 veröffentlicht wurden (116).

### 1.1.3 Das HI-Virus

#### 1.1.3.1 Geschichte des HI-Virus

Erste Anzeichen dafür, dass AIDS von einem Retrovirus verursacht sein könnte, entdeckte die Arbeitsgruppe um Luc Montagnier am Pasteur-Institut in Paris im Jahre 1983. 25 Jahre später werden die Pioniere dafür mit dem Medizin-Nobelpreis ausgezeichnet. Das damals entdeckte Retrovirus konnte kurze Zeit nach seiner Erstbeschreibung als Ursache von AIDS identifiziert werden (9, 45).

Seit 1986 ist Humanes Immundefizienz Virus die vom Internationalen Komitee für Virus-Taxonomie empfohlene Bezeichnung für den Erreger, der zuvor unter den verschiedenen Namen Lymphadenopathie assoziiertes Virus, humanes T-Zell-lymphotropes Virus III oder AIDS-assoziiertes Retrovirus bekannt wurde (27, 111).

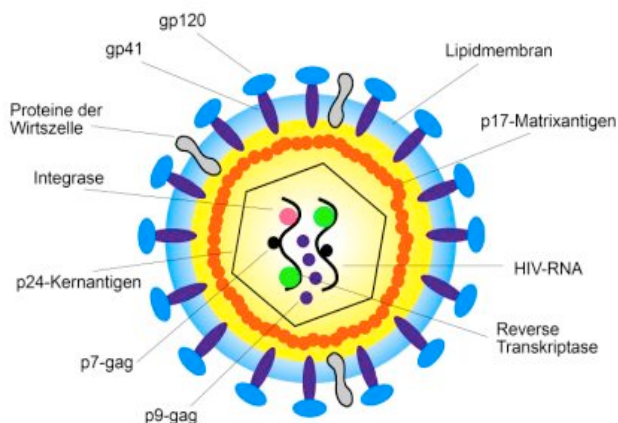
#### 1.1.3.2 Aufbau des HI-Virus

Das HI-Virus gehört zu den Lentiviren aus der Familie der Retroviren. Man unterscheidet zwei HIV-Typen: HIV-Typ 1 und HIV-Typ 2. Die beiden HIV-Typen sind eng verwandt und weisen elektronenmikroskopisch die gleiche Morphologie auf. Sie

unterscheiden sich jedoch im Molekulargewicht ihrer Proteine und in der Anordnung ihrer Regulatorgene. HIV-Typ 1 wird in die drei Gruppen M (major), N (non-M und non-O) und O (outlier) unterteilt, von denen die Gruppe M überwiegt. Trotz der ähnlichen Struktur der beiden Virustypen sind Infektionen mit HIV-Typ 1 weltweit vorherrschend (28, 58, 90).

Das HI-Viruspartikel hat einen Durchmesser von etwa 100 bis 120 Nanometer und ist von einer Lipidmembran umgeben. Eingebettet in diese Hülle sind 72 etwa 10 Nanometer große Glykoproteinkomplexe, die aus einem externen Anteil, dem Glykoprotein 120 (gp120), und einem Transmembranprotein, dem Glykoprotein 41 (gp41), bestehen. Das Glykoprotein 120 ist für die Bindung des Virus an den CD4-Rezeptor von entscheidender Bedeutung - einem immunphänotypischen Oberflächen-Rezeptor, der auf T-Helferzellen, Monozyten und Makrophagen vorkommt. Da die Hülle des HI-Virus aus der Membran der Wirtszelle entsteht, befinden sich in dieser ebenfalls verschiedene Proteine der Wirtszelle, wie zum Beispiel humane Leukozytenantigene der Klasse I und II und Adhäsionsproteine. Diese erschweren die Erkennung des HI-Virus durch das Immunsystem, was letztlich auch die Therapie beeinflusst.

Mit der Innenseite der Virusmembran sind Matrixproteine wie das Matrixantigen p17 assoziiert, die die Virushülle stabilisieren. Im Inneren des Viruspartikels befindet sich das Viruskapsid, welches in Abbildung 1 als Sechseck skizziert ist und die Hülle um das virale Genom darstellt. Ebenso befinden sich im Kapsid die Enzyme Reverse Transkriptase, Integrase sowie eine Protease und einige akzessorische Proteine, die in der folgenden Abbildung über den phänotypischen Aufbau des HI-Virus nicht erwähnt sind (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1: phänotypischer Aufbau des HI-Virus (59)**

Zum genotypischen Aufbau des HI-Virus gehören jene drei Gene, die Bestandteil jedes replikationsfähigen Retrovirus sind: env für „envelope“, gag für „group specific antigen“ und pol für „polymerase“. Das env-Gen und gag-Gen kodieren für die Glykoproteine der Virushülle bzw. für die internen Strukturproteine, das pol-Gen für die viralen Enzyme Protease, Reverse Transkriptase und Integrase. Diese Gene werden von den „Long Terminal Repeat“ (LTR)-Regionen flankiert, welche die für die Transkription von Retroviren charakteristischen Promotor- und Enhance-Bereiche beinhalten. Das HI-Virus-Genom enthält zusätzlich noch sechs weitere Gene, die für regulatorische Proteine kodieren. Diese wiederum unterteilt man in die Gruppe der Transaktivator-Gene, welche für die Transkription benötigt werden und die Gruppe der akzessorischen Gene, die für Proteine kodieren, welche nicht an der Transkription beteiligt sind.

#### 1.1.4 Pathogenese der HIV-Infektion

Die Übertragung des HI-Virus verläuft über infizierte Körperflüssigkeiten wie Sperma, Vaginalsekret, Blut und Muttermilch. Bei einer Infektion gelangt das Virus entweder direkt ins Blut oder es muss zunächst die Schleimhautbarriere des menschlichen Körpers überwinden. Das HI-Virus kann proliferierende, ausdifferenzierte und im Gegensatz zu anderen Retroviren auch ruhende CD4-Zellen des peripheren Blutes und des lymphatischen Systems wie Monozyten, T-Lymphozyten, Makrophagen infizieren. Eingeleitet wird die HI-Virus-Infektion der Wirtszelle durch die Bindung des Glykoprotein gp120, der extramembranären Untereinheit des HIV-Hüllproteins, an den primären zellulären Rezeptor, das CD4-Rezeptor-Protein. Um den Prozess der Membranfusion von Virus- und Wirtszelle auszulösen, ist die Bindung an Korezeptoren der Wirtszellmembran notwendig; Korezeptoren sind z.B. die Chemokin-Rezeptoren CCR5 und CXCR4. Im Anschluss an die Bindung an einen Korezeptor kommt es zur Freilegung und Aktivierung eines weiteren Glykoproteins des HIV-Hüllproteins, dem gp41. Dieses kann sich dadurch in der Wirtszellmembran verankern und zu einer Verschmelzung von HI-Virus und Wirtszelle führen (36).

Nach der Fusion mit der Wirtszelle beginnt der Entpackungsprozess, bei dem das HIV-Kernprotein in das Zytoplasma der Wirtszelle entlassen wird. Daraufhin schreibt die viruseigene Reverse Transkriptase das in Form einer RNA vorliegende Virusgenom in komplementäre Doppelstrang-DNA um. Nach diesem Schritt liegt das HIV-Genom als

nicht integrierte, provirale Doppelstrang-DNA vor. Bis zu diesem Schritt kann der Prozess sowohl in einer ruhenden als auch in einer aktivierten Zelle ablaufen.

Allerdings erst die Aktivierung der Wirtszelle ermöglicht die Integration der proviralen DNA in den Zellkern. Vervollständigt mit dem Matrixprotein p17 und der viruskodierten Integrase transloziert das entstandene Provirus in den Zellkern der Wirtszelle. Dort wird das doppelsträngige, provirale DNA-Molekül durch die Integrase in die Wirtszell-Chromosomen eingefügt (5). Vom Zeitpunkt der Integration an besitzt das Provirus die Fähigkeit, das durch die viralen LTR-Sequenzen vermittelte Transformationspotential von Genen zu induzieren. Abhängig von der Lokalisation des integrierten Provirus kann es somit zu einer vermehrten oder verminderten Genexpression zellulärer Gene kommen. Dieser Prozess stellt einen Mechanismus dar, über den Retroviren Tumore wie zum Beispiel die malignen Lymphome induzieren können (117, 127).

In einer ruhenden Zelle kann das HI-Virus in der Form des Provirus über lange Zeit latent bleiben. In einer aktivierten Zelle erfolgt im Anschluss an die im vorherigen Absatz beschriebene Integration die Transkription und Translation der proviralen Gene, wodurch Vorläuferproteine entstehen. Diese werden beginnend in der Wirtszelle und abschließend im Viruspartikel außerhalb der Wirtszelle, dem Virion, zu reifen Proteinen prozessiert. Zunächst werden die Env-Vorläuferproteine in reife Hüllproteinen umgewandelt und zur Zellmembran transportiert (63). Dort assoziieren die Hüllproteine mit Gag- und Gag/Pol-Vorläuferproteinen, wodurch die Ausknospung eines unreifen Virions eingeleitet wird. Die endgültige Reifung des Virions zum infektiösen Partikel erfolgt abschließend durch die Spaltung der Gag- und Gag/Pol-Vorläuferproteine durch die virale Protease (69).

#### 1.1.5 Stadien der HIV-Infektion

Wie viele andere akute und chronische Erkrankungen wurden auch die HI-Virus-Infektion und das Vollbild AIDS einer Stadieneinteilung mit Hilfe eines medizinischen Klassifikationssystems unterzogen. Zunächst wurde hierfür die Klassifikation der „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) aus dem Jahre 1987 verwendet (4). Hierbei wurde der Verlauf der HIV-Krankheit in vier Gruppen eingeteilt, deren Klassifikation sich an klinischen Symptomen orientierte.

Mit den Jahren zeigte sich, dass diese Klassifikation für klinische Belange häufig wenig hilfreich war, weswegen diese Version 1993 revidiert wurde (1). Seither unterteilt das

Klassifikationssystem den Verlauf der HIV-Infektion in drei klinische Kategorien A, B und C und in drei CD4-Zellzahlbereiche 1, 2 und 3. Die Einordnung der Patienten erfolgt somit in neun Untergruppen A1 bis C3. Diese revidierte Fassung ermöglicht prognostische Aussagen und hat sich auch im klinischen Alltag bewährt. Analog zur alten Klassifikation ist eine Rückstufung von einer einmal erreichten Kategorie nicht möglich. Die Kriterien für die Zuweisung zu den einzelnen Stadien können Tabelle 2 und Tabelle 3 entnommen werden; eine Zusammenfassung hierzu liefert Tabelle 4.

**Tabelle 2: Klinische Kategorien nach CDC**

<b>Kategorie A</b>	asymptomatische HIV-Infektion
<b>Kategorie B</b>	Symptome und Erkrankungen, die nicht AIDS-definierend, aber ursächlich auf eine Störung der zellulären Immunabwehr im Rahmen der HIV-Infektion zurückzuführen sind
<b>Kategorie C</b>	AIDS-definierende Erkrankungen wie unter anderem die NHL

**Tabelle 3: Labor-Kategorien nach CDC**

<b>Kategorie 1</b>	> 499 CD4-Zellen/ $\mu$ l
<b>Kategorie 2</b>	200 - 499 CD4-Zellen/ $\mu$ l
<b>Kategorie 3</b>	< 200 CD4-Zellen/ $\mu$ l

**Tabelle 4: Zusammenfassung der Labor-Kategorien und klinischen Kategorien nach CDC**

<b>Kategorie</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
<b>1</b>	A1	B1	C1
<b>2</b>	A2	B2	C2
<b>3</b>	A3	B3	C3

### 1.1.6 Therapie und Verlauf der HIV-Infektion

Die Therapie der HIV-Infektion basiert darauf, die Krankheitsprogression zu stoppen, sowie opportunistische Infektionen und Malignome zu verhindern. 1996 wurde erstmals der Begriff der Hochaktiven-Antiretroviralen-Therapie (HAART) auf der AIDS-Konferenz in Vancouver geprägt. Durch die Einführung der HAART vergrößerte sich der Anteil der HIV-positiven Patienten, die im Stadium AIDS für zwei oder mehr Jahre überlebten, im Gegensatz zur Zeit vor 1996 von 64% auf 85%. Dies zeigte eine Studie von Schneider

et al., welche die Daten der Prä-HAART-Ära, aus den Jahren 1993 bis 1995, den Daten der HAART-Ära im Zeitraum zwischen 1996 und 2005 gegenüberstellte (38).

Derzeit gibt es sechs Kategorien antiretroviraler Medikamente. Nach den Nukleosid- und Nukleotid-Analoga (NRTI), den Nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI), den Proteaseinhibitoren (PI), den Fusionsinhibitoren und dem CCR5-Antagonisten sind die Integraseinhibitoren die sechste zugelassene antiretrovirale Wirkstoffklasse. Die sechs Kategorien unterscheiden sich in ihren Angriffspunkten gegen das HI-Virus. NRTI, NNRTI, PI und die Gruppe der Integraseinhibitoren greifen an verschiedenen Stellen in den Replikationszyklus des HI-Virus ein.

Im April 2007 wurden die Daten einer randomisierten Phase-II-Studie zu den Antagonisten am CCR5-Rezeptor im Lancet veröffentlicht (49). Diese Gruppe an antiretroviralen Medikamente hemmt das Andocken des HI-Virus an die Zelloberfläche über den Ko-Rezeptor CCR5. Im Gegensatz dazu greifen die Fusionsinhibitoren, welche bereits seit Mai 2003 europaweit zugelassen sind, einen Schritt nach der Kontaktherstellung zwischen Virus und Wirtszelle an. Damit verhindern sie das Verschmelzen der beiden Komponenten und darüber den Eintritt des Virus in die menschliche Zelle.

Für das Monitoring der HIV-Infektion ist die regelmäßige Bestimmung von Verlaufsparemtern besonders wichtig. Schon früh nach Bekanntwerden der ersten klinischen Fälle war der Abfall der CD4-Zellen ein akzeptierter Marker des Krankheitsverlaufs (104).

Als weiterer wichtiger Verlaufsparemeter wird heute routinemäßig die Viruslast im Blut des HIV-positiven Patienten bestimmt. Die Viruslast gilt definitionsgemäß als unterhalb der Nachweisgrenze, wenn weniger als 50 Viruskopien pro ml Blut nachweisbar sind. Beide Parameter bilden gemeinsam die Grundpfeiler der Erfolgskontrolle einer antiretroviralen HIV-Therapie.

## 1.2 HIV-assoziierte Non-Hodgkin-Lymphome

### 1.2.1 Allgemein

Die enge Assoziation zwischen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) und HIV ist lange bekannt. Nur rund ein Jahr nach der Erstbeschreibung des erworbenen

Immundefizienzsyndroms wurden bereits erste Fälle publiziert (151). Im Jahre 1985 wurden durch die CDC aggressive B-Zell-NHL bei HIV-infizierten Patienten als AIDS-definierende Krankheit klassifiziert (54, 77).

Das relative Risiko an einem NHL zu erkranken ist bei HIV-positiven Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht (47). HIV-assoziierte NHL tragen auch im Zeitalter der HAART nach wie vor wesentlich zur Morbidität und Mortalität von HIV-positiven Patienten bei (94, 133).

### 1.2.2 Klassifikationen und Stadien-Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome

Die Klassifikation der HIV-assoziierten Lymphome erfolgt heute nach der international einheitlich anerkannten Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Diese wird - wie auch bei HIV-negativen Patienten - mit Hauptaugenmerk auf den histologischen Subtyp angewandt (66, 135), während das Lymphomstadium nach den Empfehlungen von Ann Arbor eingeteilt wird (23).

Lange Zeit war es nicht möglich, das Prinzip der zellulären Herkunft erfolgreich auf die Klassifizierung der malignen Lymphome anzuwenden. Dies änderte sich erst mit der Aufklärung der zellulären Zusammensetzung des lymphatischen Gewebes und der Entwicklung von Methoden, mit denen die verschiedenen Zellarten des lymphatischen Systems zuverlässig voneinander unterschieden werden konnten. Inzwischen ist überzeugend gezeigt worden, dass die zelluläre Herkunft die morphologischen und klinischen Merkmale der meisten Lymphome wesentlich bestimmt und damit eine tragfähige Basis für die Klassifikation der Mehrzahl der malignen Lymphome darstellt (31). Heute bildet die Immunphänotypisierung die Basis für die moderne Klassifizierung von Lymphomen.

Über Jahrzehnte hinweg standen sich in der Fachliteratur konkurrierende und kaum vergleichbare Einteilungen der malignen Lymphome gegenüber. Einen kurzen historischen Überblick über wichtige Eckdaten der Lymphomklassifikationen gibt Tabelle 5.

**Tabelle 5: Historischer Überblick über die Lymphomklassifikationen**

1832	Hodgkin beschreibt die nach ihm benannte Krankheit
1925/1927	Brill and Symmers beschreiben das folliculäre Lymphoma
1958	Burkitt beschreibt das nach ihm benannte Lymphom
1962-1966	Entdeckung der blastischen Transformation von Lymphozyten und Existenz von B-Zellen und T-Zellen
1966	Rappaports Klassifikation
1974	Kiel-Klassifikation
1976	WHO
1982	Working Formulation
1988	Aktualisierung der Kiel-Klassifikation
1994	R.E.A.L. -Klassifikation
1998	WHO-Konsensus-Klassifikation

Aufgezeigt wird die chronologische Entwicklung der Lymphomklassifikationen mit den wichtigsten Eckdaten. Neben den genannten gab es weitere Klassifikationen, die an dieser Stelle nicht zur Darstellung kommen.

Die Kiel-Klassifikation wurde im deutschsprachigen Europa und die „Working Formulation“ vornehmlich in den USA verwendet. Anfang der 90er-Jahre konnte die unbefriedigende Situation der unheitlichen Klassifikationssysteme überwunden werden, indem Pathologen beider Kontinente anhand aktueller wissenschaftlicher Daten eine neue Lymphomklassifikation, die so genannte „Revised-European-American-Lymphoma“ (R.E.A.L.)-Klassifikation, erarbeiteten. Im Mittelpunkt der R.E.A.L.-Klassifikation stand die Definition verschiedener Lymphomkrankheiten, die sich mit hoher Reproduzierbarkeit diagnostizieren ließen. Hierzu wurden nicht nur morphologische und klinische, sondern entsprechend den damals neuen Erkenntnissen auch immunophänotypische und molekulargenetische Merkmale herangezogen. Eine internationale Studie hat damals die hohe Reproduzierbarkeit und klinische Verwendbarkeit dieser Klassifikation bestätigt (2). Im Jahre 1998 hat ein von der WHO eingesetztes internationales Pathologengremium die R.E.A.L.-Klassifikation aktualisiert und unter der Bezeichnung "WHO-Klassifikation der Malignen Lymphome" im Jahre 2001 veröffentlicht (66, 135). Bis heute wird die Klassifikation unter der Schirmherrschaft der WHO in regelmäßigen Abständen überarbeitet.

Zahlreiche Publikationen beschreiben ungewöhnliche Lokalisationen, die besonders bei HIV-assoziierten NHL vorkommen. Hierzu zählen: Gingiva, paranasale Sinus, Subkutan- und Weichteilgewebe (71, 76, 83, 89, 150).



Die Stadieneinteilung der HIV-assoziierten Lymphome erfolgt analog zu der Einteilung bei nicht HIV-assoziierten Lymphomen nach Ann Arbor. Diese international angewandte Klassifizierung, auf die sich Fachleute 1971 bei einer Konferenz in Ann Arbor einigten, wird zur Stadieneinteilung beim Morbus Hodgkin ebenso wie beim NHL angewandt (11, 119). Es werden vier Stadien unterschieden (siehe Tabelle 6). Der Befall des Knochenmarks und der diffuse Organbefall sind automatisch Stadium IV nach Ann Arbor. Die vier Stadien werden zusätzlich durch den Großbuchstaben B ergänzt, wenn Allgemeinsymptome vorliegen. Definitionsgemäß gehören die Symptome Nachtschweiß, Fieber (> 38 °C) und Gewichtsverlust (> 10% in 6 Monaten) dazu. Desweiteren wird der Einteilung der Großbuchstabe E hinzugefügt, sofern ein Befall extranodaler Organe vorliegt und der Großbuchstabe N, wenn sich das Ausmaß auf Lymphknotenregionen beschränkt.

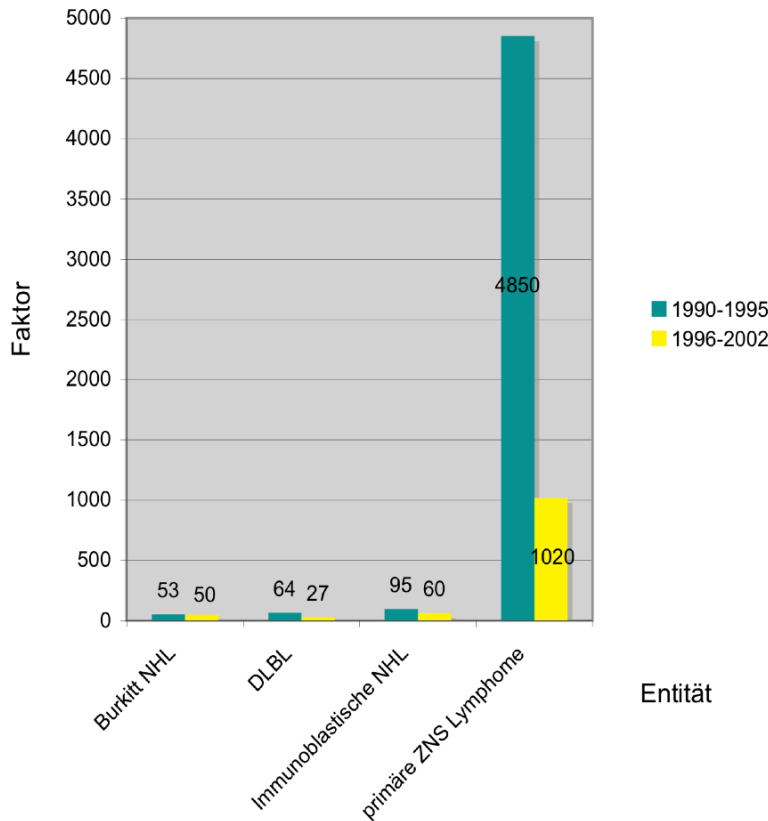
**Tabelle 6: Ann-Arbor-Stadien**

<b>Ann-Arbor Stadium</b>	<b>Ausprägung</b>
<b>I</b>	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
<b>II</b>	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
<b>III</b>	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Vorliegen von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III E oder III N/E)
<b>1</b>	Subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portaler Lymphknoten isoliert oder gemeinsam
<b>2</b>	Subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten isoliert oder gemeinsam
<b>IV</b>	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

### 1.2.3 Epidemiologie und Histologie des HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms

Maligne Lymphome sind eine häufige Neoplasie bei AIDS-Patienten. Etwa 20% aller HIV-infizierten Patienten versterben an einem Lymphom (75, 82). Der jährliche prozentuale Anteil der NHL an der Erstmanifestation von AIDS ist sogar nach Einführung der HAART in Westeuropa von 3,6% (1994) auf 4,9% (1997) angestiegen (43). Eine Multizentrum-Studie über ein Kollektiv von 7300 HIV-positiven Patienten in 52 europäischen HIV-Zentren berichtet von einem Anstieg um 12% zwischen den Jahren 1994 und 1998 (94). Allerdings dokumentieren aktuelle Daten aus der Schweiz, dass unter den HIV-positiven Patienten, die mittels einer HAART therapiert wurden, lediglich das Alter signifikant mit dem Risiko der Erkrankung an einem NHL verknüpft war (110).

Insgesamt scheint jedoch das relative Risiko, an einem Lymphom zu erkranken, auch im Zeitalter der HAART im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht zu sein (39, 47). In Abhängigkeit vom histologischen Subtyp des Lymphoms schwanken die Angaben zwischen einem um den Faktor 1000 erhöhten Risiko beim primären ZNS-Lymphom und einem um den Faktor 14 erhöhten Risiko für die Erkrankung an einem niedrigmalignen NHL (47). Im Mittel liegt das Risiko HIV-positiver Patienten, an einem NHL zu erkranken, im Vergleich zur Normalbevölkerung um den Faktor 165 erhöht. Den Überblick über einzelne Subtypen des HIV-assoziierten NHL und deren Risikoerhöhung im Vergleich zur Normalbevölkerung gibt Abbildung 2 wieder.



**Abbildung 2: Relatives Risiko von HIV-positiven Patienten an einem Lymphom zu erkranken im Vergleich zur Normalbevölkerung in den USA (47)**

Aufgezeigt wird das relative Risiko HIV-positiver Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung, an einem Lymphom vom Burkitt-Typ, diffusgroßzelligen NHL, immunoblastischen NHL oder primärem ZNS-Lymphom zu erkranken. Zudem wird durch die Gegenüberstellung der Daten für die Zeiträume 1990 bis 1995 (Prä-HAART-Ära) und 1996 bis 2002 (HAART-Ära) die Entwicklung des relativen Risikos deutlich.

DLBL: diffus-großzelliges B-Zell-NHL

Ebenso wie bei immungesunden Patienten tritt das NHL bei HIV-positiven Patienten häufiger bei Männern auf. Die Altersverteilung verläuft zweiphasig. Den ersten Anstieg verzeichnet man in der Adoleszenz und dem jungen Erwachsenenalter, während der zweite Anstieg im mittleren Alter von unter 60 Jahren zu beobachten ist.

Histopathologisch finden sich bei HIV-positiven Patienten zu über 90% hochmaligne aggressive NHL der B-Zellreihe. Hochmaligne NHL mit B-Zell-Herkunft zeigen vor allem

folgende Subtypen (134): diffus großzellige NHL (DLBL) bzw. unklassifizierbare Lymphome mit einer Häufigkeit von 40% bis 60% und Burkitt bzw. Burkitt-ähnliche Lymphome mit einer Häufigkeit von 30% bis 40% (32, 80, 112). Auf die B-Zell-Herkunft weisen die exprimierten Oberflächen-Antigene CD20 und CD19 hin, die mittels Immunphänotypisierung nachgewiesen werden können. Neben jenen Lymphomen mit B-Zell-Herkunft werden auch HIV-assoziierte NHL der T-Zell-Reihe beschrieben (73). Diese kommen jedoch deutlich seltener vor.

Klinisch unterscheidet man systemische Lymphome (Anteil von ca. 80% in der Prä-HAART-Ära) von primären ZNS-Lymphomen (Anteil von ca. 20% in der Prä-HAART-Ära) und von den spezifisch bei HIV-positiven Patienten vorkommenden primären Körperhöhlenerguss-Lymphomen (Anteil von ca. 5% in der Prä-HAART-Ära) (10, 12, 42, 46). Desweiteren lässt sich das plasmablastische Lymphom der Mundhöhle fast ausschließlich bei HIV-infizierten Patienten nachweisen (34). Das angedeutete prozentuale Verteilungsmuster hat sich in der Gruppe der systemischen Lymphome auch nach Einführung der HAART nicht wesentlich geändert (128). Anders ist dies bei den primären ZNS Lymphomen: Der positive Effekt der HAART zeigt sich hier am deutlichsten, wie 2006 von Engels et al. für die USA dargelegt werden konnte (siehe Abbildung 2) (39).

#### 1.2.4 Pathogenese des HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms

Das erhöhte Risiko von HIV-positiven Patienten, an einem Lymphom zu erkranken, scheint auf einem multifaktoriellen Geschehen zu basieren. Zu nennen sind die Transformationseigenschaften des Retrovirus an sich, die Dauer und der Grad des Immundefektes, ebenso wie die Induktion von Zytokinen und Infektionen mit dem Epstein-Baar-Virus (EBV) sowie mit dem Humanen Herpes Virus 8 (75).

Da das HI-Virus zu den Retroviren gehört, hat es die Eigenschaft, sich über eine DNA-Zwischenform, die komplementäre DNA, in die Wirts-DNA zu integrieren. Lange wurde vermutet, dass die Integration des HI-Virus separat betrachtet ein onkogenetisch irrelevanter Nebenprozess bei der Pathogenese des HIV-assoziierten NHL sei (67). Untermuert wurde dies durch die Tatsache, dass Southern-blot-Analysen HIV-assoziiertes NHL das HI-Virus nicht nachweisen konnten (75). Einzelne Arbeiten hingegen konnten eine Integration des HI-Virus in T-Zell-Lymphome nachweisen (57). Der Schwerpunkt in der Pathogenese der NHL der B-Zell-Reihe liegt allerdings eher in

einer durch das HI-Virus induzierten inadäquaten B-Zell-Kontrolle. Es wird angenommen, dass die Anzahl an CD4-Zellen und die chronische B-Zell-Stimulation zu einer verstärkten Proliferation sowie zu einer vermehrten Induktion von Zytokinen führt und letztendlich bei einem transformierten B-Zell-Klon endet (52).

Einen weiteren Ansatzpunkt in der Erforschung der Pathogenese der HI-Virus-assoziierten NHL bietet der Einfluss von Infektionen. Unter den Patienten mit HIV-assoziierten NHL sind 40-50% EBV-positiv. Bei EBV-negativen NHL scheinen somit wahrscheinlich andere pathogenetische Faktoren an der malignen Transformation beteiligt zu sein.

Neben der Assoziation mit einer EBV-Infektion scheint beim Burkitt-Lymphom ein pathogenetischer Einfluss durch die Translokation des c-myc-Onkogens und beim NHL vom diffus-großzelligem Typ durch die Translokation des bcl-6-Gens zu bestehen (78). Ebenso sind vermutlich Mutationen bzw. Deletionen des Tumorsuppressorgens p53 und des ras-Gens mit der Pathogenese der HIV-assoziierten NHL verbunden. Ein Review über die virale Ätiologie AIDS-assoziiierter maligner Tumore aus dem Jahr 2008 von Angeletti et al. weist auf Studien hin, die aufzeigen, dass sich die Anzahl und die Art der Gendefekte in der histopathologischen Entität der HIV-assoziierten NHL widerspiegeln (6).

#### 1.2.5 Prognostische Faktoren und Risikofaktoren des HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms

Im Hinblick auf die Wahl der Therapie des HIV-assoziierten NHL, scheint die Orientierung an prognostischen Faktoren besonders wichtig. Retrospektive Studien haben gezeigt, dass Faktoren, die mit der zugrundeliegenden Immundefizienz einhergehen wie die CD4-Zellzahl, opportunistische Infektionen und der Allgemeinzustand starke Prädiktoren für das spätere Überleben der Patienten sind (71, 83, 89, 118, 120, 136).

In der Zeit vor Einführung der HAART wurde von einigen Autoren vermutet, dass hinsichtlich der Prognose der Lymphomkrankung bei HIV-positiven Patienten besonders der Befall extranodaler Organe sowie die Beteiligung des Knochenmarks richtungsweisend sei (76, 150). Im Zeitalter der HAART-Behandlung scheint diesbezüglich ein Paradigmenwechsel stattgefunden zu haben, der die Bedeutung der tumorassoziierten Faktoren, welche auch bei HIV-negativen Patienten risikoassoziiert

sind, in den Vordergrund rücken lässt; hierzu gehören das Ann-Arbor-Stadium, der histologische Subtyp und eine Knochenmarkinfiltration bei Erstdiagnose (60).

Der Internationale Prognostische Index (IPI), der 1996 erstmals durch Shipp et al. publiziert wurde, umfasst die Risikofaktoren ohne Berücksichtigung der HIV-Infektion (3, 125). Dennoch kann der IPI auch auf HIV-assoziierte NHL angewendet werden, wie einige Studien herausgearbeitet haben (101, 120). Der IPI unterteilt die NHL hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens und des Gesamtüberlebens in vier verschiedene Risikogruppen (3, 124) (siehe Kapitel 3.6 Tabelle 14). Die fünf Faktoren Alter, Serum-Laktatdehydrogenase (LDH), Ann-Arbor-Stadium, Extranodalbefall und Allgemeinbefinden nach WHO, die durch die internationale Literatur auch bei HIV-positiven Lymphompatienten als prognostisch wegweisend detektiert wurden, fließen in diese Unterteilung ein (60, 136, 144) (siehe Kapitel 3.6 Tabelle 13).

Hinsichtlich der Beurteilung des Allgemeinzustandes gibt die WHO einen standardisierten Index an, der 1982 erstmals von der „Eastern Cooperative Oncology Group“ veröffentlicht wurde und fünf Stadien unterscheidet (103). Abhängig vom Ausmaß der körperlichen Einschränkung im Alltag werden fünf Ausprägungsgrade unterschieden (Grad 0: normale körperliche Aktivität ohne besondere Hilfe möglich bis Grad 4: vollständig pflegebedürftig und zu 100% krankheitsbedingt bettlägerig).

Neben den allgemeinen Risikofaktoren, die im IPI erfasst werden, gibt es bestimmte HIV-spezifische Faktoren, die das Risiko eines Lymphomrezidivs beeinflussen (siehe Tabelle 7). Einige Studien haben gezeigt, dass der Immundefekt sowie der IPI Einfluss auf eine komplette Remission und das Gesamtüberleben haben (120).

Als wegweisender Parameter für den Immunstatus liefert die CD4-Zellzahl bei Erstdiagnose des NHL einen entscheidenden Beitrag für den Therapieverlauf. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine CD4-Zellzahl  $< 100/\mu\text{l}$  mit geringeren Raten an kompletten Remissionen korreliert hat (72, 88, 96).

Ebenso zeigt sich, dass das Stadium AIDS, wenn es bereits vor der NHL-Diagnose eingetreten ist, negativen Einfluss auf die Rate an vollständigen Remissionen und damit auf das Gesamtüberleben der Patienten hat.

