

Aus der II. Klinik für Innere Medizin
mit den Schwerpunkten Hämatologie und Onkologie
(Direktorin: Prof. Dr. C. Baldus)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

REZIDIVIERENDE HODGKIN- UND NON-HODGKIN-LYMPHOME BEI HIV-
INFIZIERTEN PATIENTEN: INZIDENZ, RISIKOFAKTOREN UND OUTCOME

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
ALISA VIKTORIA SCHLEICHER
aus Berlin

Kiel 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Hoffmann
ICH Stadtmitte

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Axel Hauschild
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Februar 2020

zum Druck genehmigt, Kiel, den 09. Dezember 2019

gez.: Prof. Dr. med. Johann Roider
(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung und Fragestellung	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Fragestellungen	3
2. Patienten und Methoden.....	4
2.1 Erhobene Daten	4
2.2 Selektion der Patienten für die vorliegende Arbeit	7
2.3 Literaturrecherche	8
2.4 Analyse der Daten, Statistik	8
3. Resultate.....	9
3.1 Gesamtkollektiv	9
3.2 Patienten mit kompletter Remission	10
3.3 Inzidenz und Zeitpunkt der Rezidive	12
3.4 Risikofaktoren für die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphom-Rezidiven	14
3.5 Outcome der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom- und 28 Hodgkin-Lymphom-Rezidiven.....	28
4. Diskussion.....	31
5. Limitierung.....	43
6. Zusammenfassung.....	44
Literaturverzeichnis.....	45

Anhang	58
Abbildungsverzeichnis	58
Tabellenverzeichnis.....	59
Originalfragebögen.....	60
Danksagung.....	65

Abkürzungsverzeichnis

ABVD.....	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbamazin
AIDS.....	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ARL.....	AIDS related Lymphoma
ASCT.....	autologous stem cell transplantation
BEACOPP... ..	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procabazin, Prednison
cART	antiretrovirale Kombinationstherapien
CD4	Cluster of Differentiation 4
CR.....	complete remission
DHAP	Rituximab, Dexamethason, high-dose Cytarabin, Platin
DLBCL.....	diffuse large B-cell lymphoma
EBV	Epstein–Barr virus
ECOG.....	Eastern Cooperative Oncology Group
ESHAP	Etoposid, Solu Medrol, high-dose Cytarabin, Platin
GDP.....	Gemtacibin, Dexamethason, Cisplatin
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
Hb.....	Hämoglobinwert
HIV.....	Humanes Immunschwäche-Virus
HL.....	Hodgkin-Lymphom
IPI.....	Internationaler prognostischer Index
KM	Knochenmark
LDH.....	Laktatdehydrogenase
NHL.....	Non-Hodgkin-Lymphom
PBL.....	plasmablastic lymphoma
PD.....	progressive disease
PR.....	partial remission
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
SD.....	stable disease
SE	standard error
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Einleitung

Das humane Immunschwäche-Virus (HIV) gehört zu der Gruppe der Retroviren und ist Auslöser der erworbenen Immunschwäche AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome). Weltweit sind derzeit 36,9 Millionen Menschen HIV-positiv und/oder an AIDS erkrankt (UNAIDS, Zugriff: 14.03.2019). Laut Robert Koch Institut lebten im Jahr 2017 geschätzt 86.100 Menschen mit einer HIV-Infektion in Deutschland, die Inzidenz der Neudiagnosen lag bei 2.700 (Robert Koch Institut, Zugriff: 12.03.2019). Durch die zunehmende T-Zelldepletion kommt es bei einer unbehandelten HIV-Infektion in der Folge zu opportunistischen Infektionen und einigen malignen Erkrankungen. Zu letzteren zählen die AIDS-definierenden Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), aber auch Hodgkin-Lymphome (HL). Obgleich sich mit der Einführung antiretroviraler Kombinationstherapien (cART) sowohl Morbidität als auch Mortalität bei HIV-Patienten als deutlich rückläufig erwiesen, ist der Rückgang maligner Lymphome in den letzten Jahren insgesamt weniger eindrucksvoll als beim Kaposi-Sarkom oder bei opportunistischen Infektionen (Ferrerros et al. 2011) (Hleyhel et al. 2013). Sowohl NHL als auch HL kommen bei HIV-Patienten weiterhin häufiger vor als in der Allgemeinbevölkerung. Das relative Risiko für NHL insgesamt war in einer amerikanischen Studie in den Jahren 1996 - 2010 etwa 11-fach erhöht, variierte jedoch stark zwischen einzelnen Subtypen (Gibson et al. 2014). Beim HL zeigt sich ein siebenfach erhöhtes Morbiditätsrisiko, das auch mit der Einführung hochaktiver antiretroviraler Therapien (HAART) nicht wesentlich abgenommen hat (Herida et al. 2003) (Engels et al. 2006).

Die Prognose von HIV-Patienten mit Lymphom-Erkrankungen hat sich durch cART deutlich verbessert (COHERE et al. 2009) (Gopal et al. 2013) (Carroll et al. 2015). Die Behandlung maligner Lymphome bei Patienten mit gleichzeitig bestehender HIV-Infektion bleibt komplex. Aggressives Wachstum und fortgeschrittene Stadien machen einerseits eine intensive Chemotherapie erforderlich, andererseits liegt bei HIV-Patienten neben einer eingeschränkten Knochenmarkreserve oft ein schwerer Immundefekt vor, der durch die

Chemotherapie noch verstärkt werden kann. Ein erhöhtes Risiko infektiöser Komplikationen ist die Folge. Interaktionen verschiedener Chemotherapeutika mit antiretroviralen Substanzen können die Behandlung zusätzlich erschweren (Berretta et al. 2016) (Besson et al. 2001).