In engem Zusammenhang mit dem CD4-Zellstatus steht die Einnahme einer suffizienten HAART. Diese ist für den Verlauf der Lymphomkrankung des HIV-positiven Patienten prognostisch günstig (60, 110, 132-134). Im Umkehrschluss ist eine insuffiziente HAART und die damit verbundene beeinträchtigte Immunfunktion für den

Verlauf der malignen Erkrankung ein Risikofaktor. Daher wird die Einnahme einer HAART bei einer HIV-assoziierten Lymphomerkkrankung empfohlen und somit in der vorliegenden Arbeit auch im folgenden Kapitel als Bestandteil der Therapie des HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms näher beleuchtet.

Von einigen Arbeitsgruppen wird zusätzlich der Einfluss der histologischen Entität des HIV-assoziierten NHL in Zusammenhang mit dem Risiko für ein Rezidiv gebracht. Vor der Einführung der HAART im Jahr 1996 schien der histologische Subtyp das mediane Überleben der Patienten nicht wesentlich zu beeinflussen. Das mediane Überleben lag in der Prä-HAART-Ära für systemische NHL bei 4 Monaten und für primäre ZNS-Lymphome bei 2 Monaten (35). Für das Zeitalter der HAART stellten Spina et al. im Jahr 2005 aus mehreren Studien die Daten zum Burkitt-NHL den Daten zum diffus-großzelligen NHL bei HIV-positiven Patienten gegenüber. Die zitierten Studien zeigten in der Gruppe der Burkitt-Lymphome signifikant schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der Rate an kompletten Remissionen (Therapie mit Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, und Etoposid: 52% versus 77%) und hinsichtlich des medianen Überlebens (Doxorubicin Chemotherapieschemata: 8 Mo. versus 22 Mo.) (130).

**Tabelle 7: Zusammenfassung der HIV-spezifischen Risikofaktoren**

<b>CD4-Zellen</b>	< 100/µl (88) bzw. < 50/µl (146)
<b>frühere AIDS-definierende Krankheit</b>	ja (60)
<b>HAART</b>	insuffizient bzw. keine (60)
<b>Histologie</b>	Burkitt Lymphom (130)

Aufgezeigt werden die Faktoren, die mit der HIV-Erkrankung in Verbindung stehen und das Risiko für ein Rezidiv der Lymphomerkkrankung bzw. ein Therapieversagen erhöhen.

## 1.2.6 Therapie des HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms

### 1.2.6.1 Einleitung

Die Entwicklungen hinsichtlich der Prognose des HIV-assoziierten NHL im Zeitalter der HAART haben einen potentiell kurativen Ansatz der Behandlung realistisch werden lassen. Wegen der schnellen Generalisation der HIV-assoziierten NHL sind jedoch auch frühere Stadien selten begrenzt. In der Regel wird jedes aggressive HIV-assoziierte NHL primär systemisch mit einer Chemotherapie behandelt. Bei einem Tumorprogress kommen andere Ansätze wie zum Beispiel Ausweich-Chemotherapieschemata, eine

CD20-Antikörpertherapie, eine Radiatio oder in Einzelfällen eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) zum Einsatz. Anhand der verschiedenen IPI-Risikogruppen (siehe Kapitel 3.6 Tabelle 14) und unter Berücksichtigung der HIV-spezifischen Risikofaktoren (siehe Kapitel 1.2.5 Tabelle 7) ist es heute möglich, die Therapie des HIV-assoziierten NHL risikoadaptiert auszuwählen.

#### *1.2.6.2 Initiale Chemotherapie beim HIV-assoziierten NHL*

Wie in der Prä-HAART-Ära so gibt es auch im Zeitalter der HAART international unterschiedliche Behandlungsstrategien des HIV-assoziierten NHL. HIV-assoziierte NHL werden allerdings überwiegend durch CHOP, eine Kombination aus den Substanzen Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisolon behandelt. Vor mehr als 30 Jahren wurde durch die „Southwest Oncology Group“ das CHOP-Regime in die Therapie der NHL eingeführt (93). Über einen langen Zeitraum zeigte sich bezüglich der Behandlung von aggressiven NHL bei HIV-negativen Patienten eine Verbesserung gegenüber anderen Chemotherapieregimen (41). Allerdings konnten in den letzten Jahren unter intensiverer Chemotherapie bei HIV-negativen Patienten verbesserte Raten an kompletten Remissionen und gesteigerte Überlebensraten nachgewiesen werden (106, 115, 139).

CHOP schien auch bei HIV-assoziierten NHL lange Zeit im Hinblick auf die Remissionsdaten einen Vorteil gegenüber anderen Kombinationen zu haben. Allerdings scheint die hohe Inzidenz an aggressiven NHL wie dem Burkitt-NHL bei HIV-positiven Patienten ebenfalls ein intensiveres Procedere nahe zu legen. Im Jahr 2006 legte die deutsche Multizentrum-Studie von Hoffmann et al. für aggressive Burkitt bzw. Burkitt-ähnliche NHL bei HIV-positiven Patienten ähnliche Tendenzen wie bei HIV-negativen Patienten dar (61). Die 1-Jahres-Überlebensrate in der Patientengruppe mit dem Protokoll der „German multi-center study group for adult acute lymphoblastic leukemia“ (GMALL), dem intensiveren Chemotherapieregime, war mit 65% deutlich höher als in der CHOP-Vergleichsgruppe mit 44%. Es wurde geschlussfolgert, dass im Zeitalter der HAART bei besonders aggressiven HIV-assoziierten NHL wie dem Burkitt-Typ intensivere Chemotherapieregime als CHOP eingesetzt werden sollten. Da die Toxizität der Chemotherapeutika bei HIV-positiven Patienten hingegen geringer ist als bei HIV-negativen Patienten, werden immer wieder auch weniger intensive sowie dosisreduzierte Regime in Studien geprüft (73, 97, 140).



### 1.2.6.3 CD20-Antikörpertherapie beim HIV-assoziierten NHL

Neue therapeutische Optionen eröffnet seit einigen Jahren die Immuntherapie mit Rituximab, einem monoklonalen Antikörper, der 1998 zunächst zur Behandlung des NHL bei HIV-negativen Patienten in Deutschland zugelassen wurde. Rituximab richtet sich gegen das B-Zell-Oberflächen-Antigen CD20. Dieses Antigen wird auf allen normalen B-Zellen sowie auf ungefähr 85% aller B-NHL-Zellen exprimiert. Eine Studie der „Groupe d'Etude des Lymphome de l'Adulte“ an HIV-negativen Patienten konnte darlegen, dass durch den CD20-Antikörper Rituximab bei den Patienten, die das Protoonkogen bcl-2 überexprimierten und damit weniger gut auf eine alleinige Chemotherapie ansprachen, die Gesamtüberlebensrate von 48% auf 67% anstieg (29). Auch für HIV-negative Patienten mit aggressiven NHL in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium konnte eine Verbesserung der Ansprechraten auf die Chemotherapie durch Rituximab nachgewiesen werden (16).

Die positiven Ergebnisse, die der Einsatz des CD20-Antikörpers bei HIV-negativen Patienten erbrachte, veranlasste einige Forschungsgruppen zum Einsatz von Rituximab bei HIV-assoziierten NHL (29, 53, 107). Die Forschungsgruppe um Kaplan et al. sorgte mit ihrer Veröffentlichung im Jahre 2005 für Aufsehen (72). Jene Arbeitsgruppe des „National Cancer Institute“ veröffentlichte erstmals Daten einer Phase III Studie zum Einsatz von Rituximab in Kombination mit CHOP bei HIV-positiven Patienten. Zwar konnte diese Kombination die CR-Rate erhöhen und ebenso die tumorbedingte Rate an Todesfällen senken, die Todesrate bedingt durch Infektionen stieg jedoch an. In der angesprochenen Studie – dies sollte der Vollständigkeit halber hinzugefügt werden – zeigten 9 der 15 an Infektionen verstorbenen Patienten, die Rituximab bekamen, CD4-Zellzahlen von weniger als 50/ $\mu$ l. Eine so geringe CD4-Zellzahl wurde als ein zusätzliches Risiko, an einer Infektion zu versterben, gedeutet. Seit der Veröffentlichung dieser Kaplan-Studie ist der Einsatz von Rituximab bei HIV-positiven Patienten zurückhaltender geworden. Es gibt jedoch auch andere Rituximab-Studien, die hohe Raten kompletter Remissionen ohne eine zugleich erhöhte Mortalität an Infektionen bei HIV-positiven Patienten dokumentieren (17, 131, 149). In diesem Zusammenhang laufen derzeit Versuche, in denen über ein verlängertes Infusionsschema der Kombination von chemotherapeutischen Substanzen und Rituximab, sowohl das therapeutische Potential erhöht, als auch die Toxizität vermindert werden soll. Beim Jahrestreffen der „American Society of Clinical Oncology“

2008 stellten Levine et al. Studienergebnisse für HIV-assoziierte NHL vor, die für das EPOCH-Schema keine gesteigerte Toxizität bei gleichzeitiger Verabreichung mit Rituximab im Vergleich zur getrennten Verabreichung zeigten (81).

#### 1.2.6.4 Ausweich-Chemotherapie beim HIV-assoziierten NHL

Trotz der potentiellen Kurabilität des NHL beim HIV-positiven Patienten zeigt sich dennoch eine relativ hohe Rate an Rezidiven und an Therapierefraktärität. Da die Hochdosis-Chemotherapie (HD) mit ASZT bisher nur in Einzelfällen bei HIV-positiven Patienten eingesetzt wird, kommen in der Regel zunächst Ausweichschemata wie z.B. IMVP-16 zur Anwendung.

IMVP-16 ist eine Chemotherapie-Kombination aus Ifosfamid, Methotrexat und Etoposid (VP-16), die auf die Arbeitsgruppe um Cabanillas et al. aus dem Jahr 1982 zurückgeht (21). Der abweichende Zeitpunkt der Methotrexat-Injektion bei gleichbleibender Substanzkombination führte zu der durch Herbrecht et al. im Jahr 1989 eingeführten Abkürzung VIM (siehe Tabelle 8 farblich hinterlegt) (56).

**Tabelle 8: Gegenüberstellung der Chemotherapieschemata IMVP-16 und VIM**

	IMVP-16			VIM		
	Zyklus = 21 Tage Ende der Therapie: max. nach 6 Zyklen			Zyklus = 21 Tage Ende der Therapie: max. nach 6 Zyklen		
Ifosfamide	1 g/m <sup>2</sup>	i.v. über 1 h	Tag 1 bis 5	1 g/m <sup>2</sup>	i.v. über 1 h	Tag 1 bis 5
Methotrexat	30 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 3 und 10	30 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1 und 5
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v. über 1 h	Tag 1 bis 3	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v. über 1 h	Tag 1 bis 3

Aufgezeigt werden das IMVP-16-Schema und VIM-Schema. Farblich hinterlegt (grau) sind die Unterschiede zwischen den beiden Verabreichungsweisen.

Bei IMVP-16 handelt es sich um eine Kombination von Wirkstoffen, die zum einen vom CHOP-Schema abweicht, und zum anderen ein neues Wirkungsprofil aufweist, welches im Einzelnen wie folgt aussieht:

Ifosfamid gehört zu der Gruppe der Zytostatika mit alkylierender Wirkung, die dazu führt, dass die DNA-Replikation der Tumorzelle gehemmt wird. Ifosfamid wird in der Bekämpfung maligner Lymphome schon lange Zeit genutzt. Auch wenn es für eine Überlegenheit dieses Chemotherapeutikums gegenüber anderen Schemata bisher keinen kontrolliert randomisierten Nachweis gibt, gilt die Wirksamkeit in Kombination mit

weiteren Zytostatika als gesichert (109). An Nebenwirkungen des Wirkstoffs tritt insbesondere eine starke Knochenmarksuppression auf.

Methotrexat hingegen ist ein Antimetabolit, welcher als Pseudosubstrat die Dihydrofolatreduktase kompetitiv hemmt und letztlich darüber die DNA-Replikation inhibiert. Die DNA-Synthesehemmung insbesondere der schnell proliferierenden Zellen steht im Zusammenhang mit den teilweise schweren Nebenwirkungen einer Methotrexat-Therapie wie Leukopenie, Thrombopenie und Anämie.

Etoposid wird wie die zuvor genannten Wirkstoffe Ifosfamid und Methotrexat ebenfalls gewöhnlich in Kombination mit anderen Zytostatika eingenommen. Etoposid wirkt über die Hemmung der Topoisomerase II. Die Topoisomerase II führt Doppelstrangbrüche in die DNA ein, um sie entwinden zu können. An diesem Prozeß des Entwindens sind weitere Proteine beteiligt, die einen Komplex bilden, der von Etoposid stabilisiert wird. Dies führt zu persistierenden DNA-Doppelstrangbrüchen. Da die proliferierenden Lymphomzellen einen höheren Spiegel an DNA-Topoisomerase II besitzen, sind diese Zellen empfindlicher gegenüber dem Wirkstoff Etoposid. Auch bei Etoposid treten allerdings toxische Wirkung auf die Knochenmarkproliferation auf.

Die Verträglichkeit der Kombination aus den drei Einzelsubstanzen scheint jedoch, wie die Studie von Cabanillas et al. im Jahr 1982 zeigen konnte, bei HIV-negativen Patienten verhältnismäßig gut zu sein. Hingegen variierte der Anteil an Patienten mit kompletter bzw. partieller Remission in den einzelnen Kollektiven mit IMVP-16-Therapie relativ stark (50-70%), weswegen der Nutzen von IMVP-16 als Ausweichschema bei HIV-negativen Patienten in der Vergangenheit durchaus kritisch betrachtet wurde (62, 123). Im Gegensatz zu anderen Ausweichschemata wird die Applikation von IMVP-16 über einen längeren Zeitraum vorgenommen. Eventuell lässt sich hier ein Zusammenhang mit der relativ guten Verträglichkeit des Ausweichschemas herstellen (14, 141).

#### *1.2.6.5 Die Hochaktive-Antiretrovirale-Therapie als Bestandteil des Therapiekonzepts beim HIV-assoziierten NHL*

Die chronische Infektion mit dem HI-Virus führt nach wie vor zu einem erhöhten Risiko, an einem malignen Tumor wie dem aggressiven NHL zu erkranken. Seit der Einführung der HAART hat sich hinsichtlich der AIDS-definierenden Krankheiten das Spektrum an

Morbidität und Mortalität jedoch gewandelt. Es zeigt sich ein Rückgang der meisten AIDS-definierenden Krankheiten (20, 22, 65, 79, 92, 94).

Im Gegensatz zu anderen AIDS-definierenden Krankheiten ist jedoch die Inzidenz der HIV- assoziierten NHL nach Einführung der HAART 1996 nicht so stark gesunken (24, 92). Vereinzelt berichteten Studien sogar von einem Anstieg der Rate an HIV-assozierten NHL von 4% 1994 auf 16% 1998 (94, 133). Mehrheitlich widerlegen aktuelle Daten diesen Anstieg jedoch (13, 22, 26, 35, 51, 55, 86, 97, 147). Man geht heute davon aus, dass die Einnahme einer HAART vor der Entwicklung eines NHL schützt und das Überleben nach einem HIV-assozierten NHL verbessert.

Es steht jedoch auch fest, dass immer noch viele HIV-positive Patienten an einem NHL versterben (132, 133). Lediglich CD4-Werte  $> 289/\mu\text{l}$  scheinen laut einer Studie von Stebbing et al. aus dem Jahr 2004 mit einer geringeren NHL-Inzidenz assoziiert zu sein (133). Da die suffiziente Anwendung einer HAART jedoch in aller Regel mit einem Anstieg der CD4-Zellzahlen assoziiert ist, scheint der Anteil der HIV-positiven Patienten mit niedrigen CD4-Zellzahlen zu sinken (13). Zugleich scheint ein Aussetzen der HAART bzw. das Nichtansprechen des Immunsystems auf eine HAART mit einer Steigerung der Inzidenz von HIV-assozierten NHL einherzugehen (110, 132, 133).

Wie bereits im Kapitel 1.2.5 dieser Arbeit berichtet wurde, ist eine suffiziente HAART grundsätzlich ein prognostisch günstiger Faktor für den Verlauf der Lymphomkrankung. Studien der HAART-Ära berichten in den Fällen mit günstigen CD4-Zellzahlen von Ansprechraten auf die Lymphomtherapie und Überlebensraten, die jenen der HIV-negativen Patienten nahe kommen (7, 18, 61, 85, 100, 113, 138, 143). Die Prognose der Patienten mit HIV-assozierten NHL scheint aufgrund verlängerter Überlebenszeiten durch eine HAART-Einnahme insgesamt verbessert zu sein (7, 60). Diese Ergebnisse zeigen sich unabhängig davon, welche Kombination an antiretroviralen Medikamenten eingenommen wurde; signifikante Unterschiede zwischen den Substanzklassen konnten bisher nicht beobachtet werden (133). Die dennoch unterschiedlichen Beobachtungen der verschiedenen Forschungsgruppen bezüglich des Einflusses einer HAART auf das Überleben, lassen vermuten, dass die Rolle der Immunfunktion abhängig vom histologischen Subtyp der NHL variiert (74, 85, 129). Bei einigen Subtypen könnte ein direkter Eingriff der HAART in die Tumorphogenese bestehen (88). Zugleich deuten neuere Studien darauf hin, dass Lymphomentitäten wie das immunoblastische Lymphom und insbesondere das primäre ZNS-Lymphom eher aufgrund des Immundefektes entstehen, während beispielsweise

das Burkitt-Lymphom und der Morbus Hodgkin vermutlich eher durch die chronische B-Zell-Stimulation ausgelöst werden (152).

Hinsichtlich der Verträglichkeit einer HAART während der Lymphomtherapie wurde von Bower et al. festgestellt, dass Proteaseinhibitoren Wechselwirkungen mit zytotoxischen Substanzen zeigen (19). Hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Chemotherapie-assoziierten Neutropenien durch die Gabe einer HAART-Kombination mit Proteaseinhibitoren. In einer anderen Studien hingegen wird die Kombination aus HAART-Schemata mit Proteaseinhibitoren und CHOP gut toleriert (84).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine suffiziente HAART bei HIV-positiven Patienten mit NHL das Überleben verlängert, obwohl eine vollständig kontrollierte HI-Virus-Replikation nicht obligat mit dem Erreichen einer kompletten Remission durch die Chemotherapie verbunden zu sein scheint (84, 88).

## 2 Fragestellung

Bisher beschränken sich die Quellen der internationalen Literatur überwiegend auf die Ausweichtherapie des NHL bei HIV-negativen Patienten. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die Daten der Klinik für Innere Medizin - Infektiologie des Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum (AVK) in Berlin für den Zeitraum zwischen Januar 1989 und November 2006 zu analysieren, die sich mit IMVP-16 als Ausweichtherapie beim aggressiven HIV-assoziierten NHL befassen.

Für die Beantwortung der nachfolgenden Fragen war die Unterteilung des Gesamtkollektivs von 140 Patienten in zwei Teilkollektive notwendig. Das Teilkollektiv A umfasst 111 Patienten, die zum großen Teil CHOP als Primärtherapie bekamen und bei denen aus unterschiedlichen Gründen keine IMVP-16-Therapie durchgeführt wurde. Hingegen erhielten 29 Patienten des Gesamtkollektivs nach initialer CHOP-Therapie das Ausweichschema IMVP-16. Sie werden im Teilkollektiv B zusammengefasst und unterliegen dem Hauptaugenmerk dieser Arbeit.

Folgende Fragen werden im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit näher beleuchtet:

1. Wie war die Zusammensetzung der beiden Teilkollektive hinsichtlich der NHL-Histologie und der Ann-Arbor-Stadien?
2. Wie setzte sich das IMVP-16-Teilkollektiv hinsichtlich der allgemeinen sowie der HIV-assoziierten Risikofaktoren zusammen?
3. Welche Indikationen führten zum Einsatz von IMVP-16, wie war das Ansprechen der IMVP-16-Therapie und welche Nebenwirkungen traten auf?
4. Wie verhielten sich die Überlebensdaten in den beiden Teilkollektiven und gibt es Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten mit IMVP-16-Therapie?
5. Sind die Daten der vorliegenden Arbeit mit den Daten aus HIV-negativen Kollektiven und einer IMVP-16-Therapie vergleichbar und gibt es Daten zu anderen Ausweichschemata bei HIV-assoziierten NHL, die man den Daten dieser Arbeit gegenüberstellen kann?

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Literaturrecherche

Der überwiegende Anteil der Literatur, welche in die vorliegende Arbeit eingeflossen ist, wurde elektronisch über die medizinische Datenbank Medline recherchiert. Medline ist die klassische Medizindatenbank des Index Medicus und steht für „Medical Literature Analysis and Retrieval System Online“. Es werden die Angaben der gesamten Medizin und deren Randgebiete seit 1966 gespeichert. Die Medline enthält Angaben aus über 80 Ländern und entspricht inhaltlich weitgehend dem gedruckten Index Medicus. Ein kleinerer Anteil an Informationen ist über die Suchmaschine „Google“ recherchiert worden. Desweiteren wurde die Informationssammlung hiv.net für die Beantwortung einiger Fragen herangezogen.

Die Literatursauswahl erfolgte bis zum April 2008. Die computergestützte Literaturrecherche wurde durch die Eingabe gezielter Suchbegriffe betrieben. Tabelle 9 gibt hierzu drei Beispiele.

**Tabelle 9: Beispielhafte Begriffs-Kombinationen der elektronischen Literaturrecherche**

Begriff-Kombination 1	Begriff-Kombination 2	Begriff-Kombination 3
Non-hodgkin-lymphoma <u>AND</u> IMVP-16	Non-hodgkin-lymphoma <u>AND</u> Etoposide <u>AND</u> Ifosfamide <u>AND</u> Methotrexat	Second-line Chemotherapy <u>AND</u> HIV <u>AND</u> Non-hodgkin-lymphoma

Aufgezeigt werden exemplarische Begriffspaarungen, die bei der Literaturrecherche unter [www.medline.com](http://www.medline.com) als Suchbegriffe eingegeben wurden.

Neun Arbeiten wurden für die Diskussion mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit auf diese Weise ausgewählt. Die in Tabelle 10 aufgeführten Quellen der Autoren Vellenga et al. (156), Gao et al. (48), Huang et al. (66), Schwager (132), Fridrik et al. (45), Siegert et al. (137) und Gerhartz et al. (49) wurden hingegen wegen inhaltlicher Abweichungen ausgeschlossen.

**Tabelle 10: Überblick über die ausgeschlossene Literatur**

<b>Autor/en Jahr</b>	<b>Titel</b>	<b>Veröffentlichung</b>
Vellenga et al. 2008	Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial	Blood
Gao et al. 2007	Treatment outcomes and prognostic analyses of relapsed or refractory T-cell non-Hodgkin's lymphoma	Ai Zheng
Huang et al. 2006	Efficacy of rituximab-containing salvage regimens on relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma	Ai Zheng
Schwager 2005	Ergebnisse der alternierenden Gabe von COP-Blam/IMVP 16 bei hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen. Prospektive, unselektive, nicht randomisierte Pilotstudie von 1990-1993	Dissertation
Fridrik et al. 1997	Randomized open label phase III trial of CEOP/IMVP-Dexa alternating chemotherapy and filgrastim versus CEOP/IMVP-Dexa alternating chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). A multi- center trial by the Austrian Working Group For Medical Tumor Therapy	Annals of Hematology
Siegert et al. 1992	Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma using prednisone with or without the COPBLAM/IMVP-16 regimen. A multicenter study. Kiel Lymphoma Study Group	Annals of Internal Medicine
Gerhartz et al. 1988	German-Austrian multicenter trial for aggressive non-Hodgkin lymphomas: COP-BLAM/IMVP-16 chemotherapy with randomized adjuvant radiotherapy	Blut

Nach Ausschluss der genannten Literaturstellen, konzentriert sich die Gegenüberstellung der Daten auf die Arbeiten von Park et al. (105), Aurer et al. (8), De Lord et al. (33), Huijgens et al. (62), Herbrecht et al. (56), Sangster et al. (122) und Cabanillas et al. (21) (siehe Tabelle 11).

Nahezu ausschließlich handelt es sich um Daten zu IMVP-16 als Ausweichschema, die aus Kollektiven HIV-negativer Lymphompatienten hervorgehen.

Die Arbeit von Kalter et al. hingegen stellt die einzige Literaturstelle dar, in der von einem HIV-positiven Mann mit NHL und IMVP-16-Behandlung berichtet wird. Diese Arbeit aus dem Jahr 1985 gibt allerdings hinsichtlich der IMVP-16-Therapie kaum Informationen wieder (68).



**Tabelle 11: Literaturübersicht zu IMVP-16 als Rezidivschema bei HIV-negativen Patienten**

Autoren	Jahr	Journal	Beobachtungs-zeitraum	Pat.	Studien Typ
Park et al.	2005	Leukemia & Lymphoma	01.1995 bis 12.2003	32	retrospektiv
Aurer et al.	2002	Croatian Medical Journal	04.1997 bis 06.2001	28	retrospektiv
De Lord et al.	1992	Hematological Oncology	1984 bis 1989	46	retrospektiv
Huijgens et al.	1991	Hematological Oncology	k.A.	30	retrospektiv
Herbrecht et al.	1989	Cancer, Chemotherapy and Pharmacology	k.A.	20	retrospektiv
Sangster et al.	1989	Cancer, Chemotherapy and Pharmacology	k.A.	22	retrospektiv
Cabanillas et al.	1982	Blood	k.A.	52	retrospektiv

Neben jener Literatur, die sich mit der Wirkstoffkombination IMVP-16 befasst, wurde in die Diskussion dieser Arbeit ebenso Literatur einbezogen, die sich mit weiteren Ausweichschemata bei HIV-assoziierten NHL befasst. Die Datenlage zu Ausweichschemata beim HIV-assoziierten NHL ist im Vergleich zu jener Datenlage bei HIV-negativen Lymphompatienten weniger umfangreich. Dennoch existieren Studien, die sich mit der Frage von Nutzen und Risiko der Ausweichschemata beim HIV-positiven Lymphompatienten beschäftigen (siehe Tabelle 12) (14, 141).

**Tabelle 12: Überblick über die Vergleichsliteratur zu HIV-assoziierten NHL und den Ausweichschemata DHAP, ESHAP u. VMP**

Autoren (Jahr)	Titel	Pat.	Ausweichschema	Studiendesign
Bi et al. (2001)	High-dose cytosine-arabioside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma	13 13	DHAP ESHAP	retrospektiv
Tirelli et al. (1996)	Second-line chemotherapy in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma: evidence of activity of a combination of etoposide, mitoxantrone, and prednimustine in relapsed patients	21	VMP	prospektiv

### 3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung der vorliegenden Arbeit erfolgte an einem Kollektiv des AVK in Berlin. Folgende Daten wurden den Krankenblättern der Klinik direkt entnommen und teils durch die Angaben der Einwohnermeldeämter oder des Robert-Koch-Instituts sowie durch die der Hausärzte bzw. der weiterbehandelnden Ärzte ergänzt:

- Geschlecht des Patienten
- Zeitpunkt der Erstdiagnose des NHL
- Todeszeitpunkt, sofern dieser in die Beobachtungszeit der Arbeit mit Endpunkt November 2006 fällt
- Histologischer Befund des NHL
- Ann Arbor Stadium
- Therapeutische Maßnahmen
  - Chemotherapie
  - Radiatio
  - Rituximab-Therapie
  - Antiretrovirale Therapie
- Remissionsverlauf nach Initialtherapie und IMVP-16
  - komplette Remission
  - partielle Remission
  - stabiler/stationärer Lymphomstatus
  - Progress
  - Rezidiv
- HIV-Stadium
  - CD4-Zellen bei NHL-Erstdiagnose
  - Stadium AIDS ja/nein

Die vorliegende Arbeit beruht auf einer retrospektiven Analyse. Gegen dieses Verfahren können methodische Einwände vorgebracht werden. Als Nachteile retrospektiver Studien gelten die im Nachfolgenden genannten Punkte:

- Die untersuchten Daten werden aus Krankenakten entnommen, die nicht für den jeweiligen Untersuchungszweck angefertigt wurden, so dass es zu einer lückenhaften Dokumentation kommen kann.
- Die Daten wurden nicht in der für die jeweilige Erhebung benötigten Genauigkeit dokumentiert; z.B. Datum der Rezidivdiagnose des NHL oder detaillierte HAART-Anamnese.
- Vielfach mangelt es in den zur Verfügung stehenden Unterlagen an Einheitlichkeit, was teilweise durch unterschiedliche Ärzte erklärt werden kann, die an der Krankendokumentation beteiligt waren.
- Die Patienten wurden zum Teil in einer Notfallsituation behandelt, wodurch die Dokumentationen oft schon aus Zeitgründen und wegen der reduzierten personellen Besetzung lückenhaft blieb.

Die erhobenen Daten könnten dadurch unter Umständen Fehlerquellen enthalten, die auch bei größtmöglicher Sorgfalt hinsichtlich der Erhebung, nicht zu umgehen waren und möglicherweise zu ungenauen Ergebnissen geführt haben.

Retrospektive Datenanalysen implizieren jedoch auch Vorteile:

- Die Datenerhebung ist wenig zeitaufwendig, da keine neuen Erhebungen durchgeführt werden müssen.
- Das Studienkonzept bleibt kostengünstiger.
- Die einzelnen Daten sind ihrer Quelle einfach und schnell wieder zuzuordnen und damit beispielsweise über die Krankenakte jederzeit reproduzierbar.
- Ethisch sind retrospektive Studien nicht umstritten.
- Sie dienen hinsichtlich der Sammlung an Erfahrungen und damit als Basis weiterführender prospektiver Studien.

Trotz der Vorteile, die eine retrospektive Datenanalyse mit sich bringt, sind prospektive Studien notwendig, um retrospektiv aufgestellte Hypothesen zu überprüfen.

### 3.3 Verschlüsselung der Daten

Die Daten wurden in einer Microsoft Excel-Datenbank erfasst und mittels Zahlencodes in eine verschlüsselte Form überführt, damit sie der Berechnung mittels Microsoft Excel und einem dazugehörigen Statistik-Tool, XLSTAT-Life, zugänglich wurden.

Die Patientennamen wurden durch fortlaufende Nummern ersetzt, so dass eine anonyme Auswertung möglich war.

### 3.4 Statistik

#### 3.4.1 Statistische Auswertung

Das statistische Vorgehen dieser Arbeit beschränkte sich auf die Auswertung nach Kaplan und Meier sowie auf den Vergleich der daraus resultierenden Daten mittels log-Rank-Test. Die Richtigkeit der statistischen Bearbeitung wurde durch den Statistiker Thomas Zwingers, Geschäftsführer der GmbH Estimate in Augsburg, bestätigt.

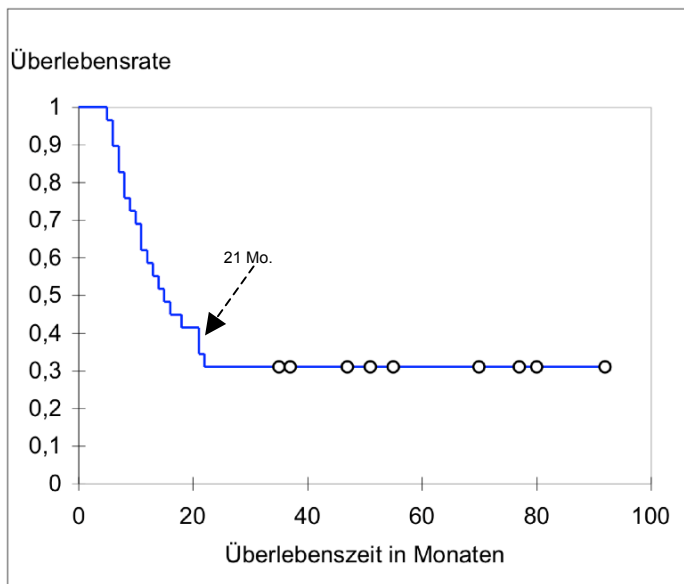
##### *3.4.1.1 Methode nach Kaplan und Meier*

Mit Hilfe des Statistik-Tools XLSTAT-Life für Microsoft Excel wurden univariate Überlebenszeitanalysen nach Kaplan und Meier durchgeführt (70). Diese Methode ist ein deskriptives Statistikverfahren, welches valide Ergebnisse liefert, wenn folgende Punkte berücksichtigt werden:

- klare Definition des Zeitverlaufbeginns (hier: Datum der NHL-Erstdiagnose)
- klare Definition des Ereignisses (hier: Tod des Patienten)
- ein Beobachtungsverlauf ist entweder ereignisfrei oder endet mit Eintritt des Ereignisses
- Wahl möglichst kleiner Zeiteinheiten (hier: Monate)
- Überlebensraten sind nur bis zum letzten beobachteten Ereignis definiert

Die durch die Kaplan-Meier-Berechnung ermittelten Überlebenskurven basieren auf statistischen Hochrechnungen. Die Wahrscheinlichkeit für den Tod lässt sich für eine

Patientengruppe abschätzen und in Form von Überlebenskurven graphisch darstellen. Die Grundlage der Analyse von Überlebenszeiten bildet das individuelle Zeitintervall zwischen dem definierten Anfangsdatum und dem Ereignisdatum bzw. dem Beobachtungsende. Das Ereignis, welches den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven dieser Arbeit bestimmt, ist der Tod der in die Beobachtung eingeschlossenen Patienten. Die Kaplan-Meier-Kurven geben dadurch einen Überblick über das Absterben des Patientenkollektivs innerhalb des untersuchten Zeitraums. Ist ein Patient nach einer bestimmten Überlebenszeit (x-Achse des Kaplan-Meier-Diagramms) verstorben, fällt die Kaplan-Meier-Kurve ab und die statistische Überlebensrate (y-Achse des Kaplan-Meier-Diagramms) sinkt. Je mehr Patienten nach gleicher Zeit verstorben sind, desto steiler ist der Abfall der Kurve (Abbildung 3 nach 21 Monaten). Die Überlebensraten (y-Achse) sind nur bis zum Eintritt des letzten Ereignisses definiert (Abbildung 3 nach 22 Monaten); zudem verlieren sie mit jedem verstorbenen Patienten an Präzision. Da die Verstorbenen des IMVP-16-Teilkollektivs eine Überlebenszeit von 5 Jahren häufig nicht erreicht haben, wurde in dieser Arbeit anstelle der 5-Jahresüberlebensrate die Überlebensrate nach einem Jahr angegeben. Die Patienten, welche am Ende des Beobachtungszeitraums noch lebten, wurden wie es die Kaplan-Meier-Statistik vorsieht zensiert (runde Markierungen in Abbildung 3).



Pfeil:

Nach beispielsweise einer Überlebenszeit von 21 Monaten (Mo.) nimmt die Überlebensrate um einige Dezimalpunkte ab, da mehrere Patienten 21 Monate (Mo.) nach der NHL-Erstdiagnose verstorben sind.

Runde Markierungen:

Diese stehen für die zensierten Daten; in diesem Beispiel für die 9 Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten.

**Abbildung 3: Beispiel einer Überlebenszeitkurve nach Kaplan und Meier**

### 3.4.1.2 *log-Rank-Test zum Vergleich von Überlebenszeiten*

Mit Hilfe des log-Rank-Tests kann die Berechnung nach Kaplan-Meier auf statistische Signifikanz überprüft werden (p-Werte). Ebenso können zwei Überlebenskurven mittels des log-Rank-Tests verglichen werden. Wenn im Folgenden von signifikanten Unterschieden hinsichtlich der in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse geschrieben wird, so hat dies rein formale Aussagekraft. Die Übertragbarkeit ist aufgrund der kleinen Größe des IMVP-16 Kollektivs stark eingeschränkt.

Die Signifikanzen wurden hinsichtlich der statistischen Aussagekraft wie folgt definiert (121):

- p-Wert > 0.05            nicht signifikanter Unterschied
- p-Wert ≤ 0,05            signifikanter Unterschied
- p-Wert ≤ 0,01            hoch signifikanter Unterschied

### 3.4.2 Zeitdefinitionen und zeitliche Zuordnung

Die Auswertung der Überlebenszeiten dient in der Medizin der Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen. In diesem Zusammenhang versteht man unter einer Überlebenszeit nicht nur die Zeit bis zum Tod eines Patienten, sondern in einigen Arbeiten auch die Zeitspanne von einem festgesetzten Anfangsdatum bis zum Eintritt eines Rezidivs. Das rezidivfreie Überleben konnte in der vorliegenden Arbeit nicht berechnet werden, da die Rohdaten hierfür unzureichend blieben.

Für das Kollektiv dieser Arbeit wurde das Datum der NHL-Erstdiagnose als Berechnungs-Startpunkt und das Todesdatum der Patienten als Ereignis definiert. Der zensierte Endpunkt der Beobachtung wurde mit November 2006 festgelegt. Alle Patienten, die im November 2006 noch lebten, wurden damit zensiert.

Die Angabe der Überlebenszeiten erfolgte in Monaten (unterer Grenzwert: 1 Monat). Auch das mittlere Überleben wurde in ganzen Monaten angegeben, nachdem, in Abhängigkeit von der ersten Stelle nach dem Komma, ab- bzw. aufgerundet wurde.

Bezüglich der Zuordnung zu den Gruppen der Prä-HAART bzw. HAART-Ära wurde festgelegt, die Patienten mit NHL-Erstdiagnose ab Januar 1996 der Gruppe der HAART-Ära zuzuteilen.

### 3.4.3 Grafische Darstellung der Daten

Für die grafische Darstellung wurde auf die Diagramm-Vorlagen von Microsoft Excel zurückgegriffen. Organigramme wurden mittels Microsoft Powerpoint erstellt.

### 3.5 Kriterien für das Ansprechen der Lymphom-Therapie

Für die Beurteilung der Remission der Lymphome wurde die 1999 publizierte Empfehlung des „International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin´s Lymphomas“ herangezogen (25).

Danach ist eine komplette Remission (CR) das Verschwinden aller Krankheitszeichen, die klinisch, radiologisch und laborchemisch nachgewiesen werden konnten. Desweiteren müssen andere aufgrund des Lymphombefalls vergrößerte Organe wie Milz, Leber und Niere zum einen in ihrer Größe zurückgegangen, und zum anderen frei von Raumforderungen sein. Bei vorausgegangenem Knochenmarkbefall muss eine erneute Biopsie lichtmikroskopisch lymphomfrei sein; ebenso muss das Blutbild sich normalisiert haben (Granulozyten  $> 1500/\mu\text{l}$ , Hämoglobinwert  $> 12 \text{ g/dl}$  und Thrombozyten  $> 100.000/\mu\text{l}$ ). Voraussetzung für die Einordnung in die Gruppe der Patienten mit CR ist in jedem Fall, dass der CR-Befund nach Therapieende vom Zeitpunkt des Abschlussrestagings gerechnet für mindestens zwei Monate vorliegen muss. Der Anteil am Gesamtkollektiv, welcher eine CR aufweist, ist als Ansprechrare definiert.

Eine partielle Remission (PR) hingegen liegt vor, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind: weiterhin Vorliegen von Lymphomgewebe, welches im Zweifelsfall histologisch gesichert werden muss, aber zugleich eine deutliche Reduktion in allen Befallslokalisationen und Reduktion des Gesamtvolumens an Lymphomgewebe um mindestens 50%. Ebenso dürfen keine neuen Lymphommanifestationen aufgetreten sein, und das Blutbild sollte sich normalisiert haben.

Von einer stabilen/stationären Lymphomerkankung (NC) wird in der Onkologie gesprochen, wenn keine Rückbildung der messbaren Lymphommanifestationen zu objektivieren ist.

Ein Progress (PD) der Erkrankung liegt zum einen beim Wiederauftreten von Krankheitssymptomen vor, zum anderen beim Auftreten neuer lymphatischer bzw. extralymphatischer Läsionen, sowie ebenfalls bei Zunahme der Lymphommanifestationen um mehr als 25% im Vergleich zum Initialbefund.

Ein Rezidiv des NHL liegt dann vor, wenn nach einer mindestens zwei Monate andauernden kompletten Remission eines oder mehrere der Kriterien erfüllt sind, die auch für einen Progress zutreffen.

### 3.6 Evaluation des Risikos für ein Rezidiv des Lymphoms bzw. ein Versagen der Lymphomtherapie

Um jene Patienten mit voraussichtlich schlechtem Ansprechen auf die Initialtherapie und hohem Rezidivrisiko schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Lymphoms zu ermitteln, bedient man sich des bereits in Kapitel 1.2.5 angesprochenen IPI.

Für die Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs der vorliegenden Arbeit wurden anhand der zur Verfügung stehenden Daten die einzelnen Risikofaktoren wie sie in Tabelle 13 aufgezeigt werden ermittelt. Im Anschluss wurde nach der Summierung der einzelnen Risikofaktoren die Zuteilung der Patienten zu den vier Risikogruppen des IPI vorgenommen (siehe Tabelle 14).

**Tabelle 13: Risikofaktoren, die in den IPI eingehen, in Abhängigkeit vom Alter**

Risikofaktor	Ausprägung	
	Alter > 60 Jahre	Alter < 60 Jahre (aaIPI)
Alter	> 60 Jahre	*
LDH	> Normwert	> Normwert
Ann-Arbor	III & IV	*
Extranodalbefälle	≥ 2	≥ 2
Allgemeinzustand nach WHO	≥ 2	≥ 2

Aufgezeigt werden die Risikofaktoren, die in den Internationalen Prognostischen Index (IPI) eingehen und die Risikofaktoren, die in den Alters-adjustierten Internationalen Prognostischen Index (aaIPI) eingehen.

\* Faktoren, die nicht in die Berechnung des aaIPI eingehen



**Tabelle 14: Risikogruppen des Internationalen Prognostischen Index in Abhängigkeit vom Alter bei NHL-Erstdiagnose**

Risikogruppe	Anzahl der Risikofaktoren in der Gruppe Alter > 60 Jahre	Anzahl der Risikofaktoren in der Gruppe Alter < 60 Jahre (= aalPI)
<b>Niedrig</b>	0-1	0
<b>Niedrig-Intermediär</b>	2	1
<b>Hoch-intermediär</b>	3	2
<b>Hoch</b>	4-5	3

Dargestellt werden die Risikogruppen, die sich aus der Summe der einzelnen Risikofaktoren der Tabelle 13 ergeben. Unterschieden wird die Gruppe mit Alter < 60 Jahre (Alters-adjustierter Internationaler Prognostischer Index: aalPI) von der Gruppe mit Alter > 60 Jahre.

### 3.7 Evaluation der Toxizität der Therapie

Die Nebenwirkungen des Therapieschemas IMVP-16 wurden anhand der WHO-Klassifikation dokumentiert. In jeder Gradeinteilung dieser Klassifikation befinden sich spezifische Werte oder typische klinische Symptome für das entsprechende Organsystem. Grad 0 stellt den Normalzustand und Grad vier eine hochgradige Toxizität dar. Durch diese standardisierte Einteilung wurden die Nebenwirkungen von verschiedenen Therapieschemata vergleichbar. Die Kriterien der einzelnen Teilaspekte, welche für die vorliegende Arbeit relevant waren, können Tabelle 15 entommen werden.

Die Einteilung in die Toxizitätsgrade bezieht sich im IMVP-16-Kollektiv des AVK auf die Nebenwirkungen während des gesamten Therapiezeitraums mit IMVP-16; diese traten teilweise nur einmalig, teilweise zu verschiedenen Zeitpunkten auf. Für die Gradeinteilung wurde jeweils der Grad der WHO-Klassifikation gewählt, der im Verlauf der Therapie die höchste Ausprägung zeigte.

Eine exakte Zuordnung zur IMVP-16-assoziierten Toxizität war aufgrund weiterer Therapiebausteine, die teilweise zeitgleich zum Einsatz kamen (Rituximab), retrospektiv nicht immer möglich.

**Tabelle 15: Toxizitätsbewertung nach den Kriterien des „National Cancer Institute“**

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>Leukozyten</b> (10 <sup>9</sup> /l)	≥ 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0
<b>Thrombozyten</b> (10 <sup>9</sup> /l)	Normbereich	75 - normal	50 – 74,9	25 – 49,9	< 25
<b>Hämoglobin</b> (g/dl)	Normbereich	10,0 – normal	8,0 – 10,0	6,5 – 7,9	< 6,5
<b>Haarausfall</b>	Keiner	Minimal	Ausgeprägt oder komplett	-	-
<b>Diarrhö</b>	Keine	> 2-3 Stühle/Tag als vorher	≥ 4-6 Stühle/Tag, nächtlicher Stuhlgang, mäßige Tenesmen	≥ 7-9 Stühle/Tag, Inkontinenz, starke Tenesmen	≥ 10 Stühle/Tag, blutige Diarrhö, parenterale Infusion erforderlich

Aufgezeigt werden die Toxizitätskriterien des „National Cancer Institute“ für die Nebenwirkungen der Therapie, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit für das IMVP-16-Kollektiv erfasst wurden.

Grad 0 = keine Toxizität, Grad 1 = geringe Toxizität, Grad 2 = mäßige Toxizität,  
Grad 3 = ausgeprägte Toxizität, Grad 4 = lebensbedrohliche Toxizität

### 3.8 Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit

Die Patienten wurden in die Bearbeitung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit eingeschlossen, sofern die folgenden drei Kriterien zutrafen.

- Patienten mit der Diagnose HIV
- Patienten mit der Diagnose eines histologisch bestätigten aggressiven NHL
- Patienten bei denen die NHL-Therapie primär im AVK Berlin und im Zeitraum von Januar 1989 bis November 2006 stattgefunden hat

### 3.9 Ausschlusskriterien

- andere lymphozytäre Neoplasien wie zum Beispiel Morbus Castleman, primäres ZNS-Lymphom, Morbus Hodgkin, MALT-Lymphom, Plasmozytom, Lymphknotenproliferation unklarer Genese.

Im Hinblick auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurden 74 Patienten ausgeschlossen, da die Ausschlusskriterien auf sie zutrafen.

### 3.10 Beschreibung der Patientenkollektive

#### 3.10.1 Gesamtkollektiv

Die überwiegende Anzahl der 140 Patienten, die mit der Diagnose eines HIV-assoziierten NHL im Zeitraum zwischen Januar 1989 und November 2006 im AVK an einem Lymphom behandelt wurden, wurde außerhalb von Studien therapiert. Einige Fälle wurden allerdings im Rahmen der Deutschen Lymphomstudie betreut und in diesem Rahmen standardisiert über die Lymphombögen des AVK dokumentiert.

Die histologische Klassifizierung der NHL wurde durch das pathologische Institut des AVK nach der WHO-Einteilung von 1998 vorgenommen und zusätzlich im Referenzlabor von Prof. Stein, Charité - Universitätsmedizin Berlin, bestätigt.

#### 3.10.2 Teilkollektiv A

Das Teilkollektiv A umfasst die 111 Patienten des Gesamtkollektivs, die keine IMVP-16-Therapie bekamen. Die obere Altersgrenze bei NHL-Erstdiagnose lag bei 64 Jahren, die untere Altersgrenze bei 18 Jahren. Der Altersmedian lag zum Zeitpunkt der NHL-Erstdiagnose bei 40 Jahren. Bedingt durch die Grunderkrankung HIV und deren größter Risikogruppe war mit 94% der überwiegende Anteil der Patienten männlich; 6% der 111 Patienten waren weiblichen Geschlechts (siehe Tabelle 16).

**Tabelle 16: Übersicht über die Alters- und Geschlechtsverteilung im Teilkollektiv A**

<b>Teilkollektiv A [Pat.]</b>	111
<b>Männlich [Pat.]</b>	104 (94%)
<b>Weiblich [Pat.]</b>	7 (6%)
<b>Alter bei NHL-Erstdiagnose</b>	Median = 40 Jahre Obere Grenze = 64 Jahre Untere Grenze = 18 Jahre

[Pat.]: Anzahl an Patienten

### 3.10.3 IMVP-16-Teilkollektiv

Das IMVP-16-Kollektiv umfasst die 29 der 140 Patienten des Gesamtkollektivs, die das Ausweichschema IMVP-16 in wenigstens einem Zyklus bekamen. Der Anteil an Frauen lag bei 10%, während der Anteil an Männern bei 90% lag. Der Altersmedian lag bei 42 Jahren, mit einem oberen Grenzwert bei 75 Jahren und einem unteren bei 31 Jahren (siehe Tabelle 17).

**Tabelle 17: Alters- und Geschlechtsverteilung im IMVP-16-Teilkollektiv**

<b>IMVP-16 Kollektiv [Pat.]</b>	29
<b>Männlich [Pat.]</b>	26 (90%)
<b>Weiblich [Pat.]</b>	3 (10%)
<b>Alter bei NHL-Erstdiagnose</b>	Median = 42 Jahre Obere Grenze = 75 Jahre Untere Grenze = 31 Jahre

[Pat.]: Anzahl an Patienten

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse bezogen auf die Teilkollektive A und IMVP-16

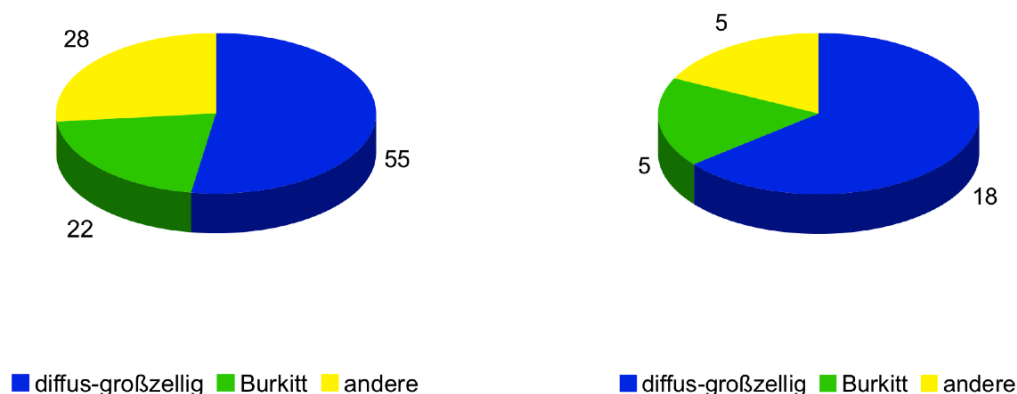
#### 4.1.1 Einteilung der Kollektive in Bezug auf die Histologie der Non-Hodgkin-Lymphome

Zunächst wurden die zu untersuchenden Kollektive A und IMVP-16 in Bezug auf die histologischen Eigenschaften analysiert. Hinsichtlich der Histologie des NHL zeigte sich im Teilkollektiv A bei 105 Patienten ein NHL mit B-Zell-Herkunft und bei einem Patienten ein NHL mit T-Zell-Entität. Bei 5 der 111 NHL konnte aufgrund unzureichender Daten retrospektiv keine histologische Zuteilung mehr erfolgen. Die 105 B-Zell-NHL unterteilten sich in 55 diffus-großzellige NHL (52%), 22 Burkitt Lymphome (21%) und 28 NHL mit unterschiedlicher B-Zell-Genese (27%).

Im IMVP-16-Teilkollektiv erkrankte ein Patient an einem T-Zell-NHL, während sich bei 28 Patienten histologisch ein B-Zell-Typ zeigte. Die Unterteilung der 28 B-Zell-NHL war wie folgt: 18 diffus-großzellige NHL (64%), 5 Burkitt Lymphome (18%) und 5 NHL anderer B-Zell-Herkunft (18%) (siehe Abbildung 4).

[A]

[B]



**Abbildung 4: Verteilung der Patienten auf die Subentitäten der B-Zell-NHL in den Teilkollektiven A und IMVP-16**

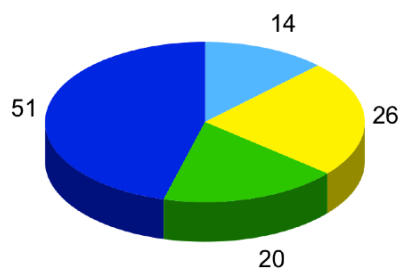
[A] Aufgezeigt wird die Anzahl der 105 Patienten mit B-Zell-NHL im Teilkollektiv ohne IMVP-16 Behandlung, deren Histologie den diffus-großzelligen, den Burkitt oder den NHL mit anderer B-Zell-Entität zuzuordnen waren. Die prozentuale Verteilung der B-Zell-Histologien war wie folgt: 52% diffus-großzellige NHL, 21% Burkitt-NHL und 27% anderer B-Zell-Herkunft.

[B] Aufgezeigt wird die Anzahl der 28 Patienten mit B-Zell-NHL im IMVP-16-Teilkollektiv, deren Histologie den diffus-großzelligen, den Burkitt oder den NHL mit anderer B-Zell-Entität zuzuordnen waren. Die prozentuale Verteilung war wie folgt: 64% diffus-großzellige NHL, 18% Burkitt-NHL und 18% anderer B-Zell-Herkunft.

#### 4.1.2 Einteilung der Kollektive in Bezug auf die Ann-Arbor-Klassifikation

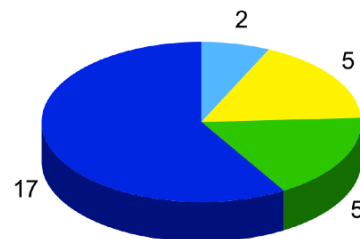
Als nächstes wurden die Teilkollektiv A und IMVP-16 in Bezug auf die Stadienzuweisung nach Ann-Arbor analysiert. Im Kollektiv der 111 Patienten zeigten 71 Patienten (64%) ein fortgeschrittenes Lymphomstadium (III und IV) und 40 Patienten (36%) ein früheres Stadium der Lymphomerkrankung (I/II) (siehe Abbildung 5 A) . Ähnlich war das Verteilungsmuster im IMVP-16-Teilkollektiv (siehe Abbildung 5 B). Es zeigten im IMVP-16-Teilkollektiv 22 Patienten (76%) bei NHL-Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Stadium (III/IV) und 7 Patienten (24%) zeigten ein Ann-Arbor-Stadium I oder II. Der Anteil an Patienten im Stadium IV nach Ann-Arbor ist im IMVP-16-Kollektiv mit 59% (17 von 29 Pat.) am höchsten.

[A]



■ I ■ II ■ III ■ IV

[B]



■ I ■ II ■ III ■ IV

**Abbildung 5: Verteilung der Patienten auf die Ann-Arbor-Stadien der Teilkollektive A und IMVP-16**

[A] Aufgezeigt wird die Verteilung der 111 Patienten des Teilkollektivs A auf die Ann-Arbor-Stadien I bis IV. Der prozentuale Anteil an Pat. pro Ann-Arbor-Stadium war wie folgt: 13% im Stadium I, 23% im Stadium II, 18% im Stadium III und 46% im Stadium IV. [B] Aufgezeigt wird die Verteilung der 29 Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs auf die Ann-Arbor-Stadien I bis IV. Der prozentuale Anteil an Pat. pro Ann-Arbor-Stadium war wie folgt: 7% im Stadium I, 17% im Stadium II, 17% im Stadium III und 59% im Stadium IV.

#### 4.2 Ergebnisse bezogen auf das IMVP-16-Teilkollektiv

##### 4.2.1 Risikofaktoren und Internationaler Prognostischer Index

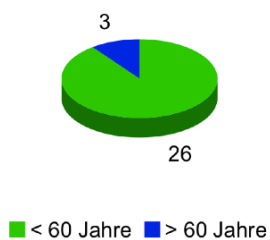
###### 4.2.1.1 Allgemeine Risikofaktoren

In größeren Kollektiven wird zur Beschreibung eines Zusammenhangs zwischen verschiedenen Risikofaktoren und der Prognose der Erkrankung in aller Regel eine multivariate Analyse nach Cox an die Überlebensstudien angeschlossen. Aufgrund der

kleinen Größe des zugrundeliegenden IMVP-16-Kollektivs erfolgte diese Statistik nicht. Daraus ergibt sich für den weiteren Verlauf der Arbeit eine rein deskriptive Darstellung der Ergebnisse zu den Risikofaktoren und der Prognose.

Hinsichtlich des Alters zeigte sich mit 90% eine Verteilung zugunsten der Gruppe an Patienten im Alter unterhalb von 60 Jahren. Der Anteil an Lymphomen in einem höheren Ann-Arbor-Stadium war mit 79% am höchsten. Hinsichtlich der Serum-LDH zeigte sich bei 52% der 29 Patienten eine Erhöhung des Normalwerts. 44% der Patienten zeigten bei Erstdiagnose des NHL einen Befall extranodaler Organe und 86% waren nach den Kriterien der WHO bezüglich des Allgemeinbefindens arbeitsunfähig (Grad II), unfähig zur Selbstversorgung (Grad III) oder vollständig pflegebedürftig (Grad IV).

[A] Alter



[B] Ann-Arbor-Stadium



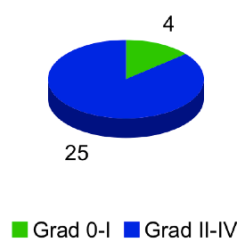
[C] LDH



[D] Extranodalbefall



[E] Allgemeinbefinden



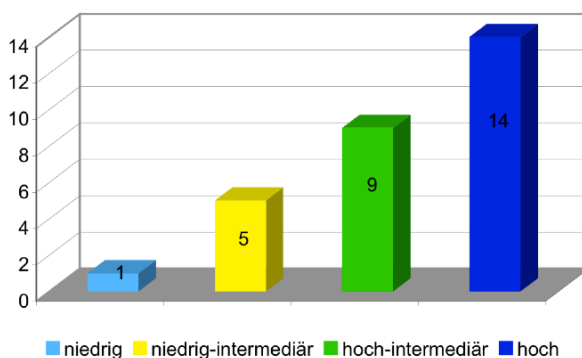
**Abbildung 6: Verteilung der Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs auf die einzelnen allgemeinen Risikofaktoren für ein Lymphomrezidiv bzw. Therapieversagen**

Verteilung der Pat. des IMVP-16-Teilkollektivs hinsichtlich der Risikofaktoren Alter > 60 Jahre [A], Ann-Arbor-Stadium III bis IV [B], erhöhte Serum-LDH [C], Extranodalbefall [D], Allgemeinbefinden nach WHO Grad II bis IV [E]

■ günstig, ■ ungünstig, ■ keine Angaben

#### 4.2.1.2 Internationaler Prognostischer Index

Der wichtigste Anhaltspunkt für die Prognose der Lymphomerkkrankung ist das Erreichen einer kompletten Remission. Diese Information liegt aber zum Zeitpunkt der Therapieplanung noch nicht vor. Daher wird versucht mittels des IPI bereits bei Erstdiagnose des Lymphoms die Prognose anhand von Risikofaktoren einzuschätzen. 26 Patienten des IMVP-16-Kollektivs fielen unter den Alters-adjustierten IPI und bei 3 Patienten war das Alter von mehr als 60 Jahren ein Risikofaktor. Die Summe der einzelnen Risikofaktoren führte zu der Einteilung in die Risikogruppen des IPI (siehe Abbildung 7). 14 Patienten unterlagen bei Erstdiagnose einem „hohen“ Risiko, 9 Patienten einem „hoch-intermediären“ Risiko, wohingegen 5 Patienten ein „niedrig-intermediäres“ Risikoprofil zeigten und ein Patient trotz seines nach IPI empirisch ermittelten erniedrigten Risikoprofils an einem Rezidiv des NHL erkrankte (siehe Abbildung 7).



**Abbildung 7: Verteilung der Patienten des IMVP-16-Kollektivs auf die Risikogruppen des Internationalen Prognostischen Index**

Aufgezeigt wird die Anzahl der Pat. des IMVP-16-Teilkollektivs (y-Achse) je Risikogruppe des IPI; die prozentualen Anteile waren wie folgt: niedriges Risiko: 3%, niedrig-intermediäres Risiko: 17%, hoch-intermediäres Risiko: 31%, hohes Risiko: 49%.

#### 4.2.1.3 HIV-assoziierte Risikofaktoren

Zusätzlich zu jenen Risikofaktoren, die auch bei HIV-negativen Patienten beobachtet werden, zeigen sich bei HIV-positiven Patienten weitere Faktoren, die das Risiko für ein Rezidiv des Lymphoms bzw. Therapieversagen erhöhen (siehe Abbildung 8).

Einer dieser zusätzlichen Faktoren ist die Anzahl der CD4 positiven Zellen. Hinsichtlich des CD4-Zellstatus zeigten 14 Patienten bei NHL-Erstdiagnose >100 CD4-Zellen/ $\mu$ l, wohingegen 11 Patienten unterhalb dieses Grenzwerts lagen. Die Patienten mit CD4-

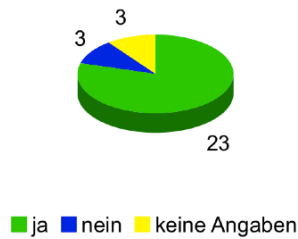


Zellzahlen  $<100/\mu\text{l}$  waren bereits vor NHL-Erstdiagnose der Helferzell-Kategorie 3 nach CDC zugeordnet und 7 der 11 Patienten waren im klinischen Stadium AIDS. Von 4 der 29 Patienten fehlen die Angaben zum CD4-Zellstatus bei NHL-Erstdiagnose. 2 der 4 Patienten waren bereits vor der Diagnose des Lymphoms im Stadium AIDS (CDC-Kategorie C) und 3 der 4 Patienten wiesen mindestens einmal CD4-Zellen  $< 100/\mu\text{l}$  auf (CDC Kategorie 3) (siehe Abbildung 8).

Da eine vorangegangene antiretrovirale Therapie möglicherweise Einfluss auf die Prognose der Lymphomkrankung hatte, wurde die Verteilung der Patienten auch im Hinblick auf eine HAART-Einnahme analysiert (siehe Abbildung 8). Diesbezüglich sahen die Ergebnisse wie folgt aus: 23 Patienten haben bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des NHL eine HAART eingenommen, während 3 Patienten HAART-naiv waren und erst im Verlauf der Lymphomtherapie antiretroviral behandelt wurden. Bei weiteren 3 Patienten blieb die Datenrecherche hinsichtlich der HIV-Therapie unzureichend. 17 der 26 Patienten des IMVP-16 Kollektivs mit dokumentierter antiretroviraler Therapie zeigten zu unterschiedlichen Zeitpunkten der HIV-Erkrankung ein virologisches Ansprechen auf die HAART. Nähere Angaben hinsichtlich des exakten Zeitraums der HAART-Einnahme sowie hinsichtlich einer Erfolgskontrolle blieben retrospektiv unzureichend.

Einen weiteren Risikofaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des Therapieansprechens stellt für HIV-positive Patienten der histologische Burkitt-Subtyp dar. Diese sehr aggressive Lymphomentität zeigte sich bei 5 der 29 Patienten des IMVP-16-Kollektivs.

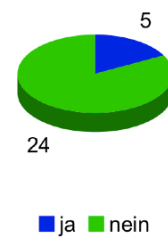
[A] HAART



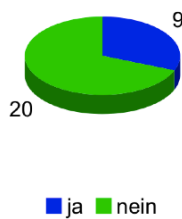
[B] CD4-Zellen



[C] Burkitt



[D] AIDS



**Abbildung 8: Verteilung der Patienten des IMVP-16-Kollektivs auf die einzelnen HIV-spezifischen Risikofaktoren**

Aufgezeigt wird die Verteilung der Pat. des IMVP-16-Teilkollektivs hinsichtlich der HIV-spezifischen Risikofaktoren „keine HAART“ [A], „CD4-Zellen bei NHL-Erstdiagnose <100/ $\mu$ l“ [B], „Burkitt-Subentität“ [C] und „frühere AIDS-definierende Krankheit“ [D].

■ günstig, ■ ungünstig, ■ keine Angaben

#### 4.2.2 Bausteine des multimodalen Therapiekonzeptes

Das Therapiekonzept bei HIV-assoziierten NHL basiert, wie es bereits im Kapitel 1.2.6 erläutert wurde, auf verschiedenen Elementen. Diese verschiedenen Therapiebausteine sind in unterschiedlicher Zusammensetzung auch bei den Patienten des IMVP-16-Kollektivs der vorliegenden Arbeit zum Einsatz gekommen. In Abbildung 9 ist die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Bausteine des multimodalen Lymphomtherapiekonzeptes dargestellt. Es ist erkennbar, dass CHOP als Initialtherapie bei allen Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs eingesetzt wurde (insgesamt: 141 Zyklen; Mittelwert: 4,8 Zyklen; Streubereich: 2-8 Zyklen). Hingegen kamen die anderen Bausteine wie zum Beispiel Rituximab nur bei einigen Patienten zur Anwendung. Verschiedene Indikationen führten im Anschluss an CHOP zum Einsatz von IMVP-16 in insgesamt 88 Zyklen (Mittelwert: 3 Zyklen; Streubereich: 1-9 Zyklen). Dies waren in 12 Fällen das Rezidiv des Lymphoms und bei 14 Patienten der Progress. Bei jeweils

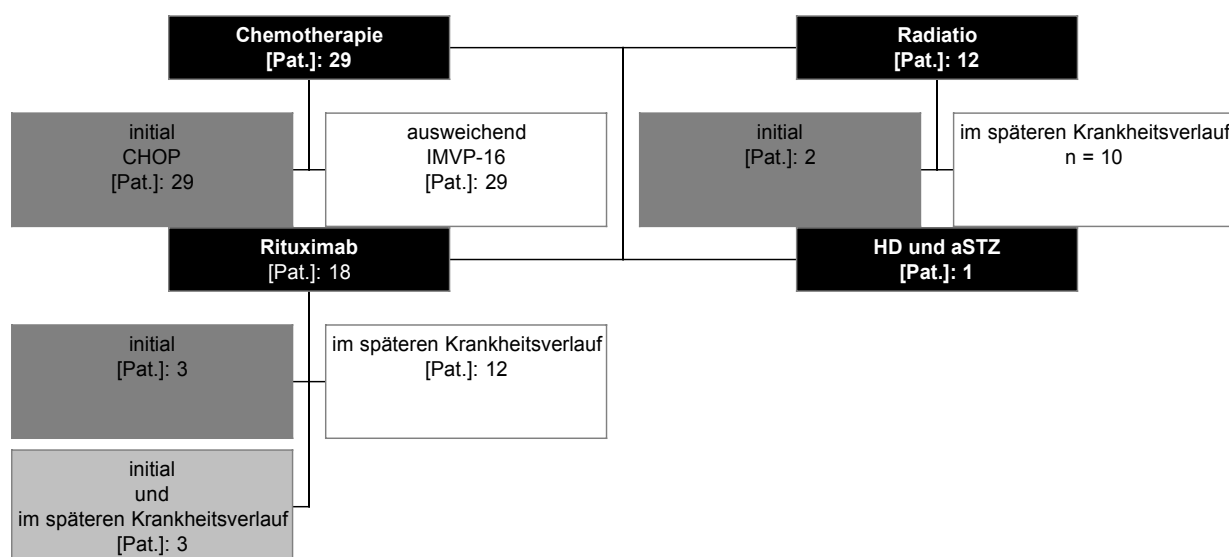
einem Patienten zeigte sich ein stabiler/stationärer Lymphomstatus, ein unzureichendes Ansprechen der Initialtherapie und eine Unverträglichkeit auf CHOP.

20 Patienten verstarben nach bzw. während der IMVP-16-Therapie, 7 Patienten blieben über das Ende der Beobachtungszeit in kompletter Remission und ein Patient erhielt eine Hochdosis-Chemotherapie mit ASZT, da das Lymphom nur unzureichend auf das IMVP-16-Schema angesprochen hatte. Bei einem Patienten riss der Kontakt aus ungeklärten Gründen ab („Lost to Follow up“). Da der Patient zum Zeitpunkt des Kontaktabbruchs lebte, wurde er in dieser Arbeit zu den Überlebenden gezählt.