In der Behandlung HIV-assoziiertes NHL kommt in Deutschland vorwiegend das CHOP-Protokoll zum Einsatz (Powles et al. 2002) (Sparano et al. 2004) (Brunnberg et al. 2017). Bei hochaggressiven Subtypen wie dem Burkitt-Lymphom wird auch das modifizierte Schema der deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL-Protokoll) verwendet. Bei CD20-positiven Lymphomen wird meistens zusätzlich Rituximab gegeben (R-CHOP). Allerdings besteht durch den verlängerten B-Zellabfall wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko therapieassoziiertes Infekte (Kaplan et al. 2005). Beim HIV-assoziierten HL wird meistens stadien- bzw. risikoadaptiert behandelt. Verwendung finden in Deutschland vor allem ABVD-basierte Regime und das BEACOPP-Protokoll (Hentrich et al. 2012) (Onkopedia, Zugriff: 02.03.2019).

Auch bei adäquater Therapie der Lymphome besteht ein Risiko für Rezidivkrankungen. Bei HIV-negativen Patienten liegen die Raten großen prospektiven Studien zufolge zwischen 6 und 10 % (Pfreundschuh et al. 2011) (Feugier et al. 2005) (Rovira et al. 2015). Wenngleich zu vermuten ist, dass bei HIV-infizierten Patienten aufgrund der Immunsuppression und möglicher Dosisreduktionen der verwendeten Chemotherapie-Regime die Rezidivraten höher sind, ist die Datenlage sehr spärlich. In größeren Kohorten werden eine Inzidenz von 0,4 bis 0,8 % pro Jahr angegeben (Gopal et al. 2012) (Montoto et al. 2012). In einer prospektiven Studie an 485 HIV-positiven Patienten mit NHL lag das erkrankungsfreie Überleben nach fünf Jahren bei 40,2 % (Mounier et al. 2006). Bisher ist es nicht ganz geklärt, welche Faktoren bei HIV-infizierten Patienten das Rezidivrisiko erhöhen. Einige Studien präsentieren jedoch ein besseres Überleben bei Patienten mit einer HAART.

Eine standardisierte Therapieempfehlung für rezidierte Lymphome existiert nicht. Die Prognose war in den meisten Studien schlecht. Die bislang veröffentlichten kleinen Fallserien berichteten über die Möglichkeiten von verschiedenen Salvage-Protokollen bis hin zu Stammzelltransplantation an spezialisierten Zentren (Bayraktar et al. 2012) (Bi et al. 2001) (Tulpule et al. 2001) (Zhong et al. 2012).

1.2 Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit basiert auf den Ergebnissen der Deutschen HIV-Lymphom-Kohorte, einer seit 2005 laufenden prospektiven, multizentrischen Register-Studie. Es sollten im Wesentlichen drei Fragekomplexe bearbeitet werden.

Erstens soll die Inzidenz rezidivierender HL- und NHL-Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten, die unter einer primären Chemotherapie eine komplette Remission erreicht hatten, untersucht werden. Von Interesse waren dabei nicht nur der Zeitpunkt der Rezidive, sondern auch mögliche Unterschiede in Inzidenz und Zeitraum jeweils zwischen HL und NHL.

Zweitens sollten Risikofaktoren für ein NHL-Rezidiv bei HIV-infizierten Patienten analysiert werden. Dazu zählten die im Register erhobenen demographischen Faktoren wie Geschlecht und Alter, aber auch HIV-spezifische Faktoren wie CD4-Zellzahl zu Beginn der antiretroviralen Therapie und AIDS-Erkrankungen. Des Weiteren sollen auch Lymphom-spezifische Faktoren untersucht werden wie Ann-Arbor-Stadium, IPI-Score (Internationaler prognostischer Index) sowie CD20-Expression und bestimmte additive Therapien.

Drittens sollten die Behandlung und das Outcome rezidivierender Lymphom-erkrankungen, HL und NHL, bei HIV-infizierten Patienten deskriptiv untersucht werden.

2. Patienten und Methoden

Die vorliegende Arbeit basiert auf den Daten der Deutschen HIV-Lymphom-Kohorte, die bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt, dem 31. Dezember 2015, vorlagen. In diese laufende multizentrische Register-Studie werden seit dem 1. Januar 2005 alle adulten, HIV-infizierten Patienten eingeschlossen, die in einem der teilnehmenden Zentren an einem Lymphom erkranken. Kriterien für den Einschluss in die Kohorte sind eine dokumentierte HIV-Infektion, eine histologisch gesicherte Lymphom-Diagnose und eine schriftliche Einwilligungserklärung.

Für diese Registerstudie liegt eine Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln vor (Zentrales Ethikvotum Nummer 05-174, Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Köln, 30.03.2006, Amendment 10.01.2014). Die Patienten werden zur Studienteilnahme sowohl mündlich als auch schriftlich durch einen Arzt aufgeklärt und nach schriftlicher Einwilligung in die Datenbank aufgenommen. Die Patienten erhalten bei Eingabe in die Tabelle einen Code, die weitere Datenverarbeitung erfolgt anonymisiert.

2.1 Erhobene Daten

Die Erhebung der Daten erfolgte mithilfe eines standardisierten und anonymisierten Fragebogens. Zur Aufnahme der Patienten in die Kohorte wurde der Basisbogen verwendet. Der Verlauf wurde auf einem Sechs-Monats-, Ein-Jahres-, Drei-Jahres- und auf einem Fünf-Jahres-Bogen dokumentiert (siehe Anhang). In diesen Bögen wurden unter anderem die HIV- sowie die Lymphom-Erstdiagnose und die Histologie des Lymphoms erfasst. Zudem wurde die Ausbreitung mittels des Ann-Arbor-Stadiums erfasst. Mit dem Karnofsky-Index wurde die Lebensqualität des Patienten objektiviert. Die Skala reicht von 100 %, der Patient hat keinerlei Einschränkung, bis hin zu 0 %, Tod. Die Abstufung erfolgt in 10er Schritten und ermöglicht eine bessere Einschätzung der Prognose (Hasenclever et al. 1998). Der ECOG Performance Status wird gleichermaßen für die Objektivierung des physischen Zustandes des Patienten herangezogen. Die Skala des ECOG reicht von 0 - 5, wobei 0 angibt, dass der Patient durch die Erkrankung nicht eingeschränkt ist. Der Skalawert 5 gibt den Tod an (Oken et al. 1982). Ebenso wurde der prognostisch relevante IPI-Score (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project 1993) ermittelt. Dabei ergeben folgende

Risikofaktoren bei Vorliegen jeweils einen Punkt: Alter > 60 Jahre, Ann-Arbor-Stadium III/IV, > 1 extranodaler Befall, schlechter Allgemeinzustand (ECOG \geq 2) und LDH (> oberer Normalwert). Ein niedriges Risiko liegt bei 0 - 1 Punkten vor (bei HIV-negativen Patienten Fünf-Jahres-Überlebensrate 73 %), ein intermediäres Risiko bei 2 - 3 Punkten (67 %) und ein hohes Risiko bei mindestens 4 -5 Punkten (43 %).

Folgende Laborparameter aus den lokalen Laboren wurden festgehalten:

- Absolute und relative CD4-Zellzahl (aktuell und Nadir)
 - Normalwerte umfassen je nach Labor Werte von 500 bis 1200 / μ l absolut, das entspricht einem relativen Anteil von 28 - 57 % der Lymphozyten (Aidsmap, Zugriff: 10.01.2019).
- Viruslast, HIV-RNA-Kopien/ml
 - Gibt die Anzahl freier Viruspartikel pro Milliliter Blut an. Werte unterhalb von 50 Kopien/ml wurden als Viruslast unter der Nachweisgrenze definiert.
- Laktatdehydrogenase (LDH) (U/l)
 - Der Referenzbereich für das Enzym im Blut liegt in den meisten Laboren bei 120 bis 240 U/l. Es wurde zwischen „erhöhten“ und „normalen“ Werten differenziert.
- Hämoglobinwert (Hb) (g/dl)
 - Bei Männern liegt der Hb-Wert zwischen 12,9 bis 16,2 g/dl und bei Frauen zwischen 12,0 bis 16,0 g/dl.

Dokumentiert wurde zudem, ob der Patient zum Zeitpunkt des Lymphoms eine HAART erhielt. Auch die Therapie des Lymphoms und ihr Therapieerfolg wurden dokumentiert. Als komplette Remission (CR) galt eine vollständige Rückbildung aller Krankheitszeichen, klinisch und radiologisch nach spätestens drei Monaten. Eine ungewisse komplette Remission wurde dokumentiert, sofern kein vollständiges Staging durchgeführt wurde, der Patient jedoch frei von Krankheitszeichen war (CRu).

Von der kompletten Remission wurden abgegrenzt: Partielle Remission, Stable Disease, Progression der Erkrankung und Rezidiv.

- Partial remission (PR) liegt bei den folgenden Eigenschaften vor:

- Eine deutliche Rückbildung in allen befallenen Lokalisationen bei weiterhin vorliegendem Lymphomgewebe
- Reduktion von mehr als der Hälfte der vorliegenden Lymphknoten, der Hälfte der messbaren Organmanifestation oder der Hälfte eines mediastinalen Tumors
- Das Fehlen von B-Symptomatik und/oder das Fehlen einer stark erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit
- Stable disease (SD):
 - Definiert als mäßige Reduktion oder mäßige Größenzunahme der Lymphknoten oder der Organmanifestation
- Progressive disease (PD):
 - Neu aufgetretene Läsion oder Größenzunahme von mindestens 25 % der Tumormasse unter Therapie beziehungsweise bis spätestens drei Monate nach Abschluss der Therapie
- Rezidiv:
 - Frühestens drei Monate nach Therapieende bei neuen oder wiederauftretenden Tumorkläsionen mit B-Symptomatik nach einer CR und vor

Die Komplikationen einer Chemotherapie wurden auf dem Bogen für das Sechs-Monats-Follow-up festgehalten. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie und den daraus resultierenden Komplikationen zählen:

- Polyneuropathien jeder Art
- Transaminasen Grad IV - ist erreicht bei einer 20-fach erhöhten Konzentration der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Frauen < 35 U/l, Männer < 50 U/l)
- Anämie Grad IV - gilt ab einem Hämoglobinwert von unter 6,5 g/dl
- Mukositis Grad IV - entspricht einer Schleimhautläsion mit Ulzerationen, Nekrosen und Spontanblutung
- Fieber in Neutropenie - gemeint ist hier eine Körpertemperatur von über 38 °C oder einmalig über 38,5 °C sowie ein erniedrigter Wert der neutrophilen Granulozyten von unter 1000 / μ l

- Sepsis mit einer Körpertemperatur von $> 38\text{ °C}$ oder $< 36\text{ °C}$, tachykarden Herzfrequenz $> 90\text{ /min}$, erhöhter Atemfrequenz $> 20\text{ /min}$, Leukopenie $< 4.000\text{ /}\mu\text{l}$ oder Leukozytose $> 12.000\text{ /}\mu\text{l}$ mit Erregernachweis
- Neue AIDS-definierende Erkrankung (Kategorie C der CDC-Klassifikation)

Richtwerte für die Chemotherapie-Dosierung in Bezug auf die aggressiven NHL der B-Zell-Reihe wurden wie folgt definiert:

- Eine Therapie mit voller Intensität gilt als die Gabe von sechs Chemotherapie-Zyklen des R-CHOP- oder GMALL-Protokolls in Intervallen von drei Wochen ohne Reduktion der Dosis über einen Zeitraum von insgesamt 120 Tagen (5 x 21 Tage für sechs Zyklen mit einem maximalen Verzögerungsbeginn von drei Tagen pro Zyklus).
- Als Zyklusreduktion galt, wenn es zu weniger als sechs Zyklen kam.
- Als Reduktion der Intensität wurde die Reduktion mindestens eines Chemotherapeutikums um $\geq 20\%$ definiert.