Aus Abbildung 9 geht weiterhin hervor, dass in ca. 50% der Fälle eine Radiatio das Therapiekonzept ergänzt hat. Bei 2 Patienten kam die Radiatio bereits initial bei ZNS-Befall zum Einsatz, in den übrigen zehn Fällen kam sie ergänzend bei Progression, Rezidiv oder auch bei partieller Remission mit ZNS-Manifestation zum Einsatz. Bei 4 der 12 Patienten mit Radiatio-Behandlung des Lymphoms konnte durch das Zusammenwirken der verschiedenen Therapiebausteine eine komplette Remission erzielt werden, wohingegen die übrigen 8 Patienten im Laufe der Therapie am Tumorgeschehen (3 Patienten), an einer CMV-Kolitis (ein Patient), im akuten Leberversagen (3 Patienten) oder im septischen Schock (ein Patient) verstarben.

Als ergänzender Baustein kam der CD20-Antikörper Rituximab zum Einsatz, der an Zellen ansetzt, die wie beispielsweise bei Lymphomen mit B-Zell-Ursprung für das CD20-Oberflächenantigen positiv sind. Insgesamt 18 Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs wurden im Verlauf der Lymphomtherapie mit dem monoklonalen CD20-Antikörper behandelt. 3 Patienten erhielten Rituximab initial, meist in direkter Kombination mit CHOP und 12 Patienten bekamen Rituximab im späteren Krankheitsverlauf. 3 weitere Patienten wurden sowohl initial, als auch ergänzend zum Ausweichschema mit Rituximab therapiert.

Auch die HAART gehört zum multimodalen Therapiekonzept der Lymphombehandlung. Die Ergebnisse hierzu wurden allerdings bereits in Kapitel 4.2.1.3 erläutert, so dass sie hier nicht erneut zur Darstellung gekommen sind.



**Abbildung 9: Verteilung der Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs auf die einzelnen Therapiebausteine**

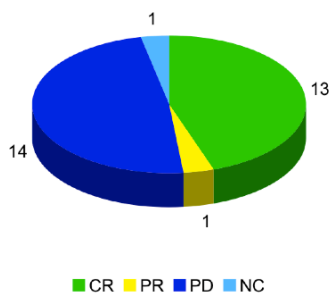
Aufgezeigt wird die Verteilung der 29 Patienten auf die Therapiebausteine CHOP, IMVP-16, Radiatio, Rituximab und Hochdosis-Chemotherapie (HD) mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT); weitere Therapiebausteine wie beispielsweise die Einnahme einer Hochaktive-Antiretrovirale-Therapie (HAART) sind hier nicht zur Darstellung gekommen.

Die farbliche Hinterlegung mit **schwarz** (Therapiebaustein), **dunkel-grau** (initial eingesetzt), **weiss** (im späteren Krankheitsverlauf eingesetzt) und **hell-grau** (initial und im späteren Krankheitsverlauf eingesetzt) dient der besseren Übersicht. [Pat.]: Anzahl an Pat.

#### 4.2.3 Ansprechen auf die Initialtherapie

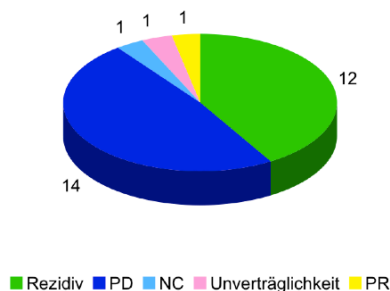
Als nächstes wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht wie die Verteilung der 29 Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs hinsichtlich des Ansprechens auf die Initialtherapie mit CHOP war (siehe Abbildung 10). Zudem wurde analysiert wie sich die Verteilung hinsichtlich der Indikation für die IMVP-16-Therapie zeigte (siehe Abbildung 13).

14 Patienten kamen bereits durch CHOP in Remission, 13 Patienten vollständig und ein Patient partiell. In 12 von 13 Fällen des zunächst kompletten Rückgangs des NHL war der Einsatz von IMVP-16 wegen eines Rezidivs notwendig. In einem Fall wurde wegen Koronarer Herzkrankheit und Kardiotoxizität von Cyclophosphamid trotz bereits eingetretener CR auf das IMVP-16-Regime gewechselt. Bei einem Patienten mit PR machte das unzureichende Ansprechen auf CHOP ein Ausweichen auf IMVP-16 notwendig. In 14 Fällen zeigte sich unter CHOP ein Fortschreiten der Tumorerkrankung, weswegen auf IMVP-16 umgeschwenkt wurde. Bei einem Patienten wurde im Abschluss-Staging ein stabiler/stationärer Lymphomstatus nachgewiesen, woraufhin auf IMVP-16 ausgewichen wurde.



**Abbildung 10: Verteilung der Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs hinsichtlich des Ansprechens auf die CHOP-Initialtherapie**

Aufgezeigt wird die Verteilung der Pat. des IMVP-16-Kollektivs hinsichtlich des Ansprechens auf die Initialtherapie mit CHOP; die prozentuale Verteilung war wie folgt: komplette Remission (CR) 45%, Progress (PD) 49 %, partielle Remission (PR) 3% und stabile/stationäre Erkrankung (NC) 3%.



**Abbildung 11: Verteilung der Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs hinsichtlich der Indikationen für die IMVP-16-Ausweichtherapie**

Aufgezeigt wird die Verteilung der Pat. des IMVP-16-Kollektivs hinsichtlich der Indikation, die zu einer Therapie mit IMVP-16 veranlasste; die prozentuale Verteilung war wie folgt: Rezidiv 42%, Progress (PD) 49%, partielle Remission (PR) 3%, stabile/stationäre Erkrankung (NC) 3% und Unverträglichkeit 3%.

#### 4.2.4 Ansprechen auf die IMVP-16-Therapie

Ebenso wie das Ansprechen auf CHOP, so wurde auch das Ansprechen der Lymphome auf die Ausweichtherapie mit IMVP-16 analysiert (Abbildung 12 und Abbildung 13). 9 von 29 Patienten sprachen vollständig auf die Dreierkombination aus Etoposid, Ifosfamid und Methotrexat an und 7 der 9 Patienten lebten zum Ende des Beobachtungszeitraums im November 2006 noch in kompletter Remission. 2 der 9 Patienten verstarben wahrscheinlich in CR; ein Wiederauftreten des NHL wurde nicht dokumentiert.

Unter den überlebenden 9 Patienten hatten 7 Patienten ein diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom und je ein Patient ein T-Zell-NHL bzw. Burkitt-Lymphom (siehe Tabelle 18). 8 der 9 Überlebenden wurden mit dem CD20-Antikörper behandelt und einer von diesen

bekam Rituximab trotz der T-Zell-Histologie seines NHL, da angenommen wurde, dass es sich um eine Mischentität des Lymphoms aus T-Zellen und B-Zellen handelte.

Bei 2 der überlebenden 9 Patienten konnte IMVP-16 das Rezidiv bzw. den Progress nicht stoppen. Einer der beiden konnte im Anschluss an IMVP-16 allerdings nach folgendem Procedere behandelt werden: nach der Therapie mit der Chemotherapie-Kombination aus Idarubicin, Cytosinarabinosid und Etoposid (ICE) wurden im Mai 2006 zunächst Stammzellen mobilisiert und entnommen. Darauf folgten im Anschluss eine Hochdosis-Chemotherapie und die Transplantation der autologen Stammzellen. Dieser Patient überlebte die Therapie über das Beobachtungsende der vorliegenden Arbeit hinaus in CR. Ein anderer Patient sprach partiell auf IMVP-16 an und wurde - wegen „Lost to Follow-Up“ und nach letztem Wissensstand lebend - zu den Überlebenden gezählt.

**Tabelle 18: Überblick über den NHL-Krankheitsverlauf der 9 überlebenden Patienten**

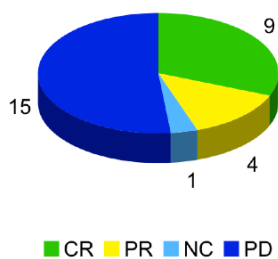
Pat.	Überlebenszeit ab NHL-ED [Mo.]	Anspreche auf IMVP-16	Histologie	Rituximab	Grund für den Wechsel auf IMVP-16	zuletzt angewandte Lymphomtherapie
1	92	CR	DLBL	ja	PD	IMVP-16
2	77	CR	DLBL	ja	Rezidiv	IMVP-16
3	69	CR	DLBL	nein	PD	IMVP-16
4	55	CR	Burkitt-NHL	ja	PD	IMVP-16
5	80	CR	T-Zell NHL	ja	PD	IMVP-16
6	46	CR	DLBL	ja	Unverträglichkeit	IMVP-16
7	36	CR	DLBL	ja	Rezidiv	IMVP-16
8	35	PD	DLBL	ja	Rezidiv	HD + ASZT
9	51	PR	DLBL	ja	PD	„Lost to Follow up“

Aufgezeigt wird der Krankheitsverlauf der 9 Pat. aus dem IMVP-16-Kollektiv, die am Ende des Beobachtungszeitraums noch lebten. Pat. Nr. 9 wurde zu den Überlebenden gezählt; er war zuletzt in partieller Remission (PR), bevor der Kontakt aus unbekanntem Gründen abbrach. 7 von 9 Pat. sprachen vollständig auf IMVP-16 an und 6 von diesen erhielten den CD20-Antikörper Rituximab. CR: komplette Remission, PR: partielle Remission, PD: Progress, DLBL: diffus-großzelliges B-Zell-NHL, HD: Hochdosis-Chemotherapie, ASZT: autologe Stammzelltransplantation, ED: Erstdiagnose, Pat.: Patient, [Mo.]: Anzahl an Monaten

Den 7 Patienten im Zustand der CR am Ende der Beobachtungszeit stehen 20 Patienten gegenüber, die zu jenem Zeitpunkt bereits verstorben waren. In der Mehrzahl

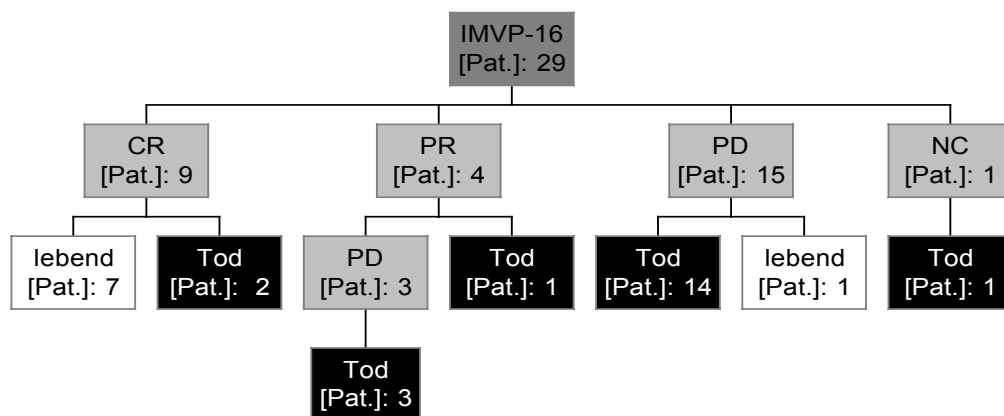
der Fälle war aus klinischer Sicht das HIV-assoziierte NHL die Todesursache. 4 von 5 Patienten mit dem besonders aggressiven NHL vom Burkitt-Typ sind zum Ende der Beobachtungszeit nach 7, 8, 10 bzw. 14 Überlebensmonaten verstorben.

2 der 20 verstorbenen Patienten kamen zunächst durch die IMVP-16-Therapie in eine komplette Remission. Die übrigen 18 verstorbenen Patienten reagierten auf das Ausweichschema unzureichend (3 Patienten) oder garnicht (15 Patienten) mit einem Lymphomrückgang (siehe Abbildung 13).



**Abbildung 12: Verteilung der Patienten des IMVP-16-Kollektivs hinsichtlich des Ansprechens auf die IMVP-16-Therapie**

Aufgezeigt wird die Verteilung der 29 Pat. des IMVP-16-Kollektivs hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie mit der Wirkstoffkombination IMVP-16; die prozentuale Verteilung war wie folgt: Progress (PD) 52%, komplette Remission (CR) 31%, partielle Remission (PR) 14%, stabile/stationäre Erkrankung (NC) 3%.



**Abbildung 13: Übersicht über den Erkrankungsverlauf der 29 HIV-positiven NHL-Patienten nach IMVP-16-Therapie**

Die Abbildung skizziert den Erkrankungsverlauf der 29 HIV-positiven Lymphompatienten nach der IMVP-16-Therapie. Die Darstellung berücksichtigt ausschließlich den Therapiebaustein IMVP-16. Die Therapiebausteine Radiatio, CD20-Antikörpertherapie mit Rituximab sowie weitere Ausweichschemata bzw. die autologe Stammzelltransplantation eines Pat. sind nicht in die Darstellung eingeflossen.

9 Pat. kamen nach der IMVP-16-Therapie in eine komplette Remission (CR), 4 Pat. in eine partielle Remission (PR), 15 Pat. erlitten einen Progress des Lymphoms (PD) und ein Pat. befand sich in einem stabilen/stationären Krankheits-Status (NC).

7 von 9 Pat., die nach der IMVP-16-Therapie in kompletter Remission waren, lebten am Ende der Beobachtungszeit dieser Arbeit. 2 von 9 Pat., bei denen zuletzt eine CR dokumentiert war, verstarben im Verlauf der weiteren Beobachtungszeit. 3 von 4 Pat., die zunächst partiell auf die IMVP-16-Therapie ansprachen, erlitten einen Progress und verstarben im weiteren Verlauf der Erkrankung. Einer von 4 Pat. verstarb in zuletzt dokumentierter partieller Remission.

14 von 15 Pat. verstarben im Zustand der Progression des Lymphoms, ein Pat. überlebte das Ende der Beobachtungszeit durch Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation.

Die farbliche Hinterlegung mit **dunkel-grau** (IMVP-16-Therapie), **hell-grau** (Remissionsverlauf), **weiss** (lebend) und **schwarz** (verstorben) dient allein der besseren Übersicht.

[Pat.]: Anzahl der Pat.

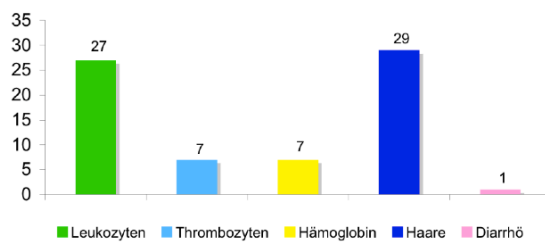
#### 4.2.5 Toxizität von IMVP-16

Die Nebenwirkungen des Therapieschemas IMVP-16 wurden anhand der WHO-Klassifikation dokumentiert und zeigten sich wie im weiteren Verlauf dargelegt wird (siehe Abbildung 14).

Bei 27 der 29 Patienten wurde im Verlauf der IMVP-16-Therapie eine Leukopenie vom Schweregrad III oder IV verzeichnet, und je 7 von 29 Patienten zeigten eine Thrombopenie bzw. Anämie vom Schweregrad III oder IV.

Bei jedem der 29 Patienten trat unter der IMVP-16-Therapie ausgeprägter bis vollständiger Haarausfall auf, wohingegen nur bei einem Patienten im Zusammenhang mit der IMVP-16-Therapie massive Diarrhöen dokumentiert wurden (7-9 Stuhlgänge/Tag).





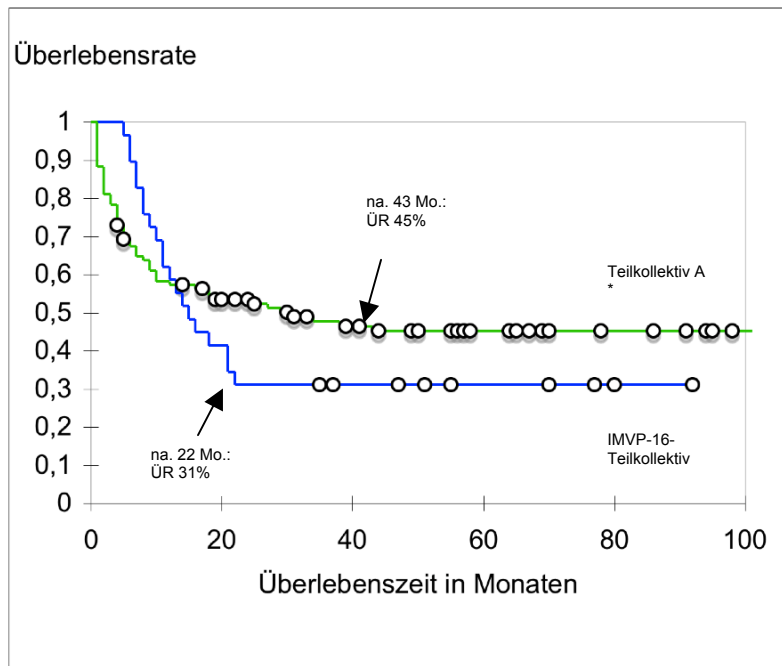
**Abbildung 14: Übersicht über die im IMVP-16-Kollektiv aufgetretenen ausgeprägten bis lebensbedrohlichen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der IMVP-16-Therapie**

Aufgezeigt wird, wieviele Pat. des IMVP-16-Kollektivs (y-Achse) ausgeprägte bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen in Bezug auf die Knochenmarkfunktion zeigten, und für wieviele Pat. starker Haarausfall bzw. massive Diarrhöen im Zusammenhang mit der IMVP-16-Therapie dokumentiert wurden.

### 4.3 Überlebenszeiten

Im Folgenden werden die Überlebensdaten der Teilkollektive A und IMVP-16 gegenübergestellt. Zudem wird die Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Lymphomerstdiagnose vorgenommen. Im Einzelnen werden für das IMVP-16-Kollektiv die Überlebensdaten in Abhängigkeit von den Faktoren Alter, Ann Arbor-Stadium, Histologie, CD4-Zellstatus, Stadium AIDS, IPI, Indikation für eine Ausweichtherapie, Ansprechen auf die IMVP-16-Therapie und CD20-Antikörpertherapie mit Rituximab dargelegt. Zur Darstellung kommen jeweils das mediane Überleben sowie die 1-Jahres-Überlebensrate der einzelnen Vergleichsgruppen.

#### 4.3.1 Überlebenszeitanalyse bezogen auf die Teilkollektive A und IMVP-16



##### IMVP-16-Teilkollektiv:

insgesamt: 29 Pat.

verstorben: 20 Pat.

lebend: 9 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 33 Mo.

1-Jahres-Überlebensrate: 59%

##### Teilkollektiv A:

insgesamt: 111 Pat.

verstorben: 58 Pat.

lebend: 53 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 77 Mo.

1-Jahres-Überlebensrate: 57%

**Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven der Teilkollektive A und IMVP-16**

Gegenübergestellt werden die Überlebensraten der 111 Pat. des Teilkollektivs A ohne IMVP-16 Ausweichtherapie und die Überlebensraten der 29 Pat., die als Ausweichtherapie IMVP-16 bekamen. Anhand des p-Werts von 0,495 zeigte sich über die gesamte Überlebensdauer kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den Teilkollektiven A und IMVP-16.

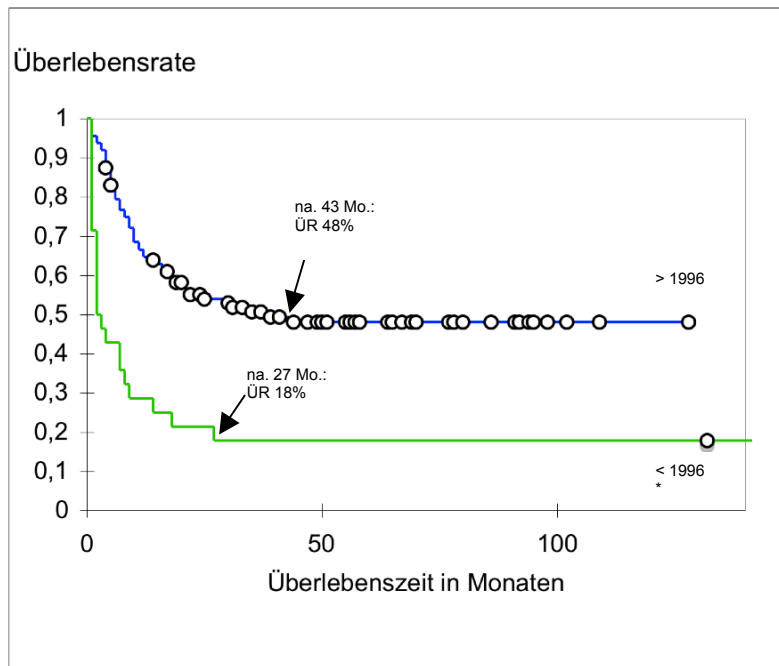
ÜR: Überlebensrate

\* zensierte Überlebenszeiten liegen teilweise ausserhalb der Darstellung

Zunächst wurden die Überlebensraten der Teilkollektive A und IMVP-16 mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Gegenüberstellung der beiden Teilkollektive im Hinblick auf die Überlebensraten und das Gesamtüberleben nach der Lymphomdiagnose zeigte keinen signifikanten statistischen Überlebensvorteil eines der Teilkollektive A oder IMVP-16 (Abbildung 15).

Insgesamt nahm die Überlebensrate im Teilkollektiv A weniger schnell ab als im IMVP-16-Teilkollektiv. Nach 43 Monaten lag die Überlebensrate im Teilkollektiv A bei 45%, während sich im IMVP-16-Teilkollektiv eine schneller Abnahme der Überlebensrate zeigte (31% nach 22 Monaten). Die mittlere Überlebensdauer lag mit 77 Monaten im Teilkollektiv A mehr als doppelt so hoch wie der Vergleichs-Mittelwert im IMVP-16-Teilkollektiv mit 33 Monaten.

#### 4.3.2 Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der NHL-Erstdiagnose



##### Nach 1996 (HAART-Ära):

insgesamt: 112 Pat.  
 verstorben: 55 Pat.  
 lebend: 57 Pat.  
 Mittlere Überlebensdauer: 55 Mo.  
 1-Jahres-Überlebensrate: 65%

##### Vor 1996 (Prä-HAART-Ära):

insgesamt: 28 Pat.  
 verstorben: 23 Pat.  
 lebend: 5 Pat.  
 Mittlere Überlebensdauer: 34 Mo.  
 1-Jahres-Überlebensrate: 29%

**Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit vom Diagnosezeitpunkt vor/nach 1996**

Gegenübergestellt werden die Überlebensraten der 28 Pat. des Gesamtkollektivs, deren NHL-Erstdiagnose in die Zeit vor Einführung der HAART (< 1996) fiel, sowie der 112 Pat., deren NHL-Erstdiagnose in der HAART-Ära (> 1996) gestellt wurde. Die Einteilung in die beiden Gruppen erfolgte ohne einen Bezug zur Einteilung in die Teilkollektiven A und IMVP-16. Anhand des p-Werts von < 0,0001 zeigte sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil in der Gruppe der Pat. der HAART-Ära.

ÜR: Überlebensrate

\* zensierte Überlebenszeiten liegen teilweise ausserhalb der Darstellung

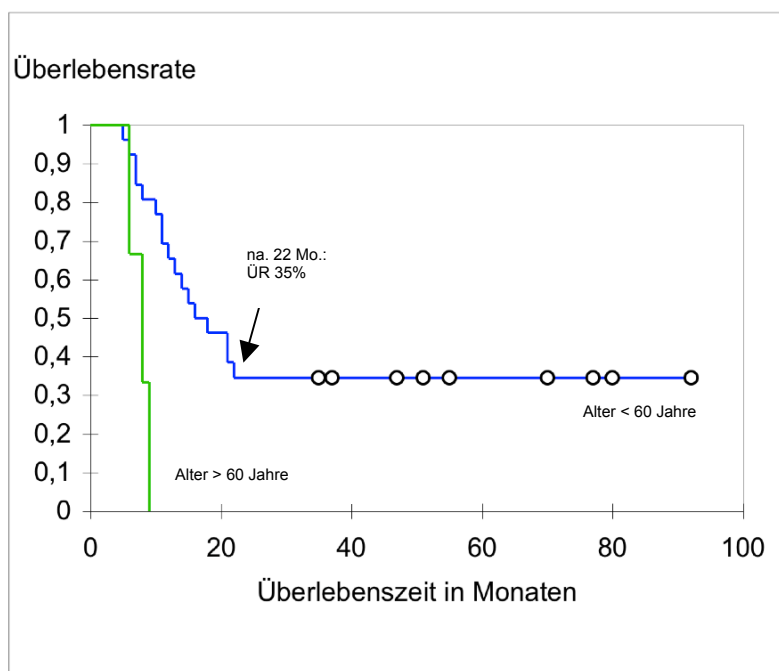
Desweiteren wurde das Gesamtkollektiv von 140 Patienten, unabhängig von der Einteilung in die Teilkollektive A und IMVP-16, hinsichtlich der Überlebensraten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung analysiert. Abbildung 16 gibt die Kaplan-Meier-Kurven für die Patienten wieder, deren Lymphomerstdiagnose in der Prä-HAART-Ära (28 Patienten) bzw. in der HAART-Ära (112 Patienten) gestellt wurde. Es wurde ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Überlebensraten deutlich. Die Überlebenswahrscheinlichkeit unter den 28 Patienten mit NHL-Erstdiagnose in der Prä-HAART-Ära (< 1996) fiel innerhalb von 27 Monaten auf eine Überlebensrate von 18% ab. Bereits nach zwei Monaten lag die Überlebensrate in dieser Gruppe bei 50%. Im Vergleich dazu nimmt die Überlebensrate der Patienten der HAART-Ära (> 1996) weniger schnell ab; hier lag die Überlebensrate nach 43 Monaten bei 48% und die 1-Jahres-Überlebensrate mit 65% deutlich oberhalb der Vergleichsgruppe mit einer Überlebensrate von 29% nach einem Jahr. Die mittlere Überlebensdauer lag in der Gruppe der Patienten mit Erstdiagnose in der HAART-Ära

bei 55 Monaten (oberer Grenzwert 128 Monate) und in der Vergleichsgruppe bei 34 Monaten (oberer Grenzwert 174 Monate).

Es lässt sich somit für das Kollektiv der vorliegenden Arbeit feststellen, dass der NHL-Erstdiagnose-Zeitpunkt in der HAART-Ära, einen signifikanten Überlebensvorteil für die 112 Patienten darstellte.

#### 4.3.3 Überlebenszeitanalyse bezogen auf das IMVP-16-Teilkollektiv in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren

Die folgenden Abbildungen stellen jeweils das Überleben der Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs in Abhängigkeit vom Alter, Ann-Arbor-Stadium, Lymphomhistologie, CD4-Zellstatus bei NHL-Erstdiagnose, Stadium AIDS, IPI, Indikation für eine Ausweichtherapie, Ansprechen auf die IMVP-16-Ausweichtherapie und CD20-Antikörpertherapie mit Rituximab dar.



##### Alter < 60 Jahre:

insgesamt: 26 Pat.

verstorben: 17 Pat.

lebend: 9 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 36 Mo.

1-Jahres-Überlebensrate: 65%

##### Alter > 60 Jahre:

insgesamt: 3 Pat.

verstorben: 3 Pat.

lebend: 0 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 8 Mo.

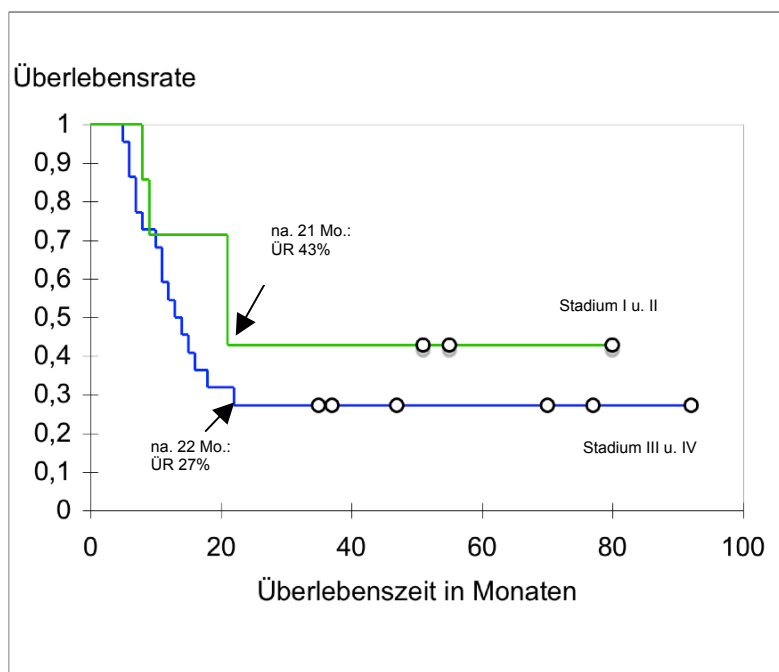
1-Jahres-Überlebensrate: nicht definiert

#### **Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Alter bei NHL-Erstdiagnose**

Aufgezeigt werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Pat., die bei NHL-Erstdiagnose älter als 60 Jahre (Risikofaktor) bzw. jünger als 60 Jahre alt waren. Es konnte ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den beiden Gruppen dargelegt werden (p-Wert: 0,003), der sich in einem signifikanten Überlebensvorteil der Patienten < 60 Jahre widerspiegelte.  
ÜR: Überlebensrate

Zunächst wurde das IMVP-16-Kollektiv hinsichtlich der Abhängigkeit der Überlebensrate vom Alter bei NHL-Erstdiagnose analysiert. Es zeigten sich signifikant

schlechtere Überlebensraten der älteren 3 Patienten (siehe Abbildung 17). Die Überlebensrate der 26 jüngeren Patienten nahm stetig ab; nach 22 Überlebensmonaten lag diese bei 35%. Das mittlere Gesamtüberleben in dieser Gruppe lag bei 36 Monaten. Hingegen zeigte die Überlebenszeitkurve der 3 Patienten mit dem Risikofaktor Alter > 60 Jahre einen Abfall innerhalb von neun Monaten. Einer dieser 3 Patienten verstarb bereits 6 Monate nach der Erstdiagnose, ein Patient nach 8 Monaten und ein weiterer Patient 9 Monate nach der Erstdiagnose des Lymphoms.



Ann-Arbor-Stadium I und II:

insgesamt: 7 Pat.

verstorben: 4 Pat.

lebend: 3 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 32 Mo.

1-Jahres-Überlebensrate: 71%

Ann-Arbor-Stadium III und IV:

insgesamt: 22 Pat.

verstorben: 16 Pat.

lebend: 6 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 27 Mo.

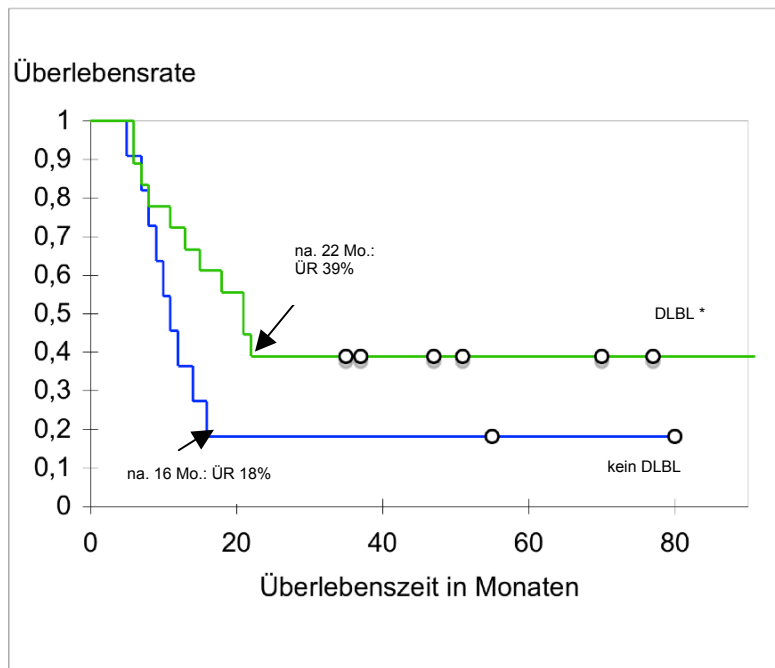
1-Jahres-Überlebensrate: 55%

**Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve des IMVP-16-Teilkollektivs in Abhängigkeit vom Ann-Arbor-Stadium**

Gegenübergestellt werden die Überlebensraten der Pat. mit Lymphom im Ann-Arbor-Stadium I bzw. II und der Pat. mit Lymphom im Ann-Arbor-Stadium III bzw. IV. Der p-Wert von 0,326 zeigte keinen signifikanten Überlebensvorteil einer der beiden Gruppen an. ÜR: Überlebensrate

Als Nächstes wurden die Überlebensraten der Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs in Abhängigkeit vom Ann-Arbor-Stadium untersucht (siehe Abbildung 18). In der Gruppe der 7 Patienten mit Ann-Arbor-Stadium I und II zeigte sich nach 21 Monaten eine Überlebensrate von 43%, während sich in der Gruppe der 22 Patienten mit Ann-Arbor-Stadium III und IV die Überlebensrate nach 22 Monaten bei 27% darstellte. Die 1-Jahres-Überlebensrate divergierte zwischen den beiden Gruppen mit 71% unter den Patienten mit günstigerem Ann-Arbor-Stadium und 55% in der Vergleichsgruppe. Die Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf den Risikofaktor Ann-Arbor-Stadium III und IV

zeigte im IMVP-16-Kollektiv der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Überlebensvorteil der Gruppe ohne den Risikofaktor.



Kein diffus-großzelliges B-Zell-NHL (kein DLBL)

insgesamt: 11 Pat.

verstorben: 9 Pat.

lebend: 2 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 11 Mo.

1-Jahres-Überlebensrate: 45%

Diffus-großzelliges B-Zell-NHL (DLBL):

insgesamt: 18 Pat.

verstorben: 11 Pat.

lebend: 7 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 38 Mo.

1-Jahres-Überlebensrate: 78%

**Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom histologischen Typ des NHL**

Aufgezeigt werden die Überlebensraten der HIV-positiven Pat. mit diffus-großzelligem B-Zell-NHL und der Pat. mit Burkitt-, T-Zell- oder anderer B-Zell-Entität (= kein DLBL). Anhand des p-Werts von 0,101 zeigte sich über die gesamte Überlebensdauer keine Signifikanz der Unterschiede im Überleben zwischen den beiden Gruppen.

ÜR: Überlebensrate

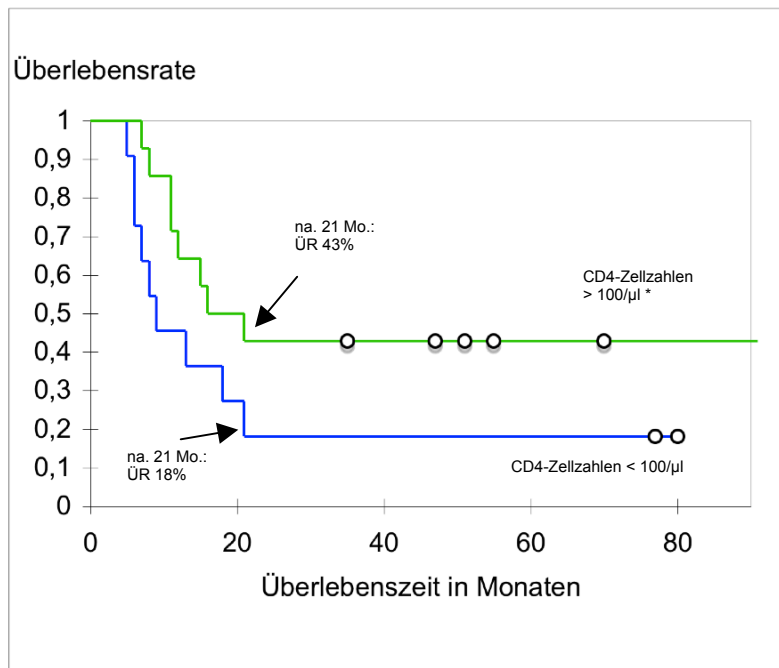
\* zensierte Überlebenszeiten liegen teilweise ausserhalb der Darstellung

Im Anschluss an die Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Ann-Arbor-Stadium, wurde der Einfluss des histologischen Befunds auf die Überlebensrate im IMVP-16-Teilkollektiv untersucht. Hierfür wurden die histologischen Subtypen Burkitt-NHL, T-Zell-NHL und andere B-Zell-NHL in der Gruppe „kein DLBL“ zusammengefasst und der Gruppe der diffus-großzelligen B-Zell-NHL (DLBL) gegenübergestellt.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der 18 Patienten mit DLBL-Histologie nahm im Zeitraum von 22 Monaten bis auf eine Überlebensrate von 39% ab. Im Gegensatz dazu sank die Überlebensrate der Vergleichsgruppe von 11 Patienten (kein DLB) innerhalb von 16 Monaten auf 18%. Die 1-Jahres-Überlebensrate ist mit 78% unter den Patienten mit DLBL höher als im Vergleichskollektiv mit 45%.

Es lässt sich festhalten, dass in der vorliegenden Gegenüberstellung der histologischen Subtypen (DLBL bzw. kein DLBL) mittels Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

kein signifikanter Einfluss der Histologie auf die Überlebensrate einer der beiden Vergleichsgruppen nachgewiesen werden konnte.



CD4-Zellzahlen < 100/µl:

insgesamt: 11 Pat.

verstorben: 9 Pat.

lebend: 2 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 12 Mo.

1-Jahres-Überlebensrate: 45%

CD4-Zellzahlen > 100/µl:

insgesamt: 14 Pat.

verstorben: 8 Pat.

lebend: 6 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 31 Mo.

1-Jahres-Überlebensrate: 71%

**Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit vom CD4-Zellstatus bei NHL-Erstdiagnose**

Aufgezeigt werden die Überlebensraten der Pat. mit CD4-Zellen < 100/µl bei NHL-Erstdiagnose und der Pat. mit CD4-Zellen > 100/µl bei NHL-Erstdiagnose. Von 4 Pat. fehlten die Angaben zur CD4-Zellzahl bei NHL-Erstdiagnose, so dass hier die Daten von 25 Pat. des IMVP-16-Kollektivs zur Darstellung kommen. Anhand des p-Werts von 0,10 zeigte sich keine Signifikanz der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

ÜR: Überlebensrate

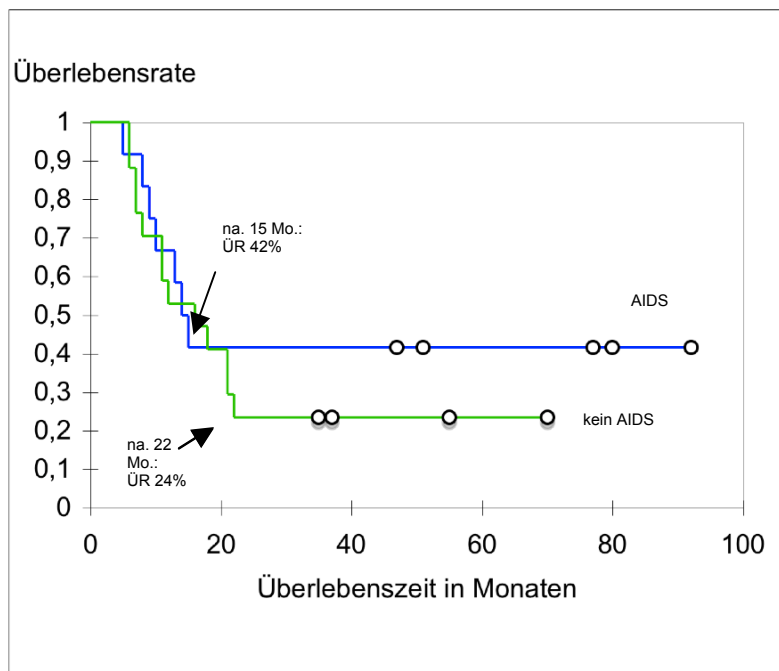
\* zensierte Überlebenszeiten liegen teilweise ausserhalb der Darstellung

Desweiteren wurde das Überleben in Abhängigkeit vom CD4-Zellstatus (< 100/µl bzw. > 100/µl) bei Lymphomerstadiagnose analysiert (siehe Abbildung 20). Von 4 Patienten konnte der CD4-Zellstatus bei NHL-Erstdiagnose retrospektiv nicht mehr ermittelt werden, so dass die Überlebenszeiten dieser 4 Patienten nicht in die Berechnung nach Kaplan und Meier eingegangen sind.

In der Gruppe der 11 Patienten mit CD4-Zellen < 100/µl zum Zeitpunkt der NHL-Erstdiagnose verstarben 9 Patienten innerhalb einer Überlebenszeit von 21 Monaten, wohingegen in der Vergleichsgruppe 8 von 14 Patienten innerhalb von 21 Überlebensmonaten verstarben. Die Überlebensrate nach 21 Monaten lag im Kollektiv mit günstigerer CD4-Zellzahl bei 43%, im Vergleichskollektiv bei 18%. Die mittlere Überlebensdauer lag bei 31 Monaten in der Gruppe mit CD4-Zellen > 100/µl zum

Zeitpunkt der Erstdiagnose, wohingegen die mittlere Überlebensdauer im Vergleichskollektiv bei 12 Monaten lag.

Die Analyse der Überlebensraten in Abhängigkeit vom CD4-Zellstatus zeigte somit im IMVP-16-Kollektiv der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Überlebensvorteil einer der beiden Vergleichsgruppen.



Kein AIDS:

insgesamt: 17 Pat.

verstorben: 13 Pat.

lebend: 4 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 18 Mo.

1-Jahres-Überlebensrate: 59%

AIDS:

insgesamt: 12 Pat.

verstorben: 7 Pat.

lebend: 5 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 40 Mo.

1-Jahres-Überlebensrate: 67%

**Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit vom Stadium AIDS**

Aufgezeigt werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Pat. mit Diagnose AIDS zum Zeitpunkt der NHL-Erstdiagnose und der Pat., die bei NHL-Erstdiagnose noch nicht im Stadium AIDS waren. Der p-Wert von 0,498 zeigte an, dass sich kein signifikanter Überlebensvorteil in Abhängigkeit vom Stadium AIDS bei NHL-Erstdiagnose für eine der beiden Gruppen nachweisen ließ. ÜR: Überlebensrate

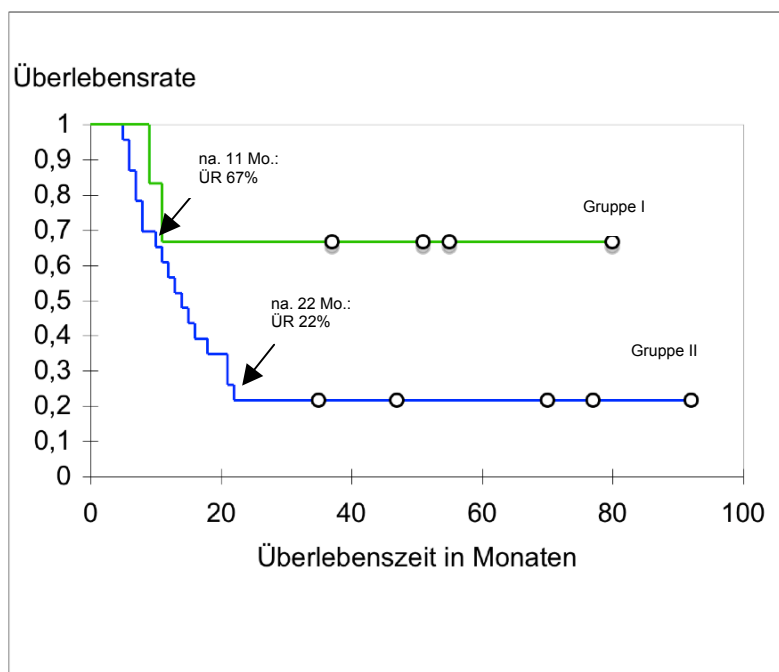
Da in der Literatur das Stadium AIDS als prognostisch ungünstiger Faktor im Hinblick auf das Überleben bei HIV-assoziierten NHL beschrieben wird, wurde auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Überlebensrate im IMVP-16-Kollektiv in Abhängigkeit vom Stadium AIDS bei NHL-Erstdiagnose untersucht (siehe Abbildung 21).

Im Zeitraum von 15 Monaten zeigte sich der Verlauf der beiden Kurven nahezu kongruent. Nach dieser Zeitspanne lag die Überlebensrate der Patienten im Stadium AIDS zum Zeitpunkt der NHL-Erstdiagnose bei 42%. Die Überlebensrate des Vergleichskollektivs fiel innerhalb von 22 Überlebensmonaten auf 24% ab. In der Gruppe der 17 Patienten mit AIDS bei Lymphomdiagnose sind innerhalb von 15 Überlebensmonaten 13 Patienten verstorben. Im Vergleichskollektiv mit 12 Patienten



starben 7 Patienten innerhalb von 22 Monaten nach NHL-Erstdiagnose. Die mittlere Überlebensdauer lag im Kollektiv der Patienten mit Stadium AIDS bei Erstdiagnose bei 40 Monaten und im Vergleichskollektiv bei 18 Monaten.

Festzustellen ist, dass sich das Stadium AIDS bei NHL-Erstdiagnose im vorliegenden IMVP-16-Kollektiv nicht als signifikanter Risikofaktor für das Überleben der Patienten aufdecken ließ. Die Ergebnisse hierzu widersprechen damit den Erwartungen sowie den Angaben aus der Literatur (64).



Intermediär-hohes/hohes Risiko (Gruppe II):

insgesamt: 23 Pat.  
 verstorben: 18 Pat.  
 lebend: 5 Pat.  
 Mittlere Überlebensdauer: 26 Mo.  
 1-Jahres-Überlebensrate: 61%

Niedriges/niedrig-intermediäres Risiko (Gruppe I):

insgesamt: 6 Pat.  
 verstorben: 2 Pat.  
 lebend: 4 Pat.  
 Mittlere Überlebensdauer: 37 Mo.  
 1-Jahres-Überlebensrate: nicht definiert

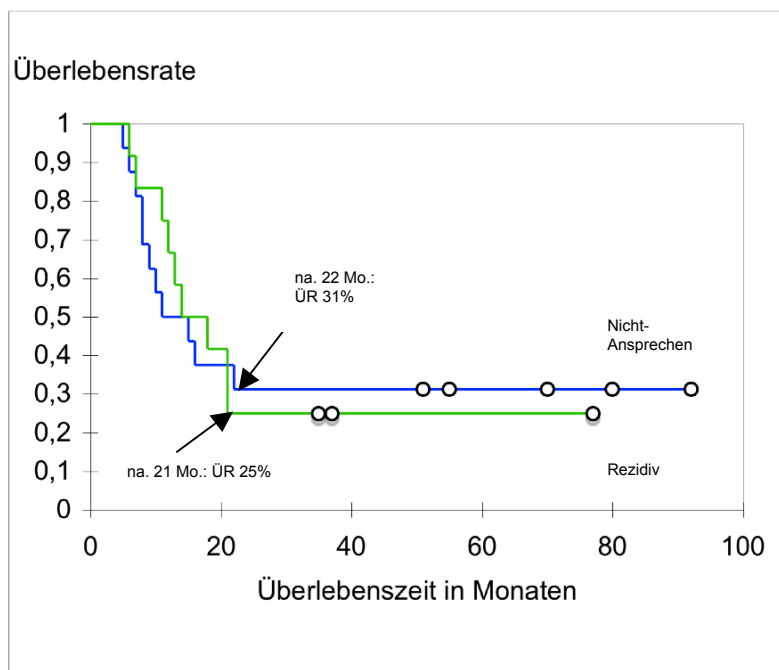
**Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit vom IPI**

Aufgezeigt werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Pat. in Abhängigkeit vom Internationalen Prognostischen Index (IPI). Gegenübergestellt werden die Pat. mit intermediär-hohem bis hohem Risiko (Gruppe II) und die Pat. mit niedrigem bis niedrig-intermediärem Risiko (Gruppe I). Die Analyse konnte zwischen den beiden Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede im Überleben nachweisen (p-Wert: 0,093).  
 ÜR: Überlebensrate

Nach der Analyse der Überlebensraten in Abhängigkeit von den einzelnen Risikofaktoren, die in die Berechnung des IPI eingehen, kommt nun die Überlebenszeitanalyse des IMVP-16-Kollektivs in Abhängigkeit vom IPI zur Darstellung (siehe Abbildung 22).

Die Überlebensrate in der Gruppe der 6 Patienten mit geringerem Risiko für ein Rezidiv bzw. Therapieversagen lag nach 11 Monaten bei 67%, während die Überlebensrate im Vergleichskollektiv nach 11 Monaten nahezu identisch war und nach weiteren 11

Monaten auf eine Überlebensrate von 22% abgesunken ist. In der Gruppe mit niedrigerem Risiko nach IPI verstarben 2 der 6 Patienten bis zum Ende der Beobachtungszeit dieser Arbeit im November 2006. Die mittlere Überlebensdauer der 6 Patienten lag bei 37 Monaten. In der Vergleichsgruppe mit höherem Rezidivrisiko verstarben 18 der 23 Patienten und die mittlere Überlebensdauer lag bei 26 Monaten. Es lässt sich insgesamt festhalten, dass im vorliegenden Kollektiv der 29 Patienten mit IMVP-16-Ausweichtherapie der IPI keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Gruppe mit geringerem prognostischen Risiko darstellte.



#### Nicht-Ansprechen:

insgesamt: 16 Pat.

verstorben: 11 Pat.

lebend: 5 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 32 Mo.

1-Jahres-Überlebensrate: 50%

#### Rezidiv:

insgesamt: 12 Pat.

verstorben: 9 Pat.

lebend: 3 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 20 Mo.

1-Jahres-Überlebensrate: 75%

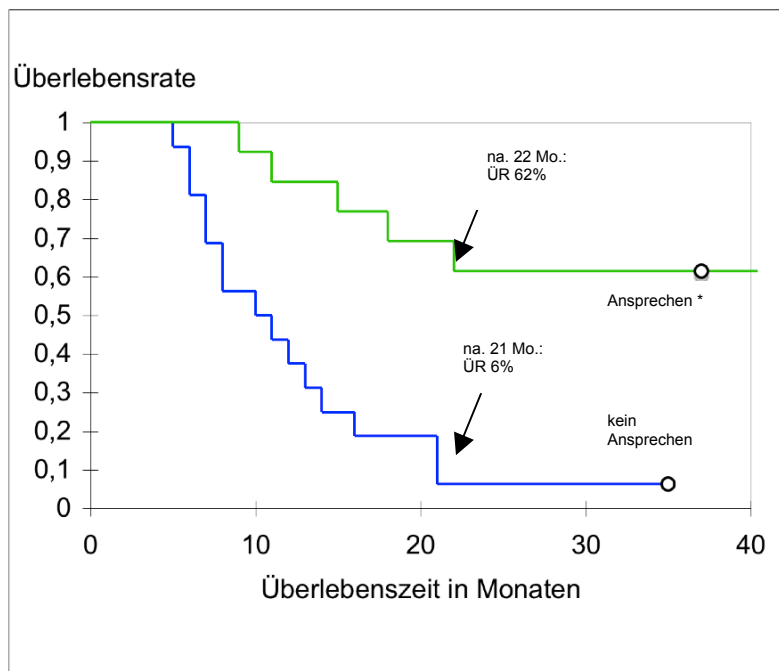
### **Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von der Indikation für eine IMVP-16-Ausweichtherapie**

Gegenübergestellt werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der 16 Pat., bei denen IMVP-16 eingesetzt wurde, da die Initial-Therapie nicht ausreichend angesprochen hatte und der 12 Pat., die nach der initialen Therapie ein Rezidiv bekamen. Ein Pat. ist nicht in diese Analyse eingeflossen, da er die IMVP-16-Ausweichtherapie wegen einer Unverträglichkeit auf das CHOP-Regime bekam. Es konnte kein signifikanter Überlebensvorteil einer der beiden Vergleichsgruppen nachgewiesen werden (p-Wert: 0,895). ÜR: Überlebensrate

Im Folgenden wurde analysiert, ob die Indikation für die Ausweichtherapie mit IMVP-16 (Rezidiv versus Therapierefraktärität) Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte (siehe Abbildung 23). Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven zeigte sich in beiden Gruppen relativ ähnlich. Die Rezidivgruppe erreichte nach 21 Monaten eine Überlebensrate von 25%, während diese in der Vergleichsgruppe nach 22 Monaten bei

31% lag. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 75% unter den Rezidiv-Patienten und bei 50% in der Vergleichsgruppe.

In der vorliegenden Arbeit konnte somit kein signifikanter Einfluss der Indikation für die IMVP-16-Ausweichtherapie (Rezidiv bzw. Therapierefraktärität) auf das Überleben der Patienten belegt werden.



Kein-Ansprechen:

insgesamt: 16 Pat.

verstorben: 15 Pat.

lebend: 1 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 12 Mo.

1-Jahres-Überlebensrate: 38%

Ansprechen:

insgesamt: 13 Pat.

verstorben: 5 Pat.

lebend: 8 Pat.

Mittlere Überlebensdauer: 53 Mo.

1-Jahres-Überlebensrate: 85%

**Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die IMVP-16-Therapie**

Aufgezeigt werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Pat., die auf IMVP-16 nicht angesprochen haben (Progress und stabile/stationäre Erkrankung) und der Pat., die auf IMVP-16 angesprochen haben (komplette und partielle Remission). Es konnte ein hoch signifikanter Überlebensvorteil der Pat. nachgewiesen werden, die durch die IMVP-16-Therapie in eine komplette bzw. partielle Remission kamen (p-Wert: 0,000).

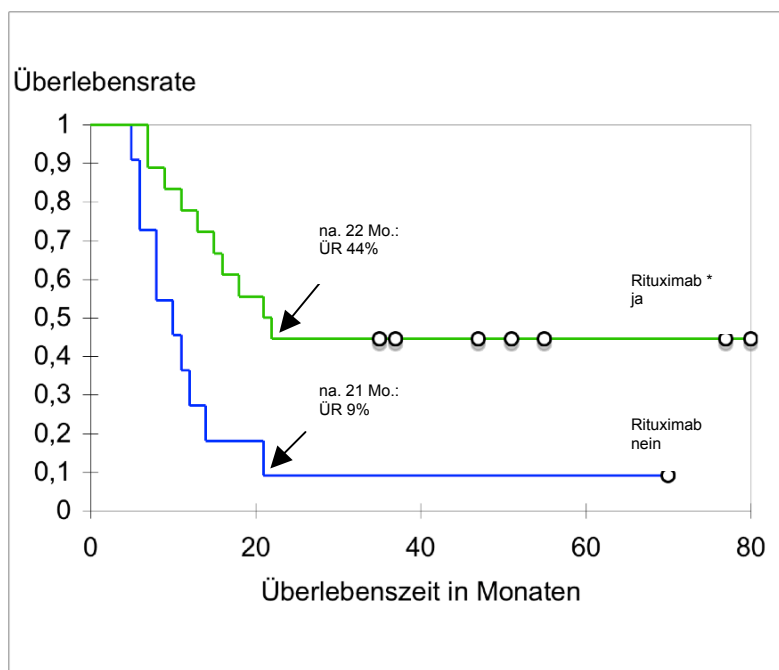
ÜR: Überlebensrate

\* zensierte Überlebenszeiten liegen teilweise ausserhalb der Darstellung

In Abbildung 24 ist der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven hinsichtlich des Ansprechens der Lymphome auf die IMVP-16-Therapie dargestellt. Es handelt sich nicht um eine multivariate Analyse der Daten. Die Gruppe der 13 Patienten, welche auf IMVP-16 mit einem partiellen (4 Patienten) bzw. vollständigen (7 Patienten) Rückgang des Lymphoms ansprachen, zeigte nach 22 Monaten eine Überlebensrate von 62%; in diesem Zeitraum von 22 Monaten nach Erstdiagnose sind 5 von 13 Patienten verstorben, wohingegen die übrigen 8 Patienten (7 Patienten: CR und 1 Patient: PR) am Ende des Beobachtungszeitraums noch lebten. In der Vergleichsgruppe, in der ein Therapieansprechen auf IMVP-16 ausblieb, verstarben im Zeitraum von 21 Monaten 15

der 16 Patienten. Ein Patient überlebte das Ende der Beobachtungszeit durch eine Hochdosis-Chemotherapie mit ASZT. Die mittlere Überlebenszeit lag in der Gruppe, in der das Lymphomansprechen auf die IMVP-16-Therapie ausblieb, bei 12 Monaten, in der Vergleichsgruppe bei 53 Monaten.

Die vorliegende Überlebenszeitanalyse konnte darlegen, dass die 13 Patienten, die ein partielles bzw. komplettes Ansprechen auf die IMVP-16-Therapie zeigten, einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Gruppe hatten, bei der das Ansprechen auf die Ausweichtherapie ausblieb ( $p \leq 0,01$ ).



Rituximab nein:

insgesamt: 11 Pat.  
 verstorben: 10 Pat.  
 lebend: 1 Pat.  
 Mittlere Überlebensdauer: 11 Mo.  
 1-Jahres-Überlebensrate: 27%

Rituximab ja:

insgesamt: 18 Pat.  
 verstorben: 10 Pat.  
 lebend: 8 Pat.  
 Mittlere Überlebensdauer: 42 Mo.  
 1-Jahres-Überlebensrate: 78%

**Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von der Therapie mit Rituximab**

Aufgezeigt werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der 18 Pat., die im Krankheitsverlauf den CD20-Antikörper Rituximab bekamen und der 11 Pat., die Rituximab nicht eingenommen haben. Der p-Wert von 0,006 zeigt den hoch signifikanten Überlebensvorteil der 18 Pat. an, die im Verlauf der Lymphomtherapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab behandelt wurden.  
 ÜR: Überlebensrate  
 \* zensierte Überlebenszeiten liegen teilweise ausserhalb der Darstellung

Da die Therapie des HIV-assoziierten NHL mit dem CD20-Antikörper Rituximab nach wie vor nicht unumstritten ist und Gegenstand zahlreicher Studien bleibt, soll auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von einer Rituximab-Therapie vorgenommen werden (siehe Abbildung 25).

In der Gruppe der 18 Patienten, die den CD20-Antikörper Rituximab zu je unterschiedlichen Zeitpunkten der Lymphomtherapie eingenommen haben, verstarben innerhalb von 22 Monaten 10 von 18 Patienten, während 8 Patienten das Ende der

Beobachtungszeit überlebten. In der Vergleichsgruppe ohne Rituximab-Einnahme verstarben innerhalb von 21 Monaten nach Erstdiagnose 10 von 11 Patienten. Die Überlebenden der Gruppe mit Rituximab-Therapie zeigten nach 22 Überlebensmonaten eine Überlebensrate von 44%. Die 1-Jahres-Überlebensrate in der Rituximab-Gruppe lag bei 78% und die in der Gruppe ohne Rituximab-Therapie bei 27%. Das mediane Überleben war in der Gruppe ohne Rituximab-Therapie (11 Monate) signifikant schlechter als das mediane Überleben in der Vergleichsgruppe (48 Monate).

Es lässt sich für das vorliegende IMVP-16-Kollektiv somit konstatieren, dass die Einnahme des CD20-Antikörpers Rituximab einen hoch signifikanten Überlebensvorteil für die 18 Patienten dargestellt hat.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier darlegen konnte, dass die Patienten, deren NHL-Erstdiagnose in die HAART-Ära fiel (siehe Abbildung 16), vermutlich einen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten der Prä-HAART-Ära hatten. Zudem hatten die Patienten, die bei NHL-Erstdiagnose jünger als 60 Jahre alt waren scheinbar einen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten, die dem Risikofaktor Alter > 60 Jahre unterlegen waren (siehe Abbildung 17). Auch die Einnahme des CD20-Antikörpers Rituximab (siehe Abbildung 25) ebenso wie das erfolgreiche Ansprechen auf die IMVP-16-Ausweichtherapie (siehe Abbildung 24) führten allem Anschein nach zu einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den jeweiligen Vergleichsgruppen.

Hingegen waren die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse für das vorliegende IMVP-16-Kollektiv in Abhängigkeit von den Ann-Arbor-Stadien (siehe Abbildung 18), der Histologie des NHL (siehe Abbildung 19), dem CD4-Zellstatus bei Erstdiagnose des NHL (siehe Abbildung 20), dem Stadium AIDS bei NHL-Erstdiagnose (siehe Abbildung 21), dem IPI (siehe Abbildung 22) und der Indikation für die IMVP-16-Ausweichtherapie (siehe Abbildung 23) statistisch nicht signifikant.

#### 4.4 Extraktion der Daten der Vergleichskollektive aus der Literatur

Im Hinblick auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurden auch die Quellen der Vergleichsliteratur analysiert, und die entsprechenden Daten in den folgenden Tabellen dargestellt. Wie aus den Tabellen hervorgeht, war die Vollständigkeit der Vergleichsdaten nicht immer gegeben. Insbesondere Tabelle 19 demonstriert die Teilbereiche, die wegen inhaltlicher Abweichungen den Daten der vorliegenden Arbeit nicht gegenübergestellt werden konnten.

##### 4.4.1 Literaturdaten zu HIV-negativen Kollektiven und IMVP-16 als Ausweichschema

Hinsichtlich der Histologie des Lymphoms, der Remissionsdaten zu IMVP-16 und der Überlebensdaten konnten alle Arbeiten der Literaturlauswahl genutzt werden, während für die Beantwortung der folgenden Punkte nur ein Teil der Arbeiten zur Verfügung stand: Alter, Geschlecht, Ann-Arbor-Stadium, Allgemeinzustand nach WHO, IPI und Toxizitätsdaten zu IMVP-16.

**Tabelle 19: Gegenüberstellung der Literaturdaten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ann-Arbor-Klassifikation, Allgemeinzustand und IPI**

<b>Arbeit (Jahr) <sup>Journal</sup></b>	<b>Medianes Alter (Streubereich) [Alter]</b>	<b>Geschlecht [Pat.]</b>	<b>Ann- Arbor I/II [Pat.]</b>	<b>Ann- Arbor III/IV [Pat.]</b>	<b>Allgemein- Zustand nach WHO Grad 0-1 [Pat.]</b>	<b>Allgemein- Zustand nach WHO Grad 2-4 [Pat.]</b>	<b>IPI low/ low-intermediate [Pat.]</b>	<b>IPI high- intermediate / high [Pat.]</b>
De Lord et al. (1992) <sup>II</sup>	51 (17/74)	Männer: 25 Frauen: 21	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Sangster et al. (1989) <sup>I</sup>	51 (24/68)	Männer: 16 Frauen: 6	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Huijgens et al. (1991) <sup>II</sup>	38 (16/60)	k.A.	0/2	7/20	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Park et al. (2005) <sup>III</sup>	43 (16/68)	Männer: 19 Frauen: 13	9	23	17	15	5/9	9/9
Aurer et al. (2002) <sup>IV</sup>	47 (15/68)	Männer: 13 Frauen: 15	1/5	4/18	k.A.	k.A.	11/0	0/17
Cabanillas et al. (1982) <sup>V</sup>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Herbrecht et al. (1989) <sup>I</sup>	46 (21/68)	k.A.	4	16	10	10	k.A.	k.A.
<b>Kölsche (2009)</b> <sup>VI</sup>	<b>42 (31/75)</b>	<b>Männer: 26</b> <b>Frauen: 3</b>	<b>7</b>	<b>22</b>	<b>4</b>	<b>25</b>	<b>1/5</b>	<b>9/14</b>

Überblick über die Daten der vorliegenden Arbeit sowie der Arbeiten der Vergleichsliteratur hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ann-Arbor-Stadium, Allgemeinzustand nach WHO und Internationalem Prognostischen Index (IPI); aufgezeigt wird zugleich die unzureichende Datenlage, die aufgrund inhaltlicher Abweichungen zustande gekommen ist; daher wurden der besseren Übersicht wegen, die vorhandenen Angaben farblich (grau) hinterlegt.

Angaben ohne Schrägstrich sind als Additionswerte der Ann-Arbor-Stadien zu verstehen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden in **fett** hervorgehoben.

<sup>I</sup> Cancer Chemotherapy and Pharmacology, <sup>II</sup> Hematological Oncology, <sup>III</sup> Leukemia and Lymphoma, <sup>IV</sup> Croatian Medical Journal, <sup>V</sup> Blood, <sup>VI</sup> Dissertation  
[Pat.]: Anzahl an Patienten, k.A.: keine Angaben, IPI: Internationaler Prognostischer Index

Tabelle 20: Gegenüberstellung der Literaturdaten hinsichtlich der Histologie der Lymphome (15, 40)

Arbeit (Jahr) <sup>Journal</sup>	De Lord et al. (1992) <sup>II</sup>	Sangster et al. (1989) <sup>I</sup>	Huijgens et al. (1991) <sup>II</sup>	Park et al. (2005) <sup>III</sup>	Aurer et al. (2002) <sup>IV</sup>	Herbrecht et al. (1989) <sup>I</sup>	Cabanillas et al. (1982) <sup>V</sup>	Kölsche (2009) <sup>VI</sup>
<b>Klassifikation der Arbeit</b>	Working Formulation	KIEL	Working Formulation	WHO *	WHO *	Working Formulation *	Working Formulation *	<b>WHO</b>
<b>L. insgesamt [Pat.]</b>	46	22	30	32	28	20	52	<b>29</b>
<b>Wachstumsverhalten der L. [Pat.]</b>	aggressiv: 46	aggressiv: 12 indolent: 10	aggressiv: 30	aggressiv: 32	aggressiv: 28	aggressiv: 20	aggressiv: 47	<b>aggressiv: 29</b>
<b>B-Zell L. [Pat.]</b>	43	20	30	-	22	20	47	<b>28</b>
<b>T-Zell L. [Pat.]</b>	-	-	-	32	6	-	-	<b>1</b>
<b>Hodgkin L. [Pat.]</b>	-	-	-	-	-	-	2	-
<b>nicht genau klassifizierte L. [Pat.]</b>	3	2	-	-	-	-	3	-

Aufgezeigt werden die Daten der verschiedenen Arbeiten hinsichtlich der Histologie der Lymphome. Wegen der erschwerten Zuordnung zu den einzelnen Subtypen der WHO-Klassifikation beschränkt sich die Darstellung auf die Zuordnung zu den Gruppen „B-Zell-Lymphome“, „T-Zell-Lymphome“, „Hodgkin-Lymphome“ und „nicht klassifiziert“; zugleich werden die Lymphome anhand des Wachstumsverhaltens in indolente und aggressive Lymphome unterteilt.

\* Arbeit in der die Klassifikation der Lymphome nicht explizit angegeben war, aber anhand der histologischen Subtypen abgeleitet werden konnte.

<sup>I</sup> Cancer Chemotherapy and Pharmacology, <sup>II</sup> Hematological Oncology, <sup>III</sup> Leukemia and Lymphoma, <sup>IV</sup> Croatian Medical Journal, <sup>V</sup> Blood, <sup>VI</sup> Dissertation

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden in **fett** hervorgehoben.