Kam es nach einer kompletten Remission zu einem Rezidiv, wurden Erstdiagnose des Rezidivs, die aktuellen Laborparameter, die Therapie der HIV-Erkrankung und des Lymphoms sowie der Erfolg der Therapie dokumentiert (analog zu oben).

2.2 Selektion der Patienten für die vorliegende Arbeit

Für die Analyse der Rezidive in dieser Arbeit wurden nur die Daten jener Patienten verwendet, die mit einer primären Chemotherapie eine komplette Remission der Lymphomerkkrankung erreichten (CR oder CRu). Patienten, die keine komplette Remission erreicht hatten, sowie Patienten mit niedrig-malignen Lymphomen und primär cerebralem Lymphomen wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Sie werden nur kurz im Rahmen der Beschreibung des Gesamtkollektivs erwähnt (siehe Tabelle 1).

Im ersten und dritten Teil der Arbeit wurden Patienten mit einer kompletten Remission untersucht (siehe Tabelle 2). Der zweite Teil der Arbeit bezieht sich nur auf Patienten mit einem NHL, insbesondere DLBCL und BL, welche nach einem CHOP- oder GMALL-Therapieschema behandelt wurden (siehe Abbildung 8). Als letzter Beobachtungszeitpunkt wurde der 31. Dezember 2015 definiert.

2.3 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche für diese Arbeit wurde größtenteils mit PubMed durchgeführt. PubMed ist eine englischsprachige Meta-Datenbank mit der größten Vielfalt an medizinischen Artikeln. Suchanfragen wurden im März 2016 und im Juli 2018 mit den Begriffen „HIV and Lymphoma“, „HIV and Recurrent Lymphoma“, „HIV and Relapse Lymphoma“ sowie Kombinationen aus Schlagwörtern wie HIV, NHL, HL, Lymphoma, HAART, relapse und AIDS durchgeführt. Es fanden sich im Zeitraum ab 2012 insgesamt 243 Studien, von denen 58 Studien in die engere Auswahl kamen. Des Weiteren wurde auf den Internetseiten des Robert Koch Instituts und UNAIDS recherchiert. Verwendet wurden das „HIV Buch 2016/2017“ von Dr. Hoffmann und Prof. Dr. Rockstroh, sowie das „Kompendium Internistische Onkologie“ von Dr. Schmoll und „Maligne Lymphome“ von Dreyling wurden verwendet (Hoffmann et al. 2014) (Schmoll et al. 2006) (Dreyling 2015).

2.4 Analyse der Daten, Statistik

Alle patientenbezogenen Daten aus den Fragebögen (siehe Anhang 7.3) wurden tabellarisch mit Microsoft Office Excel (Version 2016) erfasst. Mediane sowie Spannweiten wurden für Alter und CD4-Zellzahlen angewandt. Auch wurde die Mediane für das Follow-up angegeben. Darüber hinaus erfolgte die Ermittlung von Zeitintervallen beispielsweise zwischen Erstdiagnose des Lymphoms und dem Auftreten eines Rezidivs. Mediane konnten für die Überlebenszeit angewandt werden.

Die weitere statistische Auswertung erfolgte mithilfe von IBM SPSS Statistics Software (IBM, Armonk, NY, USA, Version 24.0).

Die Univariate Statistik wurde mittels Pearson's χ^2 , Fisher's exact, einfaktorieller ANOVA nach der Bonferroni-Methode korrigiert oder nach dem Kruskal-Wallis-Test je nach Daten durchgeführt. Für die Cox-Regressionsanalyse wurden klinisch relevante Daten, die p-Werte unter 0,1 zeigten, herangezogen. Zur Illustration des Überlebens und des rezidivfreien Überlebens wurden Kaplan-Meier-Kurven verwendet. Unterschiede zwischen zwei Subgruppen wurden mithilfe des Log-rank-Tests verglichen. Ein p-Wert $< 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

3. Resultate

3.1 Gesamtkollektiv

In dem Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2015 wurden in den 33 teilnehmenden Zentren insgesamt 552 HIV-positive Patienten mit einem Lymphom in das Register aufgenommen, davon 425 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und 127 mit Hodgkin-Lymphomen. Die meisten dieser Patienten waren männlichen Geschlechts. Bei einer Spannweite von 22 bis 75 Jahren ergab sich bei Lymphomdiagnose ein Durchschnittsalter von 45 Jahren. Eine vorherige AIDS-definierende Erkrankung betraf 27 % der Patienten durchgemacht. Die Charakteristika der Gesamtkohorte zeigt die folgende Tabelle 1.