L.: Lymphom, [Pat.]: Anzahl an Patienten



**Tabelle 21: Gegenüberstellung der Literaturdaten hinsichtlich des Therapieverlaufs ab dem Zeitpunkt des IMVP-16-Einsatzes**

<b>Arbeit</b>	<b>Pat.</b>	<b>CR [Pat.]</b>	<b>PR [Pat.]</b>	<b>unzureichendes Ansprechen [Pat.]</b>	<b>weitere Therapien nach bzw. parallel zu IMVP-16</b>
De Lord et al. (1992) <sup>ii</sup>	46	5 (11%)	12 (26%)	29 (63%)	BEAM und ASZT andere Ausweichschemata
Sangster et al. (1989) <sup>i</sup>	22	3 (14%)	1 (4%)	18 (82%)	k.A.
Huijgens et al. (1991) <sup>ii</sup>	30	9 (30%)	12 (40%)	9 (30%)	BEAM und ASZT Radiatio Cisplatin, Ara-C und Dexamethason
Park et al. (2005) <sup>iii</sup>	32	5 (16%)	4 (12%)	7 (22%)	BEAM und ASZT
Aurer et al. (2002) <sup>iv</sup>	28	6 (21%)	5 (18%)	k.A.	mini-BEAM und ASZT Cyclophosphamid, Ganzkörper-Radiatio und allogene SZT
Cabanillas et al. (1982) <sup>v</sup>	52	19 (37%)	13 (25%)	20 (38%)	k.A.
Herbrecht et al. (1991) <sup>i</sup>	19	8 (42%)	4 (21%)	7 (37%)	k.A.
<b>Kölsche (2009) <sup>vi</sup></b>	<b>29</b>	<b>9 (31%)</b>	<b>4 (14%)</b>	<b>16 (55%) *</b>	<b>Radiatio, Rituximab BEAM + ASZT</b>

Aufgezeigt wird die Datenlage in den einzelnen Arbeiten hinsichtlich des Ansprechens auf die IMVP-16-Therapie sowie hinsichtlich weiterer Bausteine der Lymphomtherapien, die nach IMVP-16 bzw. parallel zu IMVP-16 zum Einsatz kamen; Cabanillas et al. und Herbrecht et al. gaben keine weiteren Therapiebausteine nach bzw. parallel zu IMVP-16 an. In der Arbeit von Park et al. bleibt ungeklärt, wie der Therapieverlauf von 16 der 32 Pat. war (105).

\* Pat., die einen Progress oder einen stabilen/stationären Krankheitsstatus zeigten.

<sup>i</sup> Cancer Chemotherapy and Pharmacology, <sup>ii</sup> Hematological Oncology, <sup>iii</sup> Leukemia and Lymphoma, <sup>iv</sup> Croatian Medical Journal, <sup>v</sup> Blood, <sup>vi</sup> Dissertation

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden in **fett** hervorgehoben.

[Pat.]: Anzahl an Patienten, Pat.: Patienten, k.A.: keine Angaben, CR: komplette Remission, PR: partielle Remission

**Tabelle 22: Gegenüberstellung der Daten hinsichtlich der Toxizität während der Therapie**

Arbeit	Pat.	Neutropenie Grad III/IV [Pat.]	Thrombozytopenie Grad III/IV [Pat.]	Anämie Grad III/IV [Pat.]	therapieassoziierter Tod [Pat.]
Sangster et al. (1989) <sup>I</sup>	22	k.A./25 <sup>*A</sup>	k.A./7 <sup>*A</sup>	k.A.	3 <sup>*B</sup>
Huijgens et al. (1991) <sup>** II</sup>	30	k.A./20	k.A./20	k.A.	3
Park et al. (2005) <sup>III</sup>	32	19	6	6	2
Aurer et al. (2002) <sup>IV</sup>	28	6	4	3	1
Cabanillas et al. (1982) <sup>V</sup>	52	10	k.A.	k.A.	k.A.
Herbrecht et al. (1989) <sup>***</sup>	19	5	k.A.	k.A.	1
<b>Kölsche (2009) <sup>**** VI</sup></b>	<b>29</b>	<b>27</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>2</b>

Aufgezeigt wird die Datenlage in den zur Verfügung stehenden Arbeiten hinsichtlich der Toxizität der Therapien. In der Arbeit von De Lord et al. wurden keine Angaben zur Toxizität der Therapie gemacht und Angaben zu therapieassozierten Sterbefällen fehlten bei Cabanillas et al..

<sup>\*A</sup> Bezugswert sind 70 verabreichte IMVP-16 Zyklen im Kollektiv der 22 Pat..

<sup>\*B</sup> 3 Pat. verstarben an einer Sepsis, wobei diese ätiologisch jeweils dem NHL zugeordnet wurde.

<sup>\*\*</sup> 2 der 3 Pat. verstarben vor der ASZT und 1 Pat. verstarb während des ASZT-Verlaufs.

<sup>\*\*\*</sup> Herbrecht et al. ordnen die Neutropenie nicht einem bestimmten Grad zu. Ein Pat. wurde erwähnt, der an therapieassoziierter Neutropenie verstarb (WHO-Grad 4).

<sup>\*\*\*\*</sup> Inwieweit die Nebenwirkungen IMVP-16 zuzuordnen sind, oder auch durch andere Therapiebausteine hervorgerufen wurden, konnte nicht immer geklärt werden, ebenso wenig wie die retrospektive Zuordnung der Todesursache (Lymphom bedingter bzw. therapieassoziierter Tod). Es ließ sich dennoch festhalten, dass 2 Pat. im Rahmen einer therapieassozierten Sepsis verstarben.

<sup>I</sup> Cancer Chemotherapy and Pharmacology, <sup>II</sup> Hematological Oncology, <sup>III</sup> Leukemia and Lymphoma, <sup>IV</sup> Croatian Medical Journal, <sup>V</sup> Blood, <sup>VI</sup> Dissertation

Angaben ohne Schrägstrich sind als Additionswerte der Toxizitätsgrade III und IV zu verstehen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden in **fett** hervorgehoben.

[Pat.]: Anzahl an Patienten, Pat.: Patienten, k.A.: keine Angaben

**Tabelle 23: Gegenüberstellung der Literaturdaten hinsichtlich des Überlebens der Patienten**

Arbeit	Pat.	Statistische Überlebensrate	Medianes Überleben (Streubereich)	lebend [Pat.]	verstorben [Pat.]
De Lord et al. (1992) <sup>II</sup>	46	nach 3 Jahren: < 20%	(0 Mo./46 Mo.) <sup>4</sup>	10	36
Sangster et al. (1989) <sup>I</sup>	22	k.A.	5 Mo. <sup>4</sup>	k.A.	k.A.
Huijgens et al. (1991) <sup>II</sup>	30	k.A.	(13 Tage/76 Mo.) <sup>3</sup>	13	17
Park et al. (2005) <sup>III</sup>	32	Nach 3 Jahren: 14% <sup>2</sup>	8 Mo. <sup>2</sup>	k.A.	2
Aurer et al. (2002) <sup>IV</sup>	28	k.A.	6 Mo. (1 Mo./42 Mo.) <sup>4</sup>	7	21
Cabanillas et al. (1982) <sup>V</sup>	52	Nach 3 Jahren in der CR-Gruppe: 42% <sup>2</sup>	CR-Gruppe: 15 Mo. <sup>2</sup> PR-Gruppe: 9 Mo. <sup>2</sup>	k.A.	k.A.
Herbrecht et al. (1989) <sup>I</sup>	20	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Kölsche (2009) <sup>VI</sup></b>	<b>29</b>	<b>nach 1 Jahr: 59%</b> <b>nach 22 Mo.: 31%</b>	<b><u>der 29 Pat. insgesamt:</u></b> <b>33 Mo. <sup>1</sup> (5 Mo./92 Mo.)</b> <b><u>der 9 lebenden Pat.:</u></b> <b>77 Mo. <sup>1</sup> (35 Mo. - 92 Mo.)</b> <b><u>der 20 verstorbenen Pat.:</u></b> <b>12 Mo. <sup>1</sup> (5 Mo. - 22 Mo.)</b>	<b>9</b>	<b>20</b>

Aufgezeigt wird die Datenlage in den einzelnen Arbeiten hinsichtlich der statistischen Überlebensrate, dem medianen Überleben und der Frage ob lebend/verstorben am Ende der Beobachtungszeit. Bei Park et al. werden 2 Pat. mit therapieassoziiertem Tod erwähnt; weitere Angaben zur Anzahl der Überlebenden/Verstorbenen fehlen in dieser Arbeit sowie in den Arbeiten von Sangster et al., Cabanillas et al. und Herbrecht et al..

Bei Sangster et al, Huijgens et al, Aurer et al. und Herbrecht et al. wurden keine Angaben zu den statistischen Überlebensraten gemacht.

<sup>1</sup> Berechnung vom Zeitpunkt NHL-Erstdiagnose bis zum Endpunkt Tod bzw. Ende der Beobachtungszeit

<sup>2</sup> Berechnung vom Zeitpunkt der ersten IMVP-16-Einnahme bis zum Endpunkt Tod bzw. Ende der Beobachtungszeit

<sup>3</sup> Berechnung vom Zeitpunkt IMVP-16-Therapieende bzw. bei den Pat. mit ASZT vom Zeitpunkt der Transplantation bis zum Endpunkt Tod bzw. Ende der Beobachtungszeit.

<sup>I</sup> Cancer Chemotherapy and Pharmacology, <sup>II</sup> Hematological Oncology, <sup>III</sup> Leukemia and Lymphoma, <sup>IV</sup> Croatian Medical Journal, <sup>V</sup> Blood, <sup>VI</sup> Dissertation

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden in **fett** hervorgehoben.

[Pat.]: Anzahl an Patienten, Pat.: Patienten, k.A.: keine Angaben, Mo.: Monate, CR: komplette Remission, PR: partielle Remission

#### 4.4.2 Literaturdaten zu HIV-positiven Kollektiven mit anderen Ausweichschemata

Für den Vergleich ähnlicher Kollektive mit abweichenden Ausweichschemata wie ESHAP, DHAP und VMP wurden die Arbeiten von Bi et al. und Tirelli et al. ausgesucht (14, 141). Die Gegenüberstellung der retrospektiven Daten von Bi et al. und der prospektiven Studienergebnisse von Tirelli et al. in Tabelle 24 dient der besseren Übersicht und Vergleichbarkeit. Verschiedene Erwägungen führten zur Auswahl der Ausweichschemata DHAP, ESHAP und VMP, die in den Studien von Bi et al. und Tirelli et al. 2001 bzw. 1996 näher beleuchtet wurden.

Beide Studien schlossen HIV-positive Patienten mit NHL und Indikation für eine Ausweichtherapie ein. Die Studie von Tirelli et al. wurde zum Vergleich ausgewählt, da sie Daten aus der Prä-HAART-Ära enthält, während die Daten der Studie von Bi et al. zum Teil nach 1996 und damit in der HAART-Ära erhoben wurden. Somit stehen aus beiden Zeiträumen Vergleichsdaten zur Verfügung.

Die Arbeit von Bi et al. beleuchtet die Chemotherapieschemata DHAP und ESHAP genauer. Beide Regime haben sich als Ausweichschemata bei HIV-negativen Patienten bewährt. Aus einer Veröffentlichung in „Current Opinion in Oncology“ aus März 2008 geht hervor, dass ESHAP das wahrscheinlich best studierte Ausweichschema bei HIV-assoziierten NHL ist (157). Somit scheint die Gegenüberstellung der Daten der vorliegenden Arbeit mit den Daten der Arbeiten von Bi et al. und Tirelli et al. eine angemessene Grundlage für die anschließende Diskussion zu sein.

Tabelle 24: Gegenüberstellung der Daten aus der Vergleichsliteratur und den Daten des IMVP-16-Kollektivs (14), (141)

Vergleichspunkt	ESHAP-Teilkollektiv Bi et al. (2001) <sup>I</sup>	DHAP-Teilkollektiv Bi et al. (2001) <sup>I</sup>	VMP-Kollektiv Tirelli et al. (1996) <sup>II</sup>	IMVP-16-Teilkollektiv Kölsche (2009) <sup>III</sup>
Studiendesign	retrospektiv	retrospektiv	prospektiv <sup>4</sup>	retrospektiv
Beobachtungszeitraum	1990 bis 1999	1990 bis 1999	04.1992 bis 02.1995	<b>07.1995 bis 03.2005</b>
Patienten	13	13	21	<b>29</b>
Altersmedian [Jahre] (Streubereich)	41 (29-65)	38 (28-58)	33 (24-55)	<b>42 (31-75)</b>
Geschlecht	13 Männer 0 Frauen	13 Männer 0 Frauen	16 Männer 5 Frauen	<b>26 Männer 3 Frauen</b>
CD4-Zell-Median bei NHL-ED [pro /µl] (Streubereich)	138 (6-924)	122 (24-398)	60 * (3-538)*	<b>300 (20-560)</b>
HIV-Therapie ** [Pat.]	9	6	0	<b>23</b>
opportunistische Infektionen vor NHL-ED [Pat.]	4	2	k.A.	<b>20</b>
Histologie [Pat.]	B-Zell-NHL: 13 T-Zell-NHL: 3	B-Zell-NHL: 13 T-Zell-NHL: 0	B-Zell-NHL: 19 misch-zellige NHL: 2	<b>B-Zell-NHL: 28 T-Zell-NHL: 1</b>
Ann-Arbor-Stadium III/IV [Pat.]	13	12	k.A.	<b>22</b>
Allgemein- zustand nach WHO Grad 0 – 4 [Pat.]	k.A.	k.A.	Grad 0: 1 Grad 1: 6 Grad 2: 8 Grad 3: 6 Grad 4: 0	<b>Grad 0: 0 Grad 1: 4 Grad 2: 10 Grad 3: 13 Grad 4: 2</b>
initiale CHOP-Therapie [Pat.]	8	2	6	<b>29</b>

<b>CR nach Initialschema [Pat.]</b>	1	1	8	<b>13</b>
<b>Median der verabreichten Zyklen (Streubereich)</b>	2 (1-4)	2 (1-2)	2 (1-5)	<b>2</b> <b>(1-9)</b>
<b>Ansprechen der Ausweichtherapie [Pat.]</b>	CR: 4 PR: 3 NC: 2 PD: 4	CR: 0 PR: 1 NC: 3 PD: 9	CR: 5 PR: 2 kein Ansprechen: 12 ***	<b>CR: 9</b> <b>PR: 4</b> <b>NC: 1</b> <b>PD: 15</b>
<b>Mediane Überlebenszeit (Streubereich)</b>	12 Mo. <sup>1</sup> (3 Mo. – 69 Mo.) <sup>1</sup>	8 Mo. <sup>1</sup> (3 Mo. – 17 Mo.) <sup>1</sup>	2 Mo. <sup>3</sup> (1 Mo. – 13 Mo.) <sup>3</sup>	<b>33 Mo.<sup>1</sup></b> <b>(5 Mo. - 92 Mo.)<sup>1</sup></b>
<b>1-Jahres-Überlebensrate</b>	15 % <sup>2</sup>	8 % <sup>2</sup>	k.A.	<b>57 %<sup>1</sup></b>
<b>Toxizität des Ausweichschemas Grad I – IV</b>	Neutropenie: III: 0 Pat. IV: 13 Pat. Thrombozytopenie: III: 3 Pat. IV: 7 Pat. Anämie: III: 3 Pat. IV: 3 Pat.	Neutropenie: III: 3 Pat. IV: 7 Pat. Thrombozytopenie: III: 2 Pat. IV: 6 Pat. Anämie: III: 3 Pat. IV: 0 Pat.	Neutropenie: IV: 19 von 45 Zyklen Thrombozytopenie: IV: 6 von 45 Zyklen Anämie: k.A.	<b>Neutropenie: III/IV: 27 Pat. ****</b> <b>Thrombozytopenie: III/IV: 7 Pat. ****</b> <b>Anämie: III/IV: 7 Pat. ****</b>
<b>verstorben (therapieassoziiert) [Pat.]</b>	k.A. (0)	k.A. (k.A.)	17 (1)	<b>20</b> <b>(2 ****)</b>

\* zu Beginn der VMP-Therapie

\*\* Bei Bi et al. parallel zur NHL-Ausweichtherapie; für die vorliegenden Arbeit ohne zeitliche Zuordnung zur IMVP-16-Therapie.

\*\*\* 19 von 21 Pat. waren evaluierbar.

\*\*\*\* Eine exakte Zuordnung zur IMVP-16-assoziierten Toxizität war aufgrund weiterer Therapiebausteine (Rituximab) retrospektiv nicht immer möglich.

<sup>1</sup> Berechnung von der NHL-Erstdiagnose bis zum Tod bzw. Ende der Beobachtungszeit.

<sup>2</sup> Berechnung vom Zeitpunkt der Therapie bis zum Tod bzw. Ende der Beobachtungszeit.

<sup>3</sup> Berechnung vom Zeitpunkt der ersten VMP-Therapie bis zum Tod bzw. Ende der Beobachtungszeit.

<sup>4</sup> ohne Randomisierung

<sup>1</sup>: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, <sup>II</sup> Cancer, <sup>III</sup> Dissertation

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden in **fett** hervorgehoben.

[Pat.]: Anzahl an Patienten, Pat.: Patienten, k.A.: keine Angaben, Mo.: Monate, CR: komplette Remission

#### 4.4.3 Literaturstelle zu einem Patienten mit HIV-assoziiertem Non-Hodgkin-Lymphom und IMVP-16-Therapie

Die Studie von Kalter et al. war hinsichtlich der IMVP-16-Therapie eines HIV-positiven Lymphompatienten wegen inhaltlicher Abweichungen für einen Vergleich ungeeignet (73). Kalter et al. haben Daten aus dem Zeitraum von 1981 bis 1984, der frühen Entdeckungsphase der HIV-Erkrankung, erhoben. Daher lag der Schwerpunkt in jener Arbeit, die die Daten von 14 homosexuellen immunkompromittierten Männern zusammenfasst, bei einer Darstellung der Lymphomstadien, der extranodalen Ausbreitung sowie der Histologie der Lymphome. Der Artikel wird in dieser Arbeit dennoch angesprochen, da er derzeit die einzige Veröffentlichung zu einer IMVP-16-Therapie bei einem HIV-positiven Patienten liefert.

Das Risikoprofil des HIV-positiven Mannes ist vergleichbar mit dem der Patienten des IMVP-16-Kollektivs. Der Patient zeigte bei Erstdiagnose des NHL  $< 100$  Helferzellen/ $\mu$ l, und das Lymphom war ein aggressives NHL im Ann-Arbor-Stadium IV mit B-Symptomatik. Der Patient kam trotz der schlechten Ausgangslage hinsichtlich der Prognose durch die IMVP-16-Therapie und eine Radiatio in eine komplette Remission. Dennoch verstarb der Mann 12 Monate nach der Erstdiagnose, ohne dass von Kalter et al. zur Todesursache Näheres erwähnt wurde.

## 5 Diskussion

### 5.1 Einleitung

Aggressive NHL sind bei HIV-positiven Patienten eine häufige maligne Erkrankung. Um die Behandlung der HIV-assoziierten NHL zu optimieren, sind bundesweit an den verschiedenen Zentren der HIV-Behandlung unterschiedliche Modelle der interdisziplinären Zusammenarbeit gewachsen. In der Klinik für Innere Medizin - Infektiologie des AVK in Berlin sind in den letzten drei Jahrzehnten mehrere Hundert HIV-positive Patienten an einem Lymphom behandelt worden. Der Umfang des IMVP-16-Kollektivs, welches in dieser Arbeit im Mittelpunkt der Betrachtung steht, ist mit 29 Patienten ähnlich groß wie die herangezogenen Kollektive der Vergleichsarbeiten.

Die Frage nach dem Stellenwert der Wirkstoffkombination IMVP-16 als Ausweichschema bei HIV-assoziierten NHL wird in der internationalen Fachliteratur bis heute nicht näher beleuchtet. Auch hinsichtlich des Einsatzes einer IMVP-16-Therapie bei HIV-negativen Lymphompatienten beschränken sich die Daten auf wenige Quellen. Umso interessanter scheint die Auswertung der über Jahre gesammelten Beobachtungen in der Klinik für Innere Medizin - Infektiologie des AVK hinsichtlich des Einsatzes von IMVP-16 als Ausweichschema beim HIV-assoziierten aggressiven NHL. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit in erster Linie mit den Daten der in den Kapiteln 4.4.1 und 4.4.2 dargestellten Literatur diskutiert. Abgesehen von der Studie der Arbeitsgruppe um Tirelli sind alle anderen Vergleichsarbeiten retrospektiv angelegt. Zwar ist das Studiendesign von Tirelli et al. prospektiv. Da jedoch keine Randomisierung durchgeführt wurde, sind auch diese Daten hinsichtlich ihrer Aussagekraft eingeschränkt zu sehen.

### 5.2 Prognostische Faktoren

Die Analyse der prognostischen Faktoren erfolgte in der vorliegenden Arbeit rein deskriptiv. Eine multivariate Analyse, die einen Zusammenhang zwischen den Überlebensdaten der Patienten und den prognostischen Faktoren statistisch hätte untermauern können, wurde wegen des zu geringen Umfangs des IMVP-16-Kollektivs nicht durchgeführt.

Insgesamt zeigt die internationale Literatur, die sich mit der Frage nach dem Überleben von HIV-positiven Patienten mit NHL beschäftigt, dass in der Prä-HAART-Ära das mediane Überleben von Patienten mit initialer Therapierefraktärität oder Rezidiv



abhängig von prognostischen Faktoren zwischen 2 und 5 Monaten schwankt (88, 151). In den Zeiten der HAART mit besseren Überlebenszeiten scheinen andere prognostische Faktoren in den Vordergrund gerückt zu sein (64).

### 5.2.1 Geschlecht und Alter

Das deutliche Überwiegen des männlichen Geschlechts in den Kollektiven A und IMVP-16 entspricht der allgemeinen Geschlechterverteilung HIV-positiver Kollektive in der Literatur. In den HIV-negativen Kollektiven mit der Wirkstoffkombination IMVP-16 als Ausweichschema zeigte sich zwar ebenfalls ein Überwiegen des männlichen Geschlechts, aber kein so deutliches Verteilungsmuster wie in den HIV-positiven Kollektiven.

Der Altersmedian der Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs lag mit 43 Jahren im Vergleich zu den ausgesuchten HIV-positiven Vergleichskollektiven verhältnismäßig hoch (siehe Tabelle 24). Hingegen lag in den HIV-negativen Vergleichskollektiven der Altersmedian bei Lymphomerstdiagnose zumeist um einige Jahre höher als im IMVP-16-Kollektiv (siehe Tabelle 19). Hinsichtlich des Überlebens stellte das Alter von weniger als 60 Jahren bei Lymphomerstdiagnose im IMVP-16-Kollektiv der vorliegenden Arbeit einen signifikanten Überlebensvorteil dar. Die univariate Analyse nach Kaplan-Meier ergab für die Gruppe der Patienten ohne den Risikofaktor Alter eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr von 65% ( $p$ -Wert  $\leq 0,01$ ). In aktuellen Studien, die sich mit der Frage nach dem Einfluss der Risikofaktoren auf das Überleben der Lymphompatienten beschäftigen, wird anstelle der einzelnen Faktoren häufig der Einfluss des IPI als Summationswert der fünf Faktoren Alter, LDH, Ann-Arbor-Stadium, Extranodalbefall und Allgemeinbefinden nach WHO analysiert. Betrachtet man die eigenen Ergebnisse und die der Literatur, so scheint dem Alter als einem dieser in den IPI einfließenden Faktoren beim HIV-assoziierten NHL eine prognostische Bedeutung zuzukommen. HIV-positive Lymphompatienten, die dem Risikofaktor Alter nicht unterliegen, haben einen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit diesem Risikofaktor (80, 86, 97, 136, 144).

### 5.2.2 Ann-Arbor-Stadium

Hinsichtlich der Klassifikation nach Ann-Arbor fällt auf, dass ein großer Teil des IMVP-16-Teilkollektivs zum Diagnosezeitpunkt schon dem Stadium IV zuzuordnen war (siehe

Abbildung 5 B). Gleiches zeigte sich auch unabhängig von der Diagnose HIV in den Kollektiven der Vergleichsliteratur (siehe Tabelle 19 und Tabelle 24).

Ferner lassen die Daten der Klinik für Innere Medizin - Infektiologie des AVK in Berlin ebenso wie die Daten der Vergleichsliteratur einen Zusammenhang zwischen den Ann-Arbor-Stadien III und IV und dem Auftreten von Rezidiven bzw. Therapierefraktärität erkennen. Jedoch war auch im Teilkollektiv A dieser Arbeit ohne IMVP-16-Therapie der Anteil an NHL im Ann-Arbor-Stadium IV am größten. Diese Beobachtung spiegelt sich ebenso in der internationalen Literatur wider. Auch hier zeigt sich, dass sich ein großer Anteil der Patienten mit HIV-assoziiertem NHL bereits bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Lymphomstadium befindet (85).

Betrachtet man die Überlebensrate in Abhängigkeit vom Ann-Arbor-Stadium, so konnten in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede innerhalb des IMVP-16-Kollektivs aufgezeigt werden. Die Überlebensrate nach 12 Monaten lag bei 71% in der Gruppe im Stadium I bis II und bei 55% in der Gruppe im Stadium III bis IV. Die mittlere Überlebensdauer in der Gruppe mit günstigeren Ann-Arbor-Stadien war 5 Monate länger als in der Vergleichsgruppe mit schlechterem Ann-Arbor-Profil (siehe Abbildung 18). Hingegen zeigten die Daten der Literatur der vergangenen Jahre im Gegensatz zu den Daten des IMVP-16-Kollektivs dieser Arbeit signifikante Ergebnisse für den Einfluss der Lymphomstadien auf die Überlebenszeiten. Lowenthal et al. beschrieben den günstigen Einfluss den die Ann-Arbor-Stadien I und II auf das krankheitsfreie Intervall der HIV-positiven Lymphompatienten hatten und auch Thiessard et al. sowie Straus et al. deckten höhere Ann-Arbor-Stadien als Indikatoren für ein erhöhtes Sterberisiko auf (95, 147, 148). Navarro et al. zeigten 2007 in einer Analyse von 40 HIV-positiven Lymphompatienten, dass ausschließlich die Ann-Arbor-Stadien III und IV signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben hatten. Auch hier konnte in einer multivariaten Analyse ein fortgeschrittenes Lymphomstadium als wichtigster Prognosefaktor detektiert werden (109). Feststeht allerdings auch, dass die Frage der Gewichtung von tumorassoziierten Faktoren im Vergleich zu den HIV-spezifischen Faktoren (CD4-Zellzahl, Stadium AIDS und HAART) nach wie vor Gegenstand von Diskussionen ist.

### 5.2.3 Allgemeinzustand nach WHO

Neben dem Alter und dem Ann-Arbor-Stadium fließt auch der WHO-Grad für das Allgemeinbefinden in die Berechnung des heute häufig in Studien analysierten IPI ein. Die Verteilung der Patienten nach dem WHO-Allgemeinzustand stellte sich im vorliegenden IMVP-16-Kollektiv zugunsten der Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand dar (Grad 0-1: 4 Patienten und Grad 2-4: 25 Patienten). Auch im HIV-positiven Kollektiv der Prä-HAART-Ära von Tirelli et al. dominierte der Anteil der Patienten in einem schlechteren Allgemeinzustand bei NHL-Erstdiagnose (141). Hingegen war das Verteilungsmuster bei den HIV-negativen Kollektiven von Park et al. und Herbrecht et al. abweichend von den Beobachtungen bei den HIV-positiven Patienten (siehe Tabelle 19) (56, 105). Bereits in den frühen 90er Jahren konnte durch Levine et al. gezeigt werden, dass der Allgemeinzustand bei NHL-Erstdiagnose, ebenso wie die CD4-Zellzahl und die Vordiagnose AIDS im Hinblick auf die Prognose der HIV-assoziierten Lymphomkrankung von entscheidender Bedeutung ist (83). Auch in den darauf folgenden Jahren konnte dies durch weitere Studien bestätigt werden. So wurde in einigen Studien der HAART-Ära nachgewiesen, dass der Allgemeinzustand zum einen als Gradmesser für die Immunsuppression der HIV-positiven Patienten zu sehen ist und zum anderen das Gesamtüberleben der Lymphompatienten in einem guten Allgemeinzustand positiv beeinflusst (136, 137, 144, 145).

### 5.2.4 LDH und Extranodalbefall

Ebenso wie die drei bereits analysierten Faktoren Alter, Allgemeinzustand und Ann-Arbor-Stadium sind auch die LDH und der Befall extranodaler Organe für die Prognose der Patienten mit HIV-assoziierten NHL von Bedeutung. Diese Faktoren betreffend zeigte sich die Verteilung der Patienten des IMVP-16-Kollektivs allerdings weniger eindeutig in Richtung der schlechteren Prognose ausgerichtet als bei den zunächst erläuterten Risikofaktoren. Zugleich fehlten bei 3 von 29 Patienten die Angaben zur LDH und bei 8 von 29 Patienten zum Extranodalbefall des Lymphoms. 15 von 29 Patienten unterlagem dem Risiko einer erhöhten LDH bei Lymphomdiagnose. Anders als zunächst erwartet dominierte allerdings der Anteil der 29 Patienten mit einem extranodalen Lymphombefall in dieser Arbeit nicht. Auch die Literatur der letzten Jahre, die sich mit der Prognose von HIV-positiven Lymphompatienten in Abhängigkeit von bestimmten Risikofaktoren beschäftigte, stellte hinsichtlich der LDH und des

Extranodalbefalls nicht immer die den Erwartungen entsprechenden Ergebnisse dar. Die Autoren Weiss et al. berichten beispielsweise für nur 15 von 72 Patienten von einer erhöhten LDH bei Erstdiagnose und im gleichen Kollektiv wurde bei nur 20 Patienten der Befall extranodaler Organe diagnostiziert (146). Hingegen wird in einem Review der Zeitschrift „Journal of Clinical Pathology“ aus dem Jahr 2007 für HIV-positive Lymphompatienten ein Anteil von 80% mit dem Risikofaktor einer erhöhten LDH beschrieben (50). Da die Faktoren LDH und Extranodalbefall in den IPI einfließen, sollten sie nicht nur singulär betrachtet werden, sondern der Blick sollte sich vielmehr auf den weltweit anerkannten IPI richten.

### 5.2.5 Internationaler Prognostischer Index

Wie in der Diskussion der einzelnen Risikofaktoren für ein Rezidiv bzw. Versagen der Lymphomtherapie bereits erwähnt worden ist, spielt in vielen aktuellen Studien, die sich mit der Prognose von Lymphomen bei HIV-positiven Patienten beschäftigen, der IPI eine wesentliche Rolle. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich für das IMVP-16-Teilkollektiv ebenso wie bei den HIV-negativen Kollektiven von Aurer et al. und Park et al., dass die Gruppe der Patienten mit einem ungünstigeren IPI-Score (Score 3-5) jeweils dominierte (siehe Tabelle 19) (8, 105). In diesen Kollektiven zeigte damit der überwiegende Anteil an Patienten durch den Einfluss der Faktoren wie erhöhte LDH, Ann-Arbor-Stadium III bzw. IV, Alter > 60 Jahre, Extranodalbefall und schlechter Allgemeinzustand bereits bei Erstdiagnose des Lymphoms ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv bzw. Therapieversagen.

In Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom IPI konnte im IMVP-16-Teilkollektiv kein signifikanter Überlebensvorteil einer der beiden Gruppen nachgewiesen werden. Dennoch war in der Gruppe der Patienten mit niedrigerem Risiko nach IPI das mediane Überleben besser als in der Vergleichsgruppe (siehe Abbildung 22). Auch Park et al. konnten im Kollektiv der HIV-negativen Patienten mit T-Zell-NHL und IMVP-16 Ausweichtherapie keinen signifikanten Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen verzeichnen, wenn auch hier der Trend zu einer verbesserten Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe mit niedrigerem Risiko nach IPI beobachtet wurde (105). Anders zeigte sich dies in der Arbeit von Aurer et al.. Hier konnte im Kollektiv der HIV-negativen Patienten mit aggressiven NHL für die Patienten mit niedrigerem Risiko

nach IPI ein signifikanter Überlebensvorteil dokumentiert werden (IPI-Score 0-2: 10 Monate versus IPI-Score 3-5: 4 Monate) (8).

Dieser Zusammenhang zwischen Risikogruppen und einem Überlebensvorteil, wie er beispielsweise durch Weiss et al. 2006 für HIV-assoziierte NHL belegt wurde, deutet sich durch die Daten der vorliegenden Arbeit somit nur an und kann nicht durch signifikante Ergebnisse untermauert werden (159).

Weitere retrospektive Studien legen die Vermutung nahe, dass sich durch die Einführung des CD20-Antikörpers Rituximab die Prognosegruppen verschieben. 2007 wurde daher erstmals ein revidierter Internationaler Prognostischer Index für Patienten mit diffus-großzelligen NHL, die mit Rituximab behandelt werden, vorgeschlagen und publiziert (134). Hiernach werden Patienten ohne Risikofaktor der Gruppe "sehr niedriges Risiko" zugeteilt, Patienten mit einem oder zwei Risikofaktoren der Gruppe "niedriges Risiko" und Patienten mit mehr als zwei Risikofaktoren der Gruppe "hohes Risiko".

Die Analyse der Daten des IMVP-16-Kollektivs und die daraus resultierenden verhältnismäßig günstigen Überlebensdaten sollten ebenso auf diesem Hintergrund betrachtet werden. Der günstige Einfluss des CD20-Antikörpers Rituximab auf die Risikogruppen deutet sich auch im IMVP-16-Kollektiv dieser Arbeit an. Allerdings liegen prospektive Studien, die die Ergebnisse der retrospektiven Arbeiten hinsichtlich der besseren Prognoseeinschätzung durch einen revidierten IPI bestätigen würden, bislang nicht vor .

#### 5.2.6 Histologie

Hinsichtlich der Histologie der Lymphome ist die Vergleichbarkeit innerhalb der Literatur der letzten 30 Jahre schwierig gewesen, da verschiedene Klassifikationssysteme zu unterschiedlichen Zeiten anerkannt waren. Dennoch konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass – wie auch aus den Daten der Vergleichsliteratur hervorgeht - der Anteil an Patienten mit Lymphomen vom B-Zell-Ursprung deutlich dominierte. Ebenso zeigte sich in dieser Arbeit, wie in den Arbeiten von Bi et al. und Tirelli et al., dass insbesondere das sehr aggressive Burkitt-Lymphom einen relativ großen Anteil in HIV-positiven Kollektiven einnimmt (14, 141). In den ausgewählten HIV-negativen Kollektiven wurde nur von insgesamt 3 Patienten mit Burkitt-NHL berichtet (21, 56). Der Anteil an Patienten mit T-Zell-NHL war insgesamt in allen Vergleichskollektiven sehr

gering. Eine Ausnahme stellte die Arbeit von Park et al. dar, die sich mit der Fragestellung der IMVP-16-Therapie gefolgt von Hochdosis-Chemotherapie und ASZT beim NHL vom T-Zell-Typ bei HIV-negativen Patienten beschäftigte (105).