Tabelle 1 Patientencharakteristika der Gesamtkohorte

	Insgesamt (n = 552)	NHL (n = 425)	HL (n = 127)	p-Wert (univariat)
Männliches Geschlecht, n (%)	514 (93)	395 (93)	119 (94)	0,845
Medianes Alter in Jahren (Spannweite)	45 (22-75)	45 (23-74)	44 (22-75)	0,542
AIDS-Erkrankung, n (%)	143 (27)	109 (26)	34 (28)	0,641
HIV-RNA unter 50 Kopien/ml, n (%)	206 (38)	129 (31)	77 (62)	<0,001
Mediane CD4-Zellen/ μ l bei Lymphom-Diagnose (Spannweite)	225 (0-1586)	212 (0-1586)	235 (0-1090)	0,033
IPI-Score, n (%)				
0-1 Punkte	194 (38)	129 (33)	65 (57)	0,001
2-3 Punkte	228 (45)	186 (47)	42 (37)	
4-5 Punkte	89 (17)	81 (21)	8 (7)	
Medianes Follow-up in Jahren (Spannweite)	2,4 (0,0-11,5)	2,2 (0,0-11,5)	3,0 (0,0-11,0)	0,163
Outcome, n (%)				
CR nach Erstlinienchemotherapie	362 (66)	262 (62)	100 (79)	
CR nach weiterer Chemotherapie	23 (4)	22 (5)	1 (1)	
Progression der Erkrankung	56 (10)	48 (11)	8 (6)	
Partielle Remission	32 (6)	27 (6)	5 (4)	
Aktuell unter Chemotherapie	20 (4)	16 (4)	4 (3)	
Therapieassoziierter Tod	32 (6)	25 (6)	7 (6)	
Keine Chemotherapie	9 (2)	2 (2)	11 (2)	
Abkürzungen: CR = komplette Remission, HL = Hodgkin-Lymphom, NHL = Non-Hodgkin-Lymphom				

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich wird, zeigten die Charakteristika von Patienten mit NHL und HL einige Unterschiede. So hatten Patienten mit HL im Vergleich zu Patienten mit NHL zum Zeitpunkt der Lymphom-Diagnose signifikant häufiger eine HIV-RNA unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Während dies bei den Patienten mit HL in 62 % der Fall war, lag die Rate der Patienten mit NHL und einer vollständig supprimierten Plasmavirämie lediglich bei 31 %. Bei Patienten mit HL waren außerdem häufiger niedrigere beziehungsweise seltener prognostisch ungünstigere, höhere IPI-Scores vertreten. Zudem lagen die CD4-Zellen bei Patienten mit HL etwas höher als bei den Patienten mit NHL. Hinsichtlich Geschlechterverteilung oder vorheriger AIDS-Erkrankungen bestanden zwischen Patienten mit HL und NHL keine signifikanten Unterschiede. Die mediane Beobachtungsdauer („Follow-up“) war bei HL-Patienten mit 3,0 versus 2,2 Jahren etwas länger, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Patienten mit HL erreichten häufiger eine komplette Remission als Patienten mit einem NHL.

3.2 Patienten mit kompletter Remission

Für die folgende Analyse der Inzidenz und der Zeitpunkte von Rezidiven wurden die Patienten ohne komplette Remission ausgeschlossen. Dies waren vor allem Patienten mit einem Progress der Lymphomerkrankung (n = 56) beziehungsweise Patienten mit partieller Remission (n = 32) oder noch aktuell laufender Chemotherapie (n = 20). Auch Patienten, die noch vor einem Staging und wahrscheinlich therapieassoziiert verstorben waren (n = 32) oder Patienten die gar keine Chemotherapie erhalten hatten (n = 2), wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Aus dem oben beschriebenen Gesamtkollektiv verblieben insgesamt 385 Patienten, die mit der Erstlinientherapie oder mit nachfolgenden Chemotherapien eine komplette Remission erreicht hatten, darunter 284 Patienten mit einem NHL und 101 Patienten mit einem HL. Die genaue Aufteilung der Patienten der gesamten Kohorte zum Zeitpunkt des letzten Follow-up am 31. Dezember 2015 zeigt die folgende Abbildung.

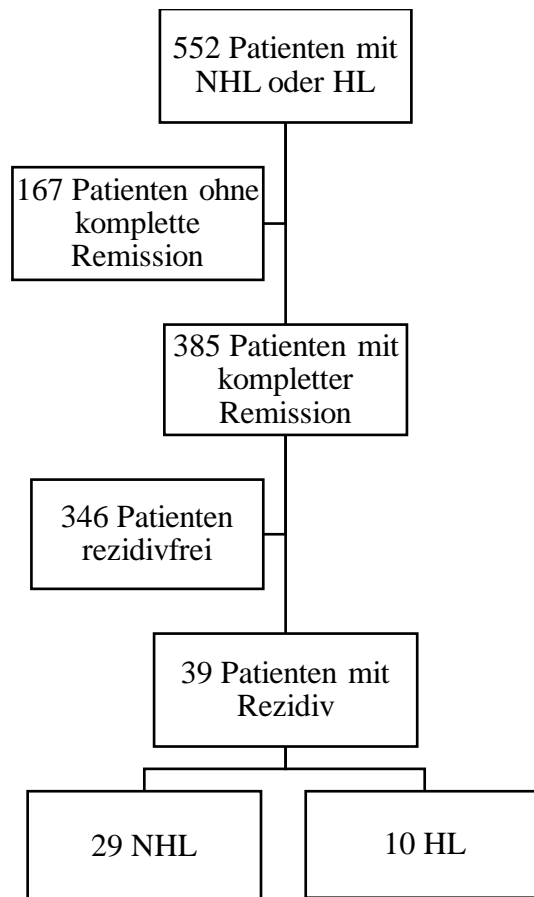


Abbildung 1 Verteilung der Patienten in der Deutschen HIV-Lymphom-Kohorte

Verglichen mit dem oben beschriebenen Gesamtkollektiv waren die Patienten mit kompletter Remission ebenfalls in großer Mehrheit männlichen Geschlechts, auch hier lag das mediane Alter bei Lymphom-Diagnose bei 45 Jahren. Ebenso blieben die wesentlichen Unterschiede zwischen NHL und HL bestehen. Patienten mit HL hatten signifikant häufiger eine supprimierte Viruslast bei Lymphom-Diagnose, außerdem einen besseren Immunstatus beziehungsweise höhere absolute CD4-Zellen und niedrigere IPI-Scores. Ein Befall des ZNS lag bei 8 % der Patienten mit NHL vor, dagegen bei nur 1 % der Patienten mit HL. Hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, vorheriger AIDS-definierender Erkrankung und Knochenmarkbefall bestanden keine Unterschiede zwischen NHL- und HL-Patienten. Das Follow-up der Patienten mit NHL und kompletter Remission war um einige Monate länger als das der Patienten mit HL, allerdings war der Unterschied nicht signifikant. In der folgenden Tabelle 2 sind noch einmal die wesentlichen Charakteristika der 385 Patienten mit kompletter Remission dargestellt.

Tabelle 2 Charakteristika bei Lymphom-Erstdiagnose, Patienten mit kompletter Remission

	Insgesamt (n = 385)	NHL (n = 284)	HL (n = 101)	p-Wert (univariat)
Männliches Geschlecht, n (%)	355 (92)	259 (91)	96 (95)	0,281
Medianes Alter in Jahren (Spannweite)	45 (22-75)	45 (23-71)	44 (22-75)	0,764
AIDS Erkrankung, n (%)	86 (23)	62 (22)	24 (25)	0,674
HIV-RNA unter 50 Kopien/ml, n (%)	147 (39)	83 (30)	64 (54)	<0,001
Mediane HIV-RNA, Kopien/ml (Spannweite)	1300 (<49-1x10 ⁷)	19031 (<49-1x10 ⁷)	<49 (<40- 1,2x10 ⁶)	<0,001
Mediane CD4-Zellen/μl bei Lymphom-Diagnose (Spannbreite)	252 (2-1195)	245 (2-1195)	273 (27-1090)	0,045
CD20-positiv (%)	-	89	-	-
Knochenmarkbefall, n (%)	80 (22)	55 (20)	25 (26)	0,250
Befall zentrales Nervensystem, n (%)	20 (6)	19 (8)	1 (1)	0,035
IPI-Score, n (%)				
0-1 Punkte	169 (47)	110 (41)	59 (63)	
2-3 Punkte	148 (41)	117 (44)	31 (33)	
4-5 Punkte	43 (12)	40 (15)	3 (3)	<0,001
Medianes Follow-up in Jahren (Spannweite)	4,5 (0,2-11,5)	4,6 (0,2-11,5)	3,9 (0,5-11,0)	0,365
Abkürzung: NHL = Non-Hodgkin-Lymphom, HL = Hodgkin-Lymphom, NWG = Nachweisgrenze, IPI = Internationaler prognostischer Index *gemessen bei Erstdiagnose des Lymphoms				

3.3 Inzidenz und Zeitpunkt der Rezidive

Von den 385 Patienten mit kompletter Remission entwickelten insgesamt 10,1 % (39 Patienten) während der Beobachtungszeit von im Median 4,5 Jahren ein Rezidiv. Die jährliche Inzidenz lag damit bei 0,26 %. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den NHL- und den HL-Patienten. Die Rate bei den NHL lag bei 10,2 % (29/284), die jährliche Inzidenz bei 0,34 %. Bei den HL lag die Rate bei 9,9 % (10/101, p = 0,592), die jährliche Inzidenz bei 2,9 % pro Jahr nach dem ersten Jahr. Deutliche Unterschiede waren hinsichtlich des

Zeitpunktes des Rezidivs zu beobachten. Wie in Abbildung 2 ersichtlich ist, traten HL-Rezidive eher später als NHL-Rezidive auf. Während bei den NHL die große Mehrheit der Rezidive (83 %) im ersten Jahr nach der Lymphom-Diagnose zu beobachten war, wurde kein einziges HL-Rezidiv in diesem Zeitraum beobachtet. Im zweiten Jahr nach der Diagnose wurden nur noch 10 % der NHL-Rezidive und 63 % der HL-Rezidive beobachtet. Der Anteil der Rezidiv-Erkrankungen, die zwei Jahre nach Erstdiagnose auftraten, lag bei den NHL nur noch bei 7 %, bei HL dagegen immerhin noch bei 37 %.

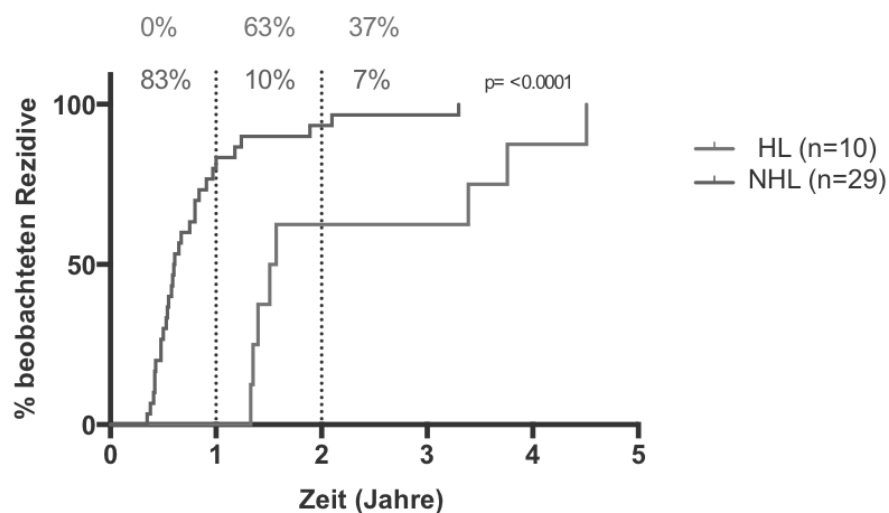


Abbildung 2 Rezidiv-Zeitpunkt, Unterschiede zwischen Patienten mit NHL bzw. HL und einer kompletten Remission

Im Durchschnitt wurde ein Rezidiv bei NHL nach acht Monaten und bei einem HL nach 30 Monaten diagnostiziert. Die Inzidenz für ein NHL-Rezidiv lag im ersten Jahr nach der Lymphom-Diagnose bei 8,3/100 Patientenjahren und nur noch bei 0,9/100 Patientenjahren in der darauffolgenden Beobachtungszeit. Bei Patienten mit HL trat innerhalb der ersten zwölf Monate nach Lymphom-Diagnose kein einziges Rezidiv der Lymphom-Erkrankung auf. Nach dem ersten Jahr lag die Inzidenz für HL-Rezidive bei 2,8/100 Patientenjahren und damit höher als bei Patienten mit NHL.