Kein histologischer Subtyp stellte sich im Kollektiv der vorliegenden Arbeit als besonders therapieresistent bzw. schnell rezidivierend dar. Die Verteilung der histologischen Subentitäten war in den beiden Teilkollektiven A und IMVP-16 der vorliegenden Arbeit ähnlich (siehe Abbildung 4).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Histologie des NHL zeigte im IMVP-16-Kollektiv keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen „DLBL“ und „kein DLBL“ (siehe Abbildung 19). Auch die Vergleichsarbeiten der HIV-negativen Kollektive von Aurer et al. und Cabanillas et al. brachten keine signifikanten Überlebensvorteile eines der histologischen Subtypen hervor (8, 21). In der Literatur der HAART-Ära werden hingegen insbesondere für die HIV-assoziierten NHL vom Burkitt-Typ signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeiten angegeben. Unter den 5 Patienten der vorliegenden Arbeit mit NHL vom Burkitt-Typ lag das mediane Überleben mit 10 Monaten deutlich unterhalb des Vergleichswertes der 18 Patienten mit DLBL (38 Monate). Bei Spina et al. zeigten sich in der Gruppe der Burkitt-Lymphome signifikant schlechtere Daten als in der Gruppe der DLBL hinsichtlich der Rate an kompletten Remissionen (52% versus 77%) und hinsichtlich des medianen Überlebens (8 Mo. versus 22 Mo.) (130). Auch scheinen die durch eine HAART erreichten Verbesserungen im Outcome der Lymphompatienten für Burkitt-NHL nicht in gleichem Maße zutreffend zu sein wie für diffus-großzellige NHL (30). Insbesondere für die NHL vom diffus-großzelligen Typ konnten die Überlebenswahrscheinlichkeiten durch die Einnahme einer HAART signifikant verbessert werden (60).

Andere Arbeiten legen deutlicher dar, dass tumorassoziierte Faktoren wie die histologische Entität oder das Ann-Arbor-Stadium eine zuverlässige Vorhersage hinsichtlich des Gesamtüberlebens, einer kompletten Remission und eines krankheitsfreien Intervalls ermöglichen. HIV-assoziierte Burkitt-Lymphome und das NHL mit T-Zellursprung, das in der vorliegenden Arbeit mit nur einem Patienten einen sehr geringen Anteil ausmacht, führen häufig zu signifikant schlechteren Krankheitsverläufen als andere histologische Entitäten (100, 109).

### 5.2.7 Immunstatus

Der Einfluss der HAART auf die Prognose von HIV-assoziierten NHL wurde mehrfach postuliert und erscheint heute unumstritten (60, 110, 132-134). Die HAART-Anamnese der Patienten des Kollektivs dieser Arbeit konnte retrospektiv nicht vollständig erhoben werden. Dennoch konnte der prognostische Wert des Immunstatus im vorliegenden Gesamtkollektiv indirekt anhand des Diagnosezeitpunkts abgeleitet werden (siehe Abbildung 16), da die Einnahme einer HAART seit 1996 in den meisten Fällen zum Therapiekonzept der NHL-Behandlung gehört. Die Analyse der Daten des Gesamtkollektivs der Klinik für Innere Medizin - Infektiologie des AVK in Berlin zeigte, dass die 112 Patienten der HAART-Ära unabhängig von einer IMVP-16-Einnahme einen hoch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den 28 Patienten mit NHL-Erstdiagnose vor 1996 hatte (siehe Abbildung 16).

Zur Frage des HAART-Einflusses publizierten Hoffmann et al. 2003 eine Multizenterstudie an mehr als 200 HIV-positiven Lymphompatienten. Bei den Patienten, die auf eine HAART ansprachen, zeigten sich signifikant bessere Ansprechraten auf CHOP (71% versus 48%) sowie ein signifikanter Überlebensvorteil (60). Diese Daten sind statistisch aussagekräftiger als die deskriptiven Daten der vorliegenden Arbeit, da davon auszugehen ist, dass nicht jeder Patient des Gesamtkollektivs des AVK nach 1996 tatsächlich auch eine HAART eingenommen bzw. auf diese angesprochen hat.

Hinsichtlich der Risikofaktoren Stadium AIDS und CD4-Zellzahl  $< 100/\mu\text{l}$  konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Überlebensvorteil für die Gruppe ohne diese Risikofaktoren festgestellt werden. Dennoch zeigte sich die 1-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe mit  $> 100/\mu\text{l}$  CD4-Zellzahlen mit 71% deutlich höher als in der Vergleichsgruppe mit 45%. Auch das mediane Überleben war mit 31 Monaten deutlich besser (siehe Abbildung 20). Interessanterweise sprechen die Daten der vorliegenden Arbeit in Bezug auf den Risikofaktor AIDS bei NHL-Erstdiagnose nicht den Erwartungen (siehe Abbildung 21). Das mediane Überleben in der Gruppe im Stadium AIDS bei Erstdiagnose des Lymphoms war mit 40 Monaten besser als in der Vergleichsgruppe ohne den HIV-spezifischen Risikofaktor. Dieses Ergebnis weicht von den Beobachtungen von Hoffmann et al. erkennbar ab.

Insgesamt ließ sich der direkte Einfluss des Immunstatus auf das Gesamtüberleben in der Gruppe der 29 IMVP-16-Patienten dieser Arbeit nicht durch signifikante Ergebnisse belegen. Dennoch lässt sich festhalten, dass der positive Einfluss der HAART auf das

Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv der 140 Patienten dieser Arbeit indirekt über den Diagnosezeitpunkt untermauert werden konnte (siehe Abbildung 16).

### 5.3 Therapiebeurteilung

In der Behandlungsstrategie der HIV-assoziierten NHL gibt es bisher kein einheitliches Procedere für Lymphome, die sich therapierefraktär zeigen oder ein Rezidiv entwickelt haben. Sogar hinsichtlich des initialen Chemotherapieschemas besteht teilweise Uneinigkeit. Somit ist es nicht verwunderlich, dass in einer Situation, mit geringen kurativen Therapiemöglichkeiten, zahlreiche Schemata in klinischer Erprobung sind. Kriterien des Für und Wider orientieren sich zum Beispiel an den Remissionsdaten der Chemotherapieregime, am progressionsfreien Überleben, am Gesamtüberleben und am Grad der Toxizität. Wegen der zum Teil unvollständigen Rohdaten war eine retrospektive Analyse der progressionsfreien Zeit nach der CHOP- bzw. IMVP-16-Therapie in dieser Arbeit nicht möglich.

#### 5.3.1 Remission

Bezüglich des erfolgreichen und vollständigen Ansprechens auf eine Ausweichtherapie beim HIV-assoziierten NHL variieren die wenigen Literaturangaben zwischen 10 und 30% (92). Bereits die interne Gegenüberstellung der Daten zu DHAP und ESHAP in der Arbeit von Bi et al. wies darauf hin, dass DHAP als Rezidivschema im angegebenen Kollektiv gegenüber ESHAP eine deutlich schlechtere Wirksamkeit zeigte. 92% der Patienten mit DHAP-Einnahme sprachen nicht auf das Schema an. Demgegenüber stehen 39% der Patienten, die auf ESHAP nicht ansprachen, und 55% der 29 Patienten des IMVP-16-Kollektivs, die unzureichendes Ansprechen auf die IMVP-16-Therapie zeigten (ein Patient mit stabiler/stationärer Lymphomerkrankung und 15 Patienten mit Progress des Lymphoms) (siehe Abbildung 12) (15).

Die Rate an kompletten Remissionen lag in der Prä-HAART-Ära nach initialer Chemotherapie bei ca. 50% und das mediane Überleben bei 5 bis 9 Monaten (76, 78, 81, 95). In der Arbeit von Tirelli et al., die in die Prä-HAART-Ära fällt, zeigen 12 von 19 Patienten kein Ansprechen (63%). Hingegen kommen 5 Patienten mit dem Ausweichschema VMP in CR (Ansprechrate: 26%) (152).

Hinsichtlich dieser Ergebnisse und hinsichtlich der Literaturangaben zu den Ansprechraten nach Ausweichtherapie scheint die Wirksamkeit von der



Wirkstoffkombination IMVP-16 mit einer Ansprechrate von 31% verhältnismäßig gut und vergleichbar zu sein mit den Daten der HIV-negativen Kollektive mit IMVP-16-Therapie. So sind die CR-Raten bei Cabanillas et al. und Herbrecht et al. mit 37% bzw. 42% zwar etwas günstiger, während aber beispielsweise die CR-Raten bei De Lord et al. (11%) und bei Sangster et al. (14%) ein schlechteres Ansprechen auf die IMVP-16-Therapie dokumentieren (22, 34, 60, 130).

Insgesamt schwanken die Remissionsraten in der zur Verfügung stehenden Literatur relativ stark. Dies ist einerseits durch die Eigenschaften der unterschiedlichen Kollektive bedingt, andererseits durch die ergänzenden Bausteine der Lymphomtherapie zu erklären, die in den jeweiligen Arbeiten zusätzlich zum Einsatz kamen. So ist beispielsweise hinsichtlich der Daten der vorliegenden Arbeit anzunehmen, dass der Einsatz von Rituximab in 18 von 29 Fällen einen günstigen Einfluss auf die Remissionsdaten hatte (siehe Abbildung 9).

Desweiteren zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, dass das Ansprechen auf die IMVP-16-Therapie mit einem hoch signifikanten Überlebensvorteil verbunden war (siehe Abbildung 24). Die Arbeiten zu den HIV-positiven Kollektiven lieferten hierzu keine Vergleichsdaten (14, 141), wohingegen die Arbeit von Cabanillas et al. für das IMVP-16-Kollektiv HIV-negativer Patienten ebenso einen signifikanten Überlebensvorteil der Gruppe aufzeigte, die mit IMVP-16 in komplette Remission kam (21).

Hinsichtlich der Therapieerfolge beim Rezidiv bzw. Therapieversagen des NHL schwanken die Ergebnisse in der Literatur insgesamt stark. Auch die hier diskutierten Arbeiten spiegeln dies exemplarisch wider. Gleichzeitig lässt sich jedoch festhalten, dass der Erfolg einer IMVP-16-Therapie auch bei HIV-negativen Patienten eingeschränkt, und der Behandlungsansatz bei vielen Patienten eher palliativ als kurativ zu sehen war. Dies scheint allerdings nicht IMVP-16-spezifisch zu sein, sondern betrifft unabhängig von der Diagnose HIV auch den Einsatz anderer Ausweichschemata bei Lymphompatienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (8).

### 5.3.2 Toxizität

Insbesondere bei HIV-positiven Patienten spielt die Verträglichkeit einer Therapie eine wichtige Rolle. Daten zur Toxizität der IMVP-16-Therapie liegen von 5 der 7 HIV-negativen Vergleichskollektive vor (siehe Tabelle 22). Aus den HIV-positiven Kollektiven fließen die Daten zur Toxizität von DHAP, ESHAP und VMP in die Diskussion ein.

Insgesamt sind die Beobachtungen hinsichtlich der Toxizität der Chemotherapieregime eher unterschiedlich und die Auswertung war insofern erschwert, als dass nicht immer klar war, welche Therapiebausteine neben der Chemotherapie zusätzlich zum Einsatz kamen und dadurch Einfluss auf die genannten Nebenwirkungen ausübten (siehe Tabelle 22).

Die für das vorliegenden Kollektiv dokumentierten Nebenwirkungen der IMVP-16-Therapie wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie sind retrospektiv betrachtet bei einer großen Anzahl von Patienten aufgetreten (siehe Abbildung 14). 2 der 27 Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs, bei denen für den Verlauf der Chemotherapie eine Leukopenie dokumentiert war, verstarben an einer Sepsis. Bei einem weiteren Patienten trat im Zustand der Leukopenie eine opportunistische CMV-Kolitis auf.

Allerdings bleibt im Stadium der fortgeschrittenen Tumorerkrankung sowie der fortgeschrittenen HIV-Infektion eine eindeutige ätiologische Zuordnung der Nebenwirkungen in der Regel schwierig. Sicher ist die Knochenmarktoxizität von IMVP-16 nicht zu vernachlässigen; dies bestätigen auch die Vergleichsdaten der HIV-negativen Patienten (siehe Tabelle 22). So wurde in allen Arbeiten, in denen die Toxizität der Wirkstoffkombination IMVP-16 besprochen wurde, von Patienten mit Neutropenie berichtet. Insgesamt war das Ausmaß jedoch eher uneinheitlich und die Auswertung war aufgrund teils unklarer zusätzlicher Einflüsse auf die Lymphomtherapie wie bereits angesprochen erschwert. Festzuhalten bleibt dennoch, dass bei Huijgens et al., Park et al., Aurer et al. und Herbrecht et al., ebenso wie in der vorliegenden Arbeit, Patienten an einer therapieassoziierten Sepsis verstarben (9, 60, 67, 113).

Hinsichtlich der Verträglichkeit von Chemotherapieregimen wie dem IMVP-16-Schema sollte bei HIV-positiven Patienten auch die Interaktion zur antiretroviralen Medikation berücksichtigt werden. In dem Wissen um Interaktionen wird in der Regel eine HAART gewählt, die einen möglichst geringen negativen Einfluss auf das Knochenmark hat. Aus diesem Grund wird beispielsweise der Einsatz von Azidothymidin während der Chemotherapie zurückhaltend gehandhabt. Aber auch in der Literatur existieren nur wenige Veröffentlichungen zu den Interaktionen von Chemotherapien und der HAART. Desweiteren sollte in die Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit eingehen, dass in 18 Fällen zusätzlich zu der IMVP-16-Therapie der CD20-Antikörper Rituximab zum Einsatz kam. Wie bereits in Kapitel 1.2.6.3 erwähnt wurde, ist der Einsatz im Hinblick auf eine erhöhte Infektionsrate nicht unumstritten (77). Dennoch wurde Rituximab in der Klinik für Innere Medizin - Infektiologie des AVK bei 18 Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs

angewandt und zeigte in der Berechnung der Überlebensraten nach Kaplan und Meier einen signifikanten Überlebensvorteil. Die Einnahme erfolgte zum Teil in Verbindung mit der Initialtherapie und teils in Verbindung mit der IMVP-16-Therapie. Aktuelle prospektive Studien beschäftigen sich nach wie vor mit der Frage zu Nutzen und Risiko der CD20-Antikörpertherapie mit Rituximab bei HIV-assoziierten NHL (162).

Dass die Toxizität von hochwirksamen Chemotherapieregimen bei HIV-positiven Patienten besonders relevant ist, zeigen auch die Vergleichsdaten zu den Ausweichschemata DHAP, ESHAP und VMP. Bei Tirelli et al. kamen auf 45 Zyklen VMP 19 Zyklen, in denen eine schwere Neutropenie nachzuweisen war (141). Die Daten der Therapie mit IMVP-16 im vorliegenden Kollektiv geben wieder, dass lediglich 2 Patienten von schwerer Neutropenie verschont blieben und sogar 2 Patienten im neutropenen Zustand an einer Sepsis verstarben. Da 15 der 29 IMVP-16-Patienten im Verlauf der Ausweichtherapie ergänzend den CD20-Antikörper Rituximab bekommen haben und dieser das Risiko einer lebensbedrohlichen Neutropenie zusätzlich erhöht, bleibt auch in dieser Arbeit der im Jahre 2005 durch die kritisch diskutierte Studie von Kaplan et al. dargelegte Zusammenhang zwischen Rituximab und einer gesteigerten Infektionsrate nicht ausgeschlossen (37). Auch Tirelli et al. erwähnten einen Todesfall aufgrund einer Sepsis im Zustand der Neutropenie, während in der Arbeit von Bi et al. von 5 Patienten mit Sepsis im DHAP-Kollektiv und von 3 Patienten im ESHAP-Kollektiv der Arbeit berichtet wurde (14, 141). Insgesamt bestimmt somit die Kombination aus der fortgeschrittenen Tumorerkrankung, einem häufig damit einhergehenden Knochenmarkbefall, sowie einer fortgeschrittenen HIV-Infektion und hochpotenten Therapieansätzen das Outcome der HIV-positiven Patienten mit aggressiven NHL.

### 5.3.3 Gesamtüberleben

Die Überlebenszeiten der vorliegenden Arbeit erscheinen auf den ersten Blick relativ lang (siehe Absatz 4.3 und Tabelle 23). Die mediane Überlebenszeit im IMVP-16-Teilkollektiv ist mit 33 Monaten zwar deutlich geringer als im Teilkollektiv A mit 77 Monaten (siehe Abbildung 15), aber im Vergleich zu den Daten der sieben HIV-negativen Kollektive mit IMVP-16-Ausweichtherapie sind die Überlebenszeiten des vorliegenden HIV-positiven Kollektivs verhältnismäßig gut. Für die 9 überlebenden Patienten lag die mediane Überlebenszeit bei 77 Monaten und für die 20 verstorbenen Patienten bei 12 Monaten. Mit 92 Monaten überlebte ein Patient des IMVP-16-Kollektivs

die Patienten der Vergleichsarbeiten deutlich. Huijgens et al. beispielsweise berichten von einer maximalen Überlebenszeit von 76 Monaten bei einem Patienten, der im Anschluss an IMVP-16 mit Hochdosis-Chemotherapie und ASZT behandelt wurde (67). Die recht großen Differenzen, die in Bezug auf die Überlebenszeiten deutlich wurden, hängen zum Teil mit unterschiedlichen Bezugspunkten zusammen, die für die Berechnung der Überlebenszeiten gewählt wurden. Somit können die kürzeren Überlebenszeiten bzw. schlechteren Überlebensraten in den Arbeiten von Cabanillas et al., Park et al., Huijgens et al. (siehe Tabelle 23) sowie bei Tirelli et al. und Bi et al. erklärt werden (siehe Tabelle 24) (15, 22, 67, 113, 152). In den übrigen Vergleichsarbeiten wurde für den Leser nicht definiert, von welchem Startpunkt aus das Gesamtüberleben berechnet wurde. Daher blieb die Einordnung dieser Überlebensdaten eingeschränkt (9, 34, 60, 130).

In der Literatur der Prä-HAART-Ära wird das mediane Überleben der Patienten mit HIV-assoziierten NHL mit 5 bis 9 Monaten angegeben (76, 78, 81, 95). Bei Tirelli et al., deren Daten sich auf die Prä-HAART-Ära beziehen, lag das mediane Überleben der 8 Patienten mit Rezidiv des NHL bzw. der 13 Patienten mit Versagen der Initialtherapie bei 2 Monaten, berechnet vom Zeitpunkt der ersten VMP-Verabreichung (152). Die Daten der vorliegenden Arbeit zum Gesamtkollektiv bestätigten die im Vergleich zur HAART-Ära geringeren medianen Überlebenszeiten der Prä-HAART-Ära. Dennoch war das mediane Überleben der 28 Patienten der Prä-HAART-Periode mit 34 Monaten überdurchschnittlich lang (siehe Abbildung 16). Auch hier spielt zum einen erneut der Einfluss unterschiedlicher Bezugspunkte eine Rolle und zum anderen beziehen sich die Daten von Tirelli et al. auf Patienten im Rezidiv bzw. Therapieversagen und damit einer schlechteren Prognose. Die Analyse der Überlebensdaten des Gesamtkollektivs der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf den Diagnosezeitpunkt des NHL erfolgte unabhängig von der Indikation für eine Ausweichtherapie mit IMVP-16. Somit wurden auch die 111 Patienten des Teilkollektivs A ohne IMVP-16-Ausweichtherapie eingeschlossen. Dies lässt vermuten, dass der Einfluss von günstigeren Risikoprofilen auf das mediane Überleben eine Rolle gespielt hat.

Zur besseren Einordnung der Überlebenszeiten der vorliegenden Arbeit sollte ebenso erwähnt werden, dass ein Patient in die Berechnung eingegangen ist, der auf die Initialtherapie bereits mit einer kompletten Remission reagiert hat, und bei dem ausschließlich aus Gründen der Unverträglichkeit vom CHOP-Schema auf das IMVP-16-Schema gewechselt werden musste. Am Ende des Beobachtungszeitraums im

November 2006 lebte der Patient nach wie vor in kompletter Remission und dies bereits seit 76 Monaten. Ein anderer Patient hat mit 92 Monaten die höchste Überlebenszeit im Kollektiv dieser Arbeit. Da die Gesamtüberlebenszeit jedes einzelnen Patienten des Kollektivs in die Berechnung nach Kaplan und Meier eingegangen ist, haben in einer kleinen Gruppe hohe Ausreißerwerte nicht zu unterschätzenden Einfluss.

Zudem wurde der Einfluss von Therapiebausteinen wie dem CD20-Antikörper Rituximab, der bei 18 Patienten des IMVP-16-Kollektivs zum Einsatz kam, in dieser Arbeit nur mittels univariater Statistik analysiert. Eine multivariate Analyse mit der Frage, ob Rituximab als unabhängiger Prognosefaktor anzusehen ist, wurde nicht durchgeführt. Somit wurde nicht geklärt, ob zwischen den verschiedenen Einflussfaktoren ein Abhängigkeitsverhältnis bestand oder ob der Einfluss von Rituximab im IMVP-16-Kollektiv unabhängig zu sehen ist. Eine Studie von Vellenga et al. führte im Jahr 2008 hingegen eine multivariate Analyse an 225 HIV-negativen Patienten mit CD20-positivem NHL-Rezidiv durch. Hier konnte ein signifikanter Einfluss des CD20-Antikörpers Rituximab auf das krankheitsfreie sowie progressionsfreie Überleben der 113 Patienten des Rituximab-DHAP-Arms der Studie nachgewiesen werden. Dennoch konnte auch in der vorliegenden Arbeit die univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Rituximab-Therapie einen signifikanten Überlebensvorteil durch den CD20-Antikörper nachweisen (siehe Abbildung 25).

Für einen Vergleich hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeiten stehen 3 der 7 HIV-negativen Vergleichskollektive zur Verfügung (siehe Tabelle 23). Auch hier spielen die bereits erwähnten abweichenden Berechnungsgrundlagen eine Rolle. Cabanillas et al. dokumentieren nach drei Jahren eine Überlebensrate von 42% in der Gruppe der 19 Patienten mit CR nach der IMVP-16-Therapie (22). Dies scheint im Vergleich zu den Arbeiten von De Lord et al, Park et al. und den Daten der vorliegenden Arbeit relativ gut. Bei De Lord et al. wurden nach drei Jahren weniger als 20% Überlebenswahrscheinlichkeit angegeben und bei Park et al. ist die Überlebensrate nach drei Jahren auf 14% gesunken (34, 113). Da die Überlebensraten nur bis zum Eintritt des letzten Ereignisses definiert sind (längste Überlebenszeit unter den Verstorbenen des IMVP-16-Teilkollektivs: 22 Mo.), können für das IMVP-16-Teilkollektiv dieser Arbeit keine Aussagen über die Überlebensrate nach drei Jahren gemacht werden. Nach einem Jahr liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit im IMVP-16-Kollektiv der vorliegenden Arbeit bei 31% und bei 85% für die Patienten, die auf die Wirkstoffkombination IMVP-16 partiell oder vollständig angesprochen haben.

Insgesamt zeigen die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit, dass die Behandlung der Patienten mit HIV-assoziierten NHL im Rezidiv oder in der Therapierefraktärität auch im Zeitalter der HAART eine Herausforderung darstellt. Das IMVP-16-Kollektiv der vorliegenden Arbeit unterlag ähnlichen Risikofaktoren wie die Vergleichskollektive der Literatur zu Ausweichschemata bei HIV-assoziiertem NHL; es zeigten sich überwiegend Ann-Arbor Stadien III und IV, der weitaus gröſste Anteil an NHL zeigte B-Zell-Herkunft mit zum Teil ungünstigen Subtypen (Burkitt-NHL, T-Zell-NHL), und bei den meisten Patienten wies die Einstufung nach IPI bereits bei Erstdiagnose des NHL eine deutliche Tendenz zur schlechteren Prognose auf. Die Remissions- und Überlebensdaten des IMVP-16-Teilkollektivs scheinen im Vergleich zu den Kollektiven mit ESHAP-, DHAP- bzw. VMP-Therapie nicht schlechter zu sein.

Hinsichtlich der Toxizität war der Einsatz von IMVP-16 bei den HIV-positiven Patienten dieser Arbeit ungünstiger als der Einsatz in den Vergleichskollektiven mit HIV-negativen Patienten. Zwar steht bei HIV-positiven Patienten und IMVP-16-Therapie ähnlich wie bei den Patienten ohne die erworbene Immunschwäche der toxische Einfluss auf das Knochenmark mit schwerer, teils lebensbedrohlicher Leukopenie im Vordergrund, aber das Zusammenwirken der Immunsuppression durch die HIV-Infektion sowie die Interaktion zwischen der HIV-Therapie und der Lymphomtherapie sind im Hinblick auf die Toxizität von Substanzen wie IMVP-16 nicht außer Acht zu lassen.

Hervorzuheben ist desweiteren die in diesem Kollektiv zu verzeichnende vergleichsweise hohe Rate an kompletten Remissionen nach der IMVP-16-Therapie. Damit verbunden ist die Anzahl von 9 Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten (7 Patienten in CR). Hier muss der Einfluss des CD20-Antikörpers Rituximab in Erwägung gezogen werden, der bei 18 Patienten zum Einsatz kam.

Es lässt sich somit festhalten, dass IMVP-16 als Ausweichschema bei HIV-positiven Lymphompatienten das Überleben verlängern kann. Damit stellt die Wirkstoffkombination IMVP-16 eine Option dar in einer Situation mit eingeschränkten Therapiemöglichkeiten. Dies betrifft insbesondere die Patienten, die aufgrund schlechter Immunparameter oder eines schlechten Allgemeinzustandes von einer Hochdosis-Chemotherapie mit ASZT ausgeschlossen werden müssen und von einer erneuten relativ nebenwirkungsarmen Therapie nochmals profitieren würden.

#### 5.4 Ausblick in die Zukunft der Therapie des HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms bei Rezidiv oder Therapierefraktärität

Die Erfolge der Ausweichschemata des HIV-assoziierten NHL sind trotz einzelner erfreulicher Verläufe, wie bereits dargelegt, eher begrenzt. Eine Hochdosis-Chemotherapie mit ASZT ist heutzutage bei HIV-negativen Patienten eine Therapiemöglichkeit bei NHL-Rezidiven (87, 99, 108). Da sich durch die intensive antiretrovirale Therapie seit 1996 die Immunfunktion von HIV-positiven Patienten in der Regel stark verbessert hat, scheint der Einsatz der Hochdosis-Chemotherapie auch beim Rezidiv des HIV-assoziierten NHL in ausgewählten Fällen eine Therapieoption zu sein (44, 95, 114). Bisher sind die veroeffentlichten Daten zu diesem Thema jedoch stark divergierend, was teilweise in den unterschiedlichen Einschlusskriterien der Studien begründet liegt. Auch das IMVP-16-Teilkollektiv dieser Arbeit weist einen Patienten auf, der nach Fehlschlagen verschiedener Therapieansätze letztendlich mit einer Hochdosis-Chemotherapie und ASZT behandelt wurde und das Ende der Beobachtungszeit im November 2006 überlebte.

Ein aktuelles Review, das sich mit dem Nutzen und Risiko der Hochdosis-Chemotherapie und ASZT beschäftigt, kommt zu dem Schluss, dass die steigende Rate an therapieassoziierten Infektionen durchaus in Kauf genommen werden könne, sofern man in der Lage sei, therapeutisch adäquat zu reagieren (98). Es erscheint also sinnvoll, auch bei HIV-positiven Patienten die Möglichkeit der Hochdosis-Chemotherapie mit ASZT in Studien weiter zu validieren und einem sorgsam ausgewählten Kollektiv zugänglich zu machen.

Die Gruppe der NHL ist unabhängig von der Infektion mit HIV sehr komplex. Eine konventionelle Chemotherapie war bis in die späten 90er Jahre die einzige Therapieoption. Das Wissen um die zugrundeliegende Tumorbilogie der Lymphome hat sich in den letzten Jahren enorm verbessert, was eine gezielter ausgerichtete Therapie mit geringerer Toxizität ermöglicht.

Ein Beispiel dafür ist die Antikörpertherapie. Der CD20-Antikörper Rituximab hat bereits Einzug in den klinischen Alltag der Behandlung des HIV-assoziierten NHL erhalten. Wie aus der Darstellung des multimodalen Therapiekonzeptes des AVK hervorgeht (siehe Abbildung 9), haben insgesamt 18 der 29 Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs den CD20-Antikörper in Ergänzung zur Chemotherapie bekommen und wie die Angaben zur Überlebenszeit darlegen, durchaus davon profitiert (siehe Abbildung 9 und Abbildung

25). Aktuelle Studien zu Rituximab bei HIV-assoziierten NHL prüfen eine sequentielle gegenüber einer kontinuierlichen Rituximabgabe und eine enterale Antibiotikaprophylaxe soll die Rate an therapieassoziierten schweren Infektionen in vielen Fällen senken. Dennoch scheint der Einsatz von Rituximab aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils auf Patienten mit hohen CD4-Zellzahlen beschränkt. Aber auch über die einheitliche Festlegung, ab welchem CD4-Zellwert Rituximab gegeben werden soll, herrscht nach wie vor Uneinigkeit.

Einen weiteren innovativen Ansatz der onkologischen Behandlung stellt die Radioimmuntherapie dar, bei der CD20-Antikörper genutzt werden, die mit Radionukliden beladen sind. Das neue Wirkprinzip der Radioimmuntherapie ermöglicht die spezifische, zielgerichtete Bestrahlung von Antikörper markierten Tumorzellen. In einer Studie zu HIV-negativen Patienten mit Rezidiv bzw. Therapieversagen eines B-Zell-NHL stellte man die alleinige Gabe des CD20-Antikörpers Rituximab der Kombination aus Rituximab und Radioimmuntherapie mit 90-Yttrium-Ibritumomab, einem radioaktiv markierten monoklonalen CD20-Antikörper, gegenüber. Das Ergebnis war hoch signifikant zugunsten der Radioimmuntherapie mit einer CR-Rate von 30% und einer Gesamtansprechrates (CR + PR) von 80% (148). Bisher gibt es nur vereinzelt Daten zur Radioimmuntherapie bei HIV-assoziierten NHL (102). Der Wandel der vergangenen Jahre hinsichtlich der Antikörpertherapie lässt jedoch vermuten, dass auch diesbezüglich in naher Zukunft weitere Arbeitsgruppen Ergebnisse vorlegen werden.



## 6 Zusammenfassung

Obwohl Non-Hodgkin-Lymphome bei HIV-positiven Patienten kurativ therapiert werden können, gibt es auch im Zeitalter der Hochaktiven-Antiretroviralen-Therapie Patienten, bei denen die Initialtherapie nur unzureichend anspricht oder nach zunächst eingetretener Remission ein Rezidiv oder Progress eintritt. Zwar besteht auch in diesen Fällen nach wie vor das Bestreben, den Patienten zu heilen, die therapeutischen Ansätze sind aber begrenzt und die Prognose eher schlecht.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden die Daten von 29 Patienten einer einzelnen Klinik erhoben, die zunächst initial mit dem CHOP-Therapieschema behandelt wurden und bei denen aus verschiedenen Gründen das Ausweichschema IMVP-16 indiziert war. Zu diesen Gründen gehörten das Rezidiv, der Progress, der stabile/stationäre Lymphomstatus, die partielle Remission und in einem Fall die Unverträglichkeitsreaktion auf das CHOP-Schema. Das mediane Alter der 26 Männer und drei Frauen lag bei 42 Jahren (Streubereich: 31 bis 75 Jahre). Das Kollektiv zeigte 28 B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome und ein Non-Hodgkin-Lymphom mit T-Zell-Herkunft. Von den B-Zellern waren 64% diffus-großzellig, 18% vom Burkitt-Typ und 18% andere B-Zell-Subtypen. Die Risikofaktoren Alter > 60 Jahre, Ann-Arbor-Stadium III und IV, erhöhte Laktatdehydrogenase, Extranodalbefall und Allgemeinzustand nach WHO II bis IV kumulierten im Internationalen Prognostischen Index. Ein initial intermediär-erhöhtes oder erhöhtes Risiko für ein Rezidiv bzw. Therapieversagen hatten danach 80% der 29 Patienten. Das Ansprechen auf die Initialtherapie mit CHOP ist mit 48% vergleichbar mit anderen Rezidiv-Kollektiven von HIV-positiven Patienten. So kam IMVP-16 in den meisten Fällen wegen eines Rezidivs (12 von 29) oder progredienten Tumorwachstums (14 von 29) zum Einsatz. Ein erfolgreiches Ansprechen auf die Ausweichtherapie mit IMVP-16 zeigte sich bei 45% der Patienten - oft in Kombination mit Radiatio und CD20-Antikörpertherapie. Schwere toxische Nebenwirkungen zeigten sich insbesondere die Leukozyten betreffend. Bei 19 von 29 Patienten musste im Verlauf der Behandlung mit IMVP-16 eine ausserordentliche bis lebensbedrohliche Neutropenie dokumentiert werden. Das mittlere Gesamtüberleben lag im IMVP-16-Kollektiv bei 33 Monaten und am Ende der Beobachtungszeit im November 2006 waren 20 Patienten, die mit IMVP-16 behandelt wurden, verstorben.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Daten, welche ausserhalb einer Studie erhoben worden sind, zeigten insgesamt, dass IMVP-16 als chemotherapeutisches

Ausweichschema eine Möglichkeit der Therapie bietet. Die Therapieerfolge waren jedoch wie auch die der anderen Vergleichsausweichschemata limitiert und die Überlebensdaten der HIV-positiven Lymphompatienten mit Ausweichtherapie eher schlecht.