Zusammenfassend war in der vorliegenden Kohorte also die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei NHL vor allem im ersten Jahr am höchsten. Ein Jahr nach Erstdiagnose waren Rezidive sehr unwahrscheinlich. Hingegen war die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei HL im ersten Jahr niedrig. Rezidive wurden hier vor allem im zweiten Jahr nach Lymphom-Diagnose und später beobachtet.

3.4 Risikofaktoren für die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphom-Rezidiven

Um potentielle Risikofaktoren für eine Rezidiv-Erkrankung zu ermitteln, wurden für die folgende Analyse 254 Fälle aggressiver NHL der B-Zell-Reihe ausgewählt, bei denen eine komplette Remission mit Erstlinientherapie vorlag und für die ausreichende Daten vorlagen. Angesichts der niedrigen Fallzahlen und unterschiedlichen Therapien wurden Patienten mit HL hier nicht berücksichtigt.

Im Vergleich zu Patienten ohne komplette Remission war das Gesamtüberleben dieser 254 Patienten relativ gut. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 4,6 Jahren lag es bei 87,1 % [Standard Error (SE) 2,3 %]. Das Gesamtüberleben der Patienten mit NHL ist mittels Kaplan-Meier-Kurve in der Abbildung 3 dargestellt.

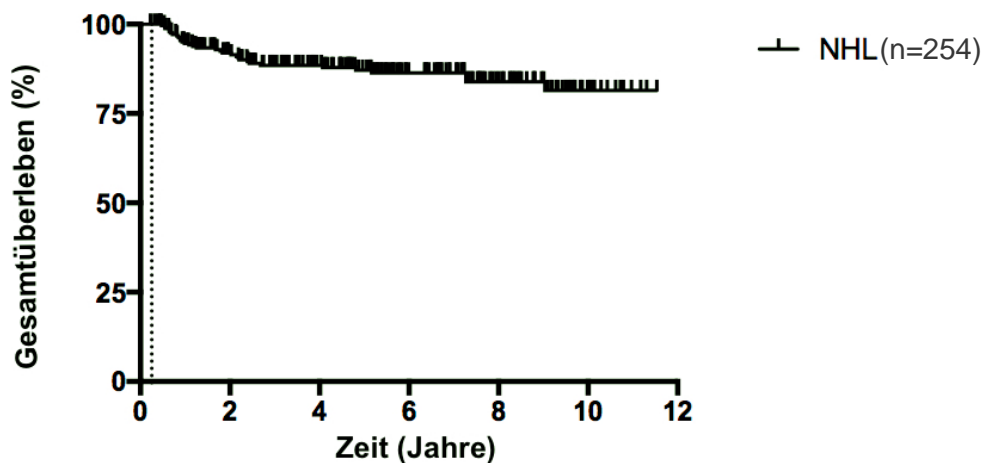


Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aller AIDS-assoziierten aggressiven NHL, die eine komplette Remission nach Erstlinientherapie erreichten

Unter den 254 Fällen mit NHL waren vor allem diffus-großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL, n = 127) vertreten, aber auch Burkitt- oder Burkitt-like Lymphome (BL/BLL, n = 91), plasmoblastische Lymphome (PBL, n = 29) und nicht klassifizierte AIDS-assoziierte Lymphome (n = 7).

Bezogen auf einzelne histologische Subtypen der NHL fanden sich keine signifikanten Unterschiede. So lag das Gesamtüberleben für Patienten mit DLBCL bei 87,8 % (SE 3,1 %), für Patienten mit BL/BLL bei 87,6 % (SE 3,7 %), für Patienten mit einem PBL bei 79,6 % (SE 11,3 %) und für Patienten mit nicht klassifizierten Lymphomen bei 83,3 % (SE 5,2 %). Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben, unterteilt in die einzelnen NHL-Subtypen, sind in der Abbildung 4 dargestellt.

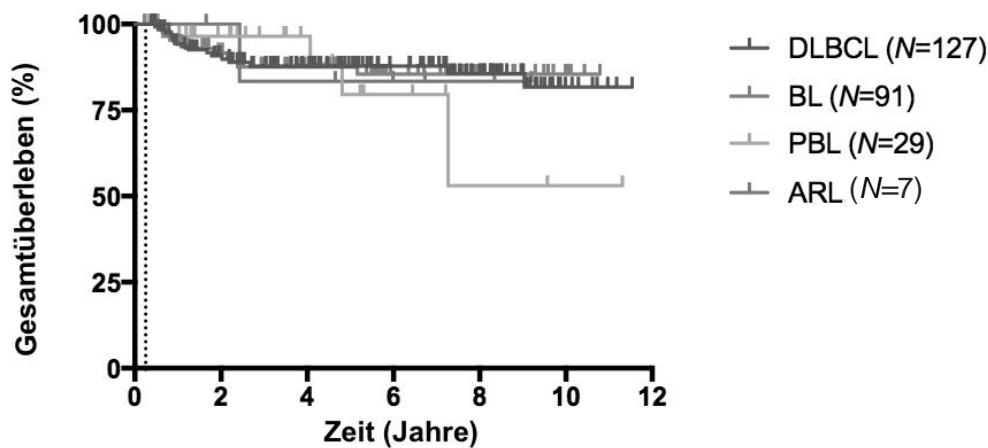


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach kompletter Remission, histologische Subtypen (Log-rank Test: $p = 0,982$)

Die insgesamt 29 Rezidive waren hinsichtlich der Subtypen wie folgt verteilt: Insgesamt 14 (11,0 %, Mediane Beobachtungszeit 5,0 Jahre) traten bei DLBCL auf, neun (9,9 %, 4,6 Jahre) bei BL beziehungsweise BLL, drei (11,5 %, 3,5 Jahre) bei PBL und drei (42,9 %, 6 Jahre) bei den nicht klassifizierbaren NHL.