Aus diesem Grund bieten sowohl das NHL-Rezidiv wie auch ein Therapieversagen der etablierten Initialschemata nach wie vor Forschungsbedarf. Insbesondere der Einsatz des CD20-Antikörpers Rituximab erscheint erfolgversprechend. Die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation sowie die Radioimmuntherapie stellen bereits bei HIV-negativen Patienten erfolgversprechende Optionen dar, die auch für HIV-positive Patienten in weiteren Studien geprüft werden sollten.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: phänotypischer Aufbau des HI-Virus (63) .....	6
Abbildung 2: Relatives Risiko von HIV-positiven Patienten an einem Lymphom zu erkranken im Vergleich zur Normalbevölkerung in den USA (51) .....	15
Abbildung 3: Beispiel einer Überlebenszeitkurve nach Kaplan und Meier.....	33
Abbildung 4: Verteilung der Patienten auf die Subentitäten der B-Zell-NHL in den Teilkollektiven A und IMVP-16 und IMVP-16 .....	42
Abbildung 6: Verteilung der Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs auf die einzelnen allgemeinen Risikofaktoren für ein Lymphomrezidiv bzw. Therapieversagen .....	43
Abbildung 7: Verteilung der Patienten des IMVP-16-Kollektivs auf die Risikogruppen des Internationalen Prognostischen Index.....	44
Abbildung 8: Verteilung der Patienten des IMVP-16-Kollektivs auf die einzelnen HIV-spezifischen Risikofaktoren.....	46
Abbildung 9: Verteilung der Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs auf die einzelnen Therapiebausteine.....	48
Abbildung 10: Verteilung der Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs hinsichtlich des Ansprechens auf die CHOP-Initialtherapie .....	49
Abbildung 11: Verteilung der Patienten des IMVP-16-Teilkollektivs hinsichtlich der Indikationen für die IMVP-16-Ausweichtherapie .....	49
Abbildung 12: Verteilung der Patienten des IMVP-16-Kollektivs hinsichtlich des Ansprechens auf die IMVP-16-Therapie .....	51
Abbildung 13: Übersicht über den Erkrankungsverlauf der 29 HIV-positiven NHL-Patienten nach IMVP-16-Therapie. ....	52
Abbildung 14: Übersicht über die im IMVP-16-Kollektiv aufgetretenen ausgeprägten bis lebensbedrohlichen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der IMVP-16-Therapie. ....	53
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven der Teilkollektive A und IMVP-16 .....	54
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit vom Diagnosezeitpunkt vor/nach 1996.....	55

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Alter bei NHL-Erstdiagnose ..	56
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve des IMVP-16-Teilkollektivs in Abhängigkeit vom Ann-Arbor-Stadium .....	57
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom histologischen Typ des NHL .	58
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit vom CD4-Zellstatus bei NHL-Erstdiagnose .....	59
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit vom Stadium AIDS .....	60
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit vom IPI .....	61
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von der Indikation für eine IMVP-16-Ausweichtherapie.....	62
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die IMVP-16-Therapie.....	63
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von der Therapie mit Rituximab .	64

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologie zu HIV und AIDS in der Bundesrepublik 2007 .....	5
Tabelle 2: Klinische Kategorien nach CDC .....	9
Tabelle 3: Labor-Kategorien nach CDC .....	9
Tabelle 4: Zusammenfassung der Labor-Kategorien und klinischen Kategorien nach CDC .....	9
Tabelle 5: Historischer Überblick über die Lymphomklassifikationen .....	12
Tabelle 6: Ann-Arbor-Stadien.....	13
Tabelle 7: Zusammenfassung der HIV-spezifischen Risikofaktoren.....	19
Tabelle 8: Gegenüberstellung der Chemotherapieschemata IMVP-16 und VIM .....	22
Tabelle 9: Beispielhafte Begriffs-Kombinationen der elektronischen Literaturrecherche .....	27
Tabelle 10: Überblick über die ausgeschlossene Literatur .....	28
Tabelle 11: Literaturübersicht zu IMVP-16 als Rezidivschema bei HIV-negativen Patienten .....	29
Tabelle 12: Überblick über die Vergleichsliteratur zu HIV-assoziierten NHL und den Ausweichschemata DHAP, ESHAP u. VMP .....	29
Tabelle 13: Risikofaktoren, die in den IPI eingehen, in Abhängigkeit vom Alter.....	36
Tabelle 14: Risikogruppen des Internationalen Prognostischen Index in Abhängigkeit vom Alter bei NHL-Erstdiagnose .....	37
Tabelle 15: Toxizitätsbewertung nach den Kriterien des „National Cancer Institute“ ....	38
Tabelle 16: Übersicht über die Alters- und Geschlechtsverteilung im Teilkollektiv A.....	39
Tabelle 17: Alters- und Geschlechtsverteilung im IMVP-16-Teilkollektiv .....	40
Tabelle 18: Überblick über den NHL-Krankheitsverlauf der 9 überlebenden Patienten	50
Tabelle 19: Gegenüberstellung der Literaturdaten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ann-Arbor-Klassifikation, Allgemeinzustand und IPI .....	67
Tabelle 20: Gegenüberstellung der Literaturdaten hinsichtlich der Histologie der Lymphome (16, 41) .....	68
Tabelle 21: Gegenüberstellung der Literaturdaten hinsichtlich des Therapieverlaufs ab dem Zeitpunkt des IMVP-16-Einsatzes .....	69
Tabelle 22: Gegenüberstellung der Daten hinsichtlich der Toxizität während der Therapie .....	70

Tabelle 23: Gegenüberstellung der Literaturdaten hinsichtlich des Überlebens der Patienten .....	71
Tabelle 24: Gegenüberstellung der Daten aus der Vergleichsliteratur und den Daten des IMVP-16-Kollektivs (15), (152) .....	73

## Literaturverzeichnis

1. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 41 (RR-17): 1-19, 1992.
2. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 89 (11): 3909-18, 1997.
3. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329 (14): 987-94, 1993.
4. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 36 Suppl 1: 1S-15S, 1987.
5. Allan JS, Coligan JE, Lee TH, Barin F, Kanki PJ, M'Boup S, McLane MF, Groopman JE, Essex M. Immunogenic nature of a Pol gene product of HTLV-III/LAV. *Blood* 69 (1): 331-3, 1987.
6. Angeletti PC, Zhang L, Wood C. The viral etiology of AIDS-associated malignancies. *Adv Pharmacol* 56: 509-57, 2008.
7. Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, Palmieri F, De Luca A, Larocca LM, Ruco L, Ippolito G, Cauda R. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *Aids* 15 (12): 1483-91, 2001.
8. Aurer I, Durakovic N, Radman I, Nemet D, Zupancic-Salek S, Kovacevic-Metelko J, Bogdanic V, Sertic D, Mrcic M, Mikulic M, Labar B. Combination of ifosfamide, methotrexate, and etoposide (IMVP) as a salvage therapy for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: retrospective study. *Croat Med J* 43 (5): 550-4, 2002.
9. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220 (4599): 868-71, 1983.

10. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, Meeker TC, Levy RM, Wara WM, Rosenblum ML. Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg* 73 (2): 206-11, 1990.
11. Benzel JE. International conference on leukemia-lymphoma. Ann Arbor, Michigan, October, 1967. *Del Med J* 40 (3): 78-81, 1968.
12. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 337 (8745): 805-9, 1991.
13. Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Chatelet FP, Katlama C, Charlotte F, Dupont B, Brousse N, Huerre M, Mikol J, Camparo P, Mokhtari K, Tulliez M, Salmon-Ceron D, Boue F, Costagliola D, Raphael M. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 98 (8): 2339-44, 2001.
14. Bi J, Espina BM, Tulpule A, Boswell W, Levine AM. High-dose cytosine-arabioside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 28 (5): 416-21, 2001.
15. Bishop P. Lymphoma synonyms. Manchester, 2008.
16. Blum KA, Bartlett NL. Antibodies for the treatment of diffuse large cell lymphoma. *Semin Oncol* 30 (4): 448-56, 2003.
17. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, al. e. CHOP chemotherapy plus rituximab in HIV patients with high grade lymphoma - results of an ANRS trial. *Blood* 100: 470a, 2002.
18. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, Billaud E, Raphael M, Lancar R, Costagliola D. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 24 (25): 4123-8, 2006.
19. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S, Nelson M, Gazzard B, Stebbing J. Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia. *Blood* 104 (9): 2943-6, 2004.
20. Buchbinder SP, Holmberg SD, Scheer S, Colfax G, O'Malley P, Vittinghoff E. Combination antiretroviral therapy and incidence of AIDS-related malignancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 21 Suppl 1: S23-6, 1999.



21. Cabanillas F, Hagemester FB, Bodey GP, Freireich EJ. IMVP-16: an effective regimen for patients with lymphoma who have relapsed after initial combination chemotherapy. *Blood* 60 (3): 693-7, 1982.
22. Cancer ICoHa. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 92 (22): 1823-30, 2000.
23. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 31 (11): 1860-1, 1971.
24. Chaisson RE, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. *Aids* 12 (1): 29-33, 1998.
25. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 17 (4): 1244, 1999.
26. Clarke CA. Changing incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma among young men in San Francisco. *Aids* 15 (14): 1913-5, 2001.
27. Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, Temin H, Toyoshima K, Varmus H, Vogt P, et al. What to call the AIDS virus? *Nature* 321 (6065): 10, 1986.
28. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 267 (5197): 483-9, 1995.
29. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346 (4): 235-42, 2002.
30. Conti S, Masocco M, Pezzotti P, Toccaceli V, Vichi M, Boros S, Urciuoli R, Valdarchi C, Rezza G. Differential impact of combined antiretroviral therapy on the survival of Italian patients with specific AIDS-defining illnesses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 25 (5): 451-8, 2000.
31. Coupland SE, Hummel M, Stein H. [Lymphatic system and differentiation of B and T lymphocytes]. *Pathologe* 21 (2): 106-12, 2000.

32. Davi F, Delecluse HJ, Guiet P, Gabarre J, Fayon A, Gentilhomme O, Felman P, Bayle C, Berger F, Audouin J, Bryon PA, Diebold J, Raphael M. Burkitt-like lymphomas in AIDS patients: characterization within a series of 103 human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphomas. Burkitt's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 16 (12): 3788-95, 1998.
33. De Lord C, Newland AC, Linch DC, Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G. Failure of IMVP-16 as second-line treatment for relapsed or refractory high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol* 10 (2): 81-6, 1992.
34. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, Huhn D, Schmidt-Westhausen A, Reichart PA, Gross U, Stein H. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 89 (4): 1413-20, 1997.
35. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Anton-Culver H. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: incidence, presentation, treatment, and survival. *Cancer* 106 (1): 128-35, 2006.
36. Dragic T, Charneau P, Clavel F, Alizon M. Complementation of murine cells for human immunodeficiency virus envelope/CD4-mediated fusion in human/murine heterokaryons. *J Virol* 66 (8): 4794-802, 1992.
37. Dunleavy K, Hakim F, Kim HK, Janik JE, Grant N, Nakayama T, White T, Wright G, Kwak L, Gress R, Tosato G, Wilson WH. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood* 106 (3): 795-802, 2005.
38. E Schneider M, MK Glynn, DVM, T Kajese, MSPH, MT McKenna, MD, Div of HIV/AIDS Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention (proposed), CDC. Epidemiology of HIV/AIDS - United States, 1981--2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55: 597-603, 2006.
39. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, Biggar RJ. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *Aids* 20 (12): 1645-54, 2006.
40. Ersboll J, Schultz HB, Hougaard P, Nissen NI, Hou-Jensen K. Comparison of the working formulation of non-Hodgkin's lymphoma with the Rappaport, Kiel, and Lukes & Collins classifications. Translational value and prognostic significance

- based on review of 658 patients treated at a single institution. *Cancer* 55 (10): 2442-58, 1985.
41. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA, Jr., Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328 (14): 1002-6, 1993.
  42. Formenti SC, Gill PS, Lean E, Rarick M, Meyer PR, Boswell W, Petrovich Z, Chak L, Levine AM. Primary central nervous system lymphoma in AIDS. Results of radiation therapy. *Cancer* 63 (6): 1101-7, 1989.
  43. Franceschi S, Dal Maso L, La Vecchia C. Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer* 83 (4): 481-5, 1999.
  44. Gabarre J, Marcelin AG, Azar N, Choquet S, Levy V, Levy Y, Tubiana R, Charlotte F, Norol F, Calvez V, Spina M, Vernant JP, Autran B, Leblond V. High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for human immunodeficiency virus (HIV)-related lymphoma: results and impact on HIV disease. *Haematologica* 89 (9): 1100-8, 2004.
  45. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 224 (4648): 500-3, 1984.
  46. Gill PS, Levine AM, Meyer PR, Boswell WD, Burkes RL, Parker JW, Hofman FM, Dworsky RL, Lukes RJ. Primary central nervous system lymphoma in homosexual men. Clinical, immunologic, and pathologic features. *Am J Med* 78 (5): 742-8, 1985.
  47. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol* 27 (4): 390-401, 2000.
  48. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 305 (24): 1425-31, 1981.
  49. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, Gonzalez CJ, Chen J, Harvey CM, Isaacs RD. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with

- multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 369 (9569): 1261-9, 2007.
50. Grogg KL, Miller RF, Dogan A. HIV infection and lymphoma. *J Clin Pathol* 60 (12): 1365-72, 2007.
  51. Grulich AE, Li Y, McDonald AM, Correll PK, Law MG, Kaldor JM. Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the era of potent combination anti-retroviral therapy. *Aids* 15 (5): 629-33, 2001.
  52. Grulich AE, Wan X, Law MG, Milliken ST, Lewis CR, Garsia RJ, Gold J, Finlayson RJ, Cooper DA, Kaldor JM. B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *Aids* 14 (2): 133-40, 2000.
  53. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil SR, Woda B, Fisher RI, Peterson BA, Horning SJ. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 24 (19): 3121-7, 2006.
  54. Harnly ME, Swan SH, Holly EA, Kelter A, Padian N. Temporal trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma and selected malignancies in a population with a high incidence of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Epidemiol* 128 (2): 261-7, 1988.
  55. Hentrich M, Maretta L, Chow KU, Bogner JR, Schurmann D, Neuhoff P, Jager H, Reichelt D, Vogel M, Ruhnke M, Oette M, Weiss R, Rockstroh J, Arasteh K, Mitrou P. Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Ann Oncol* 17 (6): 914-9, 2006.
  56. Herbrecht R, Garcia JJ, Bergerat JP, Dufour P, Duclos B, Oberling F. VP-16, ifosfamide, and methotrexate combination chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas after failure of the LNH 84 regimen. *Cancer Chemother Pharmacol* 24 (5): 338-9, 1989.
  57. Herndier BG, Shiramizu BT, Jewett NE, Aldape KD, Reyes GR, McGrath MS. Acquired immunodeficiency syndrome-associated T-cell lymphoma: evidence for human immunodeficiency virus type 1-associated T-cell transformation. *Blood* 79 (7): 1768-74, 1992.
  58. Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo. *J Biol Regul Homeost Agents* 9 (3): 76-7, 1995.

59. Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS. HIV.NET 2008. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS, eds. HIV.NET. Vol. 2008, 2008.
60. Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, Buhk T, Stoehr A, Plettenberg A, Stellbrink HJ, Jaeger H, Siebert U, Horst HA. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *Aids* 17 (10): 1521-9, 2003.
61. Hoffmann C, Wolf E, Wyen C, Fatkenheuer G, Van Lunzen J, Stellbrink HJ, Stoehr A, Plettenberg A, Jaeger H, Noppeney R, Hentrich M, Goekbuget N, Hoelzer D, Horst HA. AIDS-associated Burkitt or Burkitt-like lymphoma: short intensive polychemotherapy is feasible and effective. *Leuk Lymphoma* 47 (9): 1872-80, 2006.
62. Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Van Der Lelie J, Thomas LL, Wijngaarden MJ, Slaper CM. IMVP-16 followed by high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation as salvage treatment for malignant lymphoma. *Hematol Oncol* 9 (4-5): 245-51, 1991.
63. Hunter E, Swanstrom R. Retrovirus envelope glycoproteins. *Curr Top Microbiol Immunol* 157: 187-253, 1990.
64. Hymes KB, Cheung T, Greene JB, Prose NS, Marcus A, Ballard H, William DC, Laubenstein LJ. Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases. *Lancet* 2 (8247): 598-600, 1981.
65. Jacobson LP, Yamashita TE, Detels R, Margolick JB, Chmiel JS, Kingsley LA, Melnick S, Munoz A. Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphomas among HIV-1-infected individuals. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 21 Suppl 1: S34-41, 1999.
66. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization Classification of lymphomas: a work in progress. *Ann Oncol* 9 Suppl 5: S25-30, 1998.
67. Jarrett RF. Viruses and lymphoma/leukaemia. *J Pathol* 208 (2): 176-86, 2006.
68. Kalter SP, Riggs SA, Cabanillas F, Butler JJ, Hagemester FB, Mansell PW, Newell GR, Velasquez WS, Salvador P, Barlogie B, et al. Aggressive non-Hodgkin's lymphomas in immunocompromised homosexual males. *Blood* 66 (3): 655-9, 1985.

69. Kaplan AH, Manchester M, Swanstrom R. The activity of the protease of human immunodeficiency virus type 1 is initiated at the membrane of infected cells before the release of viral proteins and is required for release to occur with maximum efficiency. *J Virol* 68 (10): 6782-6, 1994.
70. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 53: 457-481, 1958.
71. Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, McGrath M, Kahn J, Neville P, Ziegler J, Volberding PA. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *Jama* 261 (5): 719-24, 1989.
72. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, Levine AM, Scadden DT. 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 (5): 1538-43, 2005.
73. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, Von Roenn J, Dezube BJ, Cooley TP, Herndier B, Northfelt DW, Huang J, Tulpule A, Levine AM. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 336 (23): 1641-8, 1997.
74. Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, Antunes F, Miller V, Gatell JM, Katlama C, Lazzarin A, Skinhoj P, Barton SE. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 98 (12): 3406-12, 2001.
75. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 17 (3): 785-820, 2003.
76. Knowles DM, Chamulak GA, Subar M, Burke JS, Dugan M, Wernz J, Slywotzky C, Pelicci G, Dalla-Favera R, Raphael B. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center experience with 105 patients (1981-1986). *Ann Intern Med* 108 (5): 744-53, 1988.
77. Kristal AR, Nasca PC, Burnett WS, Mikl J. Changes in the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma associated with epidemic human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Epidemiol* 128 (4): 711-8, 1988.

78. Laurence J, Astrin SM. Human immunodeficiency virus induction of malignant transformation in human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88 (17): 7635-9, 1991.
79. Ledergerber B, Telenti A, Egger M. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. Bmj* 319 (7201): 23-4, 1999.
80. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 27 (4): 442-53, 2000.
81. Levine AM, Lee J, Kaplan L, Sparano JA. Efficacy and toxicity of concurrent rituximab plus infusional EPOCH in HIV-associated lymphoma. *ASCO Annual Meeting. Chicago, 2008.*
82. Levine AM, Seneviratne L, Tulpule A. Incidence and management of AIDS-related lymphoma. *Oncology (Williston Park)* 15 (5): 629-39; discussion 639-40, 645-6, 2001.
83. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, Rarick MU, Loureiro C, Bernstein-Singer M, Willson E, Brynes R, Parker J, Rasheed S, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival. *Cancer* 68 (11): 2466-72, 1991.
84. Levine AM, Tulpule A, Espina B, Sherrod A, Boswell WD, Lieberman RD, Nathwani BN, Welles L. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. *J Clin Oncol* 22 (13): 2662-70, 2004.
85. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 23 (19): 4430-8, 2005.
86. Lim ST, Karim R, Tulpule A, Nathwani BN, Levine AM. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 23 (33): 8477-82, 2005.
87. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, Chopra R, Milligan D, Hudson GV. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 341 (8852): 1051-4, 1993.

88. Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, Franchini G, Gutierrez M, Raffeld M, Jaffe ES, Shearer G, Yarchoan R, Wilson WH. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 101 (12): 4653-9, 2003.
89. Lowenthal DA, Straus DJ, Campbell SW, Gold JW, Clarkson BD, Koziner B. AIDS-related lymphoid neoplasia. The Memorial Hospital experience. *Cancer* 61 (11): 2325-37, 1988.
90. Markovitz DM. Infection with the human immunodeficiency virus type 2. *Ann Intern Med* 118 (3): 211-8, 1993.
91. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW, Cunningham-Rundles S. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 305 (24): 1431-8, 1981.
92. Matthews GV, Bower M, Mandalia S, Powles T, Nelson MR, Gazzard BG. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 96 (8): 2730-4, 2000.
93. McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, Haut A, Talley RW, Stephens R, Lane M, Gamble JF, Jones SE, Grozea PN, Gutterman J, Coltman C, Moon TE. Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 38 (4): 1484-93, 1976.
94. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, Chiesi A, Phillips AN, Kirk O, Lundgren JD. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 356 (9226): 291-6, 2000.
95. Molina A, Krishnan AY, Nademanee A, Zabner R, Sniecinski I, Zaia J, Forman SJ. High dose therapy and autologous stem cell transplantation for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 89 (3): 680-9, 2000.
96. Moore DA, Benepal T, Portsmouth S, Gill J, Gazzard BG. Etiology and natural history of neutropenia in human immunodeficiency virus disease: a prospective study. *Clin Infect Dis* 32 (3): 469-75, 2001.
97. Mounier N, Spina M, Gabarre J, Raphael M, Rizzardini G, Golfier JB, Vaccher E, Carbone A, Coiffier B, Chichino G, Bosly A, Tirelli U, Gisselbrecht C. AIDS-



- related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood* 107 (10): 3832-40, 2006.
98. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br J Haematol* 136 (5): 685-98, 2007.
  99. Nademanee A, Molina A, Dagens A, Snyder DS, O'Donnell MR, Parker P, Stein A, Smith E, Planas I, Kashyap A, Spielberger R, Fung H, Krishnan A, Bhatia R, Wong KK, Somlo G, Margolin K, Chow W, Sniecinski I, Vora N, Slovak M, Niland JC, Forman SJ. Autologous stem-cell transplantation for poor-risk and relapsed intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 1 (1): 46-54, 2000.
  100. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, Flores A, Milla F, Feliu E. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol* 112 (4): 909-15, 2001.
  101. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, Gomez J, Milla F, Feliu E. International prognostic index is the best prognostic factor for survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP. A multivariate study of 46 patients. *Haematologica* 83 (6): 508-13, 1998.
  102. O'Donnell RT, Leigh BR, Christensen SD, Goldstein DS, Kukis DL, Shen S, Yuan A, DeNardo DA, Kroger LA, DeNardo GL. Radioimmunotherapy of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm* 14 (3): 167-76, 1999.
  103. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5 (6): 649-55, 1982.
  104. Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Microbiol* 50: 825-54, 1996.
  105. Park BB, Kim WS, Lee J, Park KW, Kang JH, Lee SH, Park JO, Kim K, Jung CW, Park YS, Im YH, Kang WK, Ko YH, Lee MH, Park K. IMVP-16/Pd followed by high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as a salvage therapy for refractory or relapsed peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 46 (12): 1743-8, 2005.

106. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Eimermacher H, Hasenclever D, Schmitz N, Loeffler M. 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 (3): 634-41, 2004.
107. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, Lopez-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7 (5): 379-91, 2006.
108. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333 (23): 1540-5, 1995.
109. Pohlman B. Ifosfamide in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 23 (3 Suppl 6): 27-32, 1996.
110. Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, Dal Maso L, Battegay M, Bouchardy C, Furrer H, Hasse B, Levi F, Probst-Hensch NM, Schmid P, Franceschi S. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Aids* 22 (2): 301-6, 2008.
111. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 224 (4648): 497-500, 1984.
112. Raphael M, Gentilhomme O, Tulliez M, Byron PA, Diebold J. Histopathologic features of high-grade non-Hodgkin's lymphomas in acquired immunodeficiency syndrome. The French Study Group of Pathology for Human Immunodeficiency Virus-Associated Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 115 (1): 15-20, 1991.
113. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B, Scadden D, Kaplan L, Ambinder R, Levine A, Harrington W, Grochow L, Flexner C, Tan B, Straus D. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's

- lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 19 (8): 2171-8, 2001.
114. Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, Allione B, Nosari A, Schiantarelli C, Vigano M, Izzi I, Ferremi P, Lanfranchi A, Mazzuccato M, Carosi G, Tirelli U, Rossi G. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 21 (23): 4423-7, 2003.
  115. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, Morel P, Ferme C, Bosly A, Lederlin P, Laurent G, Tilly H. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 352 (12): 1197-205, 2005.
  116. Robert-Koch-Institut R. HIV Halbjahresbericht I/2007 - Sonderausgabe B - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. *Epidemiologisches Bulletin* 2007.
  117. Robinson HL, Jensen L, Coffin JM. Sequences outside of the long terminal repeat determine the lymphomogenic potential of Rous-associated virus type 1. *J Virol* 55 (3): 752-9, 1985.
  118. Roithmann S, Toledano M, Tourani JM, Raphael M, Gentilini M, Gastaut JA, Armengaud M, Morlat P, Tilly H, Dupont B, et al. HIV-associated non-Hodgkin's lymphomas: clinical characteristics and outcome. The experience of the French Registry of HIV-associated tumors. *Ann Oncol* 2 (4): 289-95, 1991.
  119. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 61 (6): 1023-7, 1977.
  120. Rossi G, Donisi A, Casari S, Re A, Cadeo G, Carosi G. The International Prognostic Index can be used as a guide to treatment decisions regarding patients with human immunodeficiency virus-related systemic non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 86 (11): 2391-7, 1999.
  121. Sachs L. *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. Vol. 11: Springer Verlag Berlin p. 891, 1992.
  122. Sangster G, Patton WN, Harris RI, Grieve RJ, Leyland MJ. Treatment of refractory and relapsed non-Hodgkin's lymphoma with ifosfamide, methotrexate and etoposide. *Cancer Chemother Pharmacol* 23 (4): 263-5, 1989.
  123. Sawada M, Tsurumi H, Yamada T, Hara T, Fukuno K, Goto H, Shimizu M, Kasahara S, Yoshikawa T, Kanemura N, Oyama M, Takami T, Moriwaki H. A

- prospective study of P-IMVP-16/CBDCA: a novel salvage chemotherapy for patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma who had previously received CHOP therapy as first-line chemotherapy. *Eur J Haematol* 68 (6): 354-61, 2002.
124. Sehn LH. Optimal use of prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 295-302, 2006.
  125. Shipp MA. Can we improve upon the International Index? *Ann Oncol* 8 Suppl 1: 43-7, 1997.
  126. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, Brown AE, Kornfeld SJ, Gold J, Hassett J, Hirschman SZ, Cunningham-Rundles C, Adelsberg BR, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 305 (24): 1439-44, 1981.
  127. Sourvinos G, Tsatsanis C, Spandidos DA. Mechanisms of retrovirus-induced oncogenesis. *Folia Biol (Praha)* 46 (6): 226-32, 2000.
  128. Sparano JA. Clinical aspects and management of AIDS-related lymphoma. *Eur J Cancer* 37 (10): 1296-305, 2001.
  129. Sparano JA, Lee S, Chen MG, Nazeer T, Einzig A, Ambinder RF, Henry DH, Manalo J, Li T, Von Roenn JH. 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). *J Clin Oncol* 22 (8): 1491-500, 2004.
  130. Spina M, Simonelli C, Talamini R, Tirelli U. Patients with HIV with Burkitt's lymphoma have a worse outcome than those with diffuse large-cell lymphoma also in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 23 (31): 8132-3; author reply 8133-4, 2005.
  131. Spina M, Sparano JA, Jaeger U, Rossi G, Tirelli U. Rituximab and chemotherapy is highly effective in patients with CD20-positive non-Hodgkin's lymphoma and HIV infection. *Aids* 17 (1): 137-8, 2003.
  132. Stebbing J, Bower M. What can oncologists learn from HIV? *Lancet Oncol* 4 (7): 438-45, 2003.
  133. Stebbing J, Gazzard B, Mandalia S, Teague A, Waterston A, Marvin V, Nelson M, Bower M. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 22 (11): 2177-83, 2004.

134. Stebbing J, Marvin V, Bower M. The evidence-based treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rev* 30 (3): 249-53, 2004.
135. Stein H. [The new WHO classification of malignant lymphoma. After "REAL" a further step on the road to a worldwide consensus]. *Pathologie* 21 (2): 101-5, 2000.
136. Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM, Kaplan LD. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142--low-dose versus standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *J Clin Oncol* 16 (11): 3601-6, 1998.
137. Thiessard F, Morlat P, Marimoutou C, Labouyrie E, Ragnaud JM, Pellegrin JL, Dupon M, Dabis F. Prognostic factors after non-Hodgkin lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus: Aquitaine Cohort, France, 1986-1997. Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). *Cancer* 88 (7): 1696-702, 2000.
138. Thirlwell C, Sarker D, Stebbing J, Bower M. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Lymphoma* 4 (2): 86-92, 2003.
139. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, Blanc M, Herbrecht R, Bosly A, Attal M, Fillet G, Guettier C, Molina TJ, Gisselbrecht C, Reyes F. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 102 (13): 4284-9, 2003.
140. Tirelli U, Errante D, Oksenhendler E, Spina M, Vaccher E, Serraino D, Gastaldi R, Repetto L, Rizzardini G, Carbone A, et al. Prospective study with combined low-dose chemotherapy and zidovudine in 37 patients with poor-prognosis AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. French-Italian Cooperative Study Group. *Ann Oncol* 3 (10): 843-7, 1992.
141. Tirelli U, Errante D, Spina M, Gastaldi R, Nigra E, Nosari AM, Magnani G, Vaccher E. Second-line chemotherapy in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma: evidence of activity of a combination of etoposide, mitoxantrone, and prednimustine in relapsed patients. *Cancer* 77 (10): 2127-31, 1996.
142. United-Nations U. 2007 AIDS epidemic update. UNAIDS-Report 2007.

143. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O, Vultaggio G, Tirelli U. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 91 (1): 155-63, 2001.
144. Vaccher E, Tirelli U, Spina M, Talamini R, Errante D, Simonelli C, Carbone A. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas: a single-institute study of 96 patients. *J Clin Oncol* 14 (8): 2217-23, 1996.
145. Weiss R, Huhn D, Mitrou P, Nerl C, Schurmann D, Scheidegger C, Knauf W, Trenn G, Kronawitter U, Van Lunzen J, Arasteh K, Herbst H. HIV-related non-Hodgkin's lymphoma: CHOP induction therapy and interferon-alpha-2b/zidovudine maintenance therapy. *Leuk Lymphoma* 29 (1-2): 103-18, 1998.
146. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, Schuermann D, Hentrich M, Duehrsen U, Sudeck H, Schmidt-Wolf IG, Anagnostopoulos I, Huhn D. 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 (7): 1560-8, 2006.
147. Wilde JT, Lee CA, Darby SC, Kan SW, Giangrande P, Phillips AN, Winter M, Spooner R, Ludlam CA. The incidence of lymphoma in the UK haemophilia population between 1978 and 1999. *Aids* 16 (13): 1803-7, 2002.
148. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman BL, Bartlett NL, Wiseman GA, Padre N, Grillo-Lopez AJ, Multani P, White CA. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 20 (10): 2453-63, 2002.
149. Wyen C, Fä tkenheuer G, Oette M, Plettenberg A, Rockstroh J, van Lunzen J, Mayr C, Esser S, Hentrich M, Hoffmann C. Treatment of AIDS-related Lymphoma: Rituximab May Be Beneficial Even in Severely Immunosuppressed Patients. 49. ASH Annual Meeting. Atlanta, Georgia, USA, 2008.
150. Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, Abrams DI, Levine AM, Lukes RJ, Gill PS, Burkes RL, Meyer PR, Metroka CE, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90

- homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 311 (9): 565-70, 1984.
151. Ziegler JL, Drew WL, Miner RC, Mintz L, Rosenbaum E, Gershow J, Lennette ET, Greenspan J, Shillitoe E, Beckstead J, Casavant C, Yamamoto K. Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. *Lancet* 2 (8299): 631-3, 1982.
  152. Zoufaly A, Stellbrink HJ, Van der Heiden M, Kollan C, Van Lunzen J, Hamouda O. Insufficient Virus Suppression during HAART Is a Strong Predictor for the Development of AIDS-related Lymphoma: German CLINSURV Cohort. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2008.

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."



## Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Keikawus Arastéh, danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Abteilung durchgeführt haben zu können. Zudem konnte ich mich auf seine Unterstützung zu jeder Zeit verlassen.

Meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Markus Müller danke ich recht herzlich für die Überlassung des interessanten Themas dieser Dissertation. Weiterhin möchte ich ihm für die Vorschläge und Anregungen, die mit in diese Arbeit eingeflossen sind, danken.

Bei allen Mitarbeitern der von mir besuchten Hausarztpraxen möchte ich mich für Ihr Vertrauen bedanken, mit dem Sie mir den Einblick in Ihre Patientenunterlagen ermöglicht haben.

Schließlich möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik für Innere Medizin – Infektiologie des Vivantes-Klinikum Auguste Viktoria bedanken, die mir bei meiner Arbeit zur Seite gestanden haben. Ihre Hilfsbereitschaft trug zu einer angenehmen und konstruktiven Arbeitsatmosphäre bei.

Für ihre Ratschläge und hilfreichen Anregungen möchte ich mich außerdem bei Frau Prof. Dr. med. Bettina Zietz bedanken.

Im Besonderen danke ich meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben und mich in meiner Arbeit stets unterstützt, gefördert und motiviert haben.

Nicht zuletzt danke ich meinem Bruder Christian von ganzem Herzen, ohne dessen fachliche sowie emotionale Unterstützung das Gelingen dieser Arbeit erschwert gewesen wäre.

Der wichtigste Begleiter war für mich zu jeder Zeit mein Freund Hubertus.

## Erklärung

„Ich, Friederike Scheele geb. Kölsche, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **IMVP-16: Ausweichschema beim HIV-assoziierten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum 16.11.2010

Unterschrift