In Abbildung 5 ist das krankheits- beziehungsweise rezidivfreie Überleben für die einzelnen Subtypen dargestellt. Es wird deutlich, dass Patienten mit nicht klassifizierten oder klassifizierbaren NHL insgesamt ein schlechteres rezidivfreies Überleben aufwiesen als Patienten mit DLBCL, BL/BLL oder PBL. Das geschätzte rezidivfreie Überleben nach fünf Jahren lag für Patienten mit DLBCL bei 88,4 % (SE: 2,9 %), mit PBL bei 88,6 % (SE: 6,2 %) und mit BL/BLL bei 88,9 % (SE: 3,5 %). Ein schlechteres rezidivfreies Überleben wurde bei den nicht klassifizierbaren NHL mit 57,1 % ([SE: 18,7 %], $p = 0,057$) beobachtet.

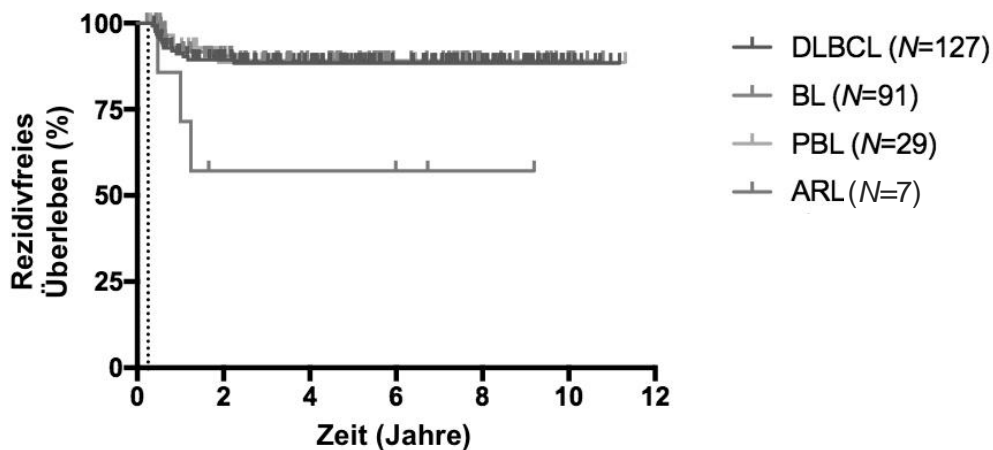


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben aller Subtypen, die eine komplette Remission nach Erstlinientherapie erreichten ($p = 0,064$)

Im Folgenden werden neben den histologischen Subtypen noch die verwendeten Chemotherapie-Regime berücksichtigt. Dabei wurde nach R-CHOP-basierten ($n = 121$) und intensiveren GMALL-Protokollen ($n = 76$) unterschieden. In Abbildung 6 ist das rezidivfreie Überleben für Patienten dargestellt, die mit R-CHOP-basierten Protokollen behandelt wurden. Das rezidivfreie Überleben nach fünf Jahren lag mit 87,8 % (SE: 3,1 %) bei DLBCL, mit 65,5 % (SE: 12,6 %) bei BL/BLL und mit 84,4 % (SE: 8,3 %) bei PBL insgesamt höher als bei Patienten mit nicht klassifizierten oder klassifizierbaren NHL. Bei diesen betrug die Rate rezidivfreier Patienten nur 40,0 % ([SE: 21,9 %], $p = 0,005$).

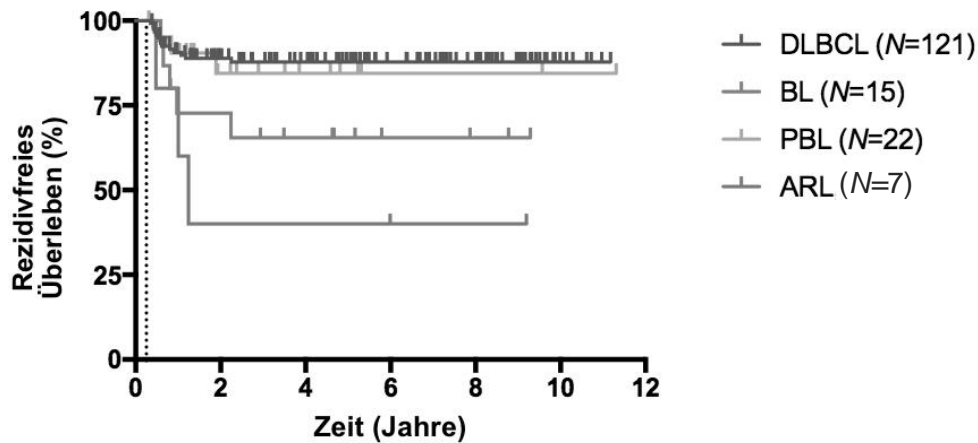


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben aller Subtypen nach Behandlung mit dem CHOP-Schema

In der Abbildung 7 ist das rezidivfreie Überleben nach Erstlinienbehandlung mit dem GMALL-Protokoll dargestellt. Dies waren fast ausschließlich Patienten mit BL/BLL. Die anderen Subtypen wurden zusammen ausgewertet. Rezidive wurden in dieser Patientengruppe nur sehr selten beobachtet.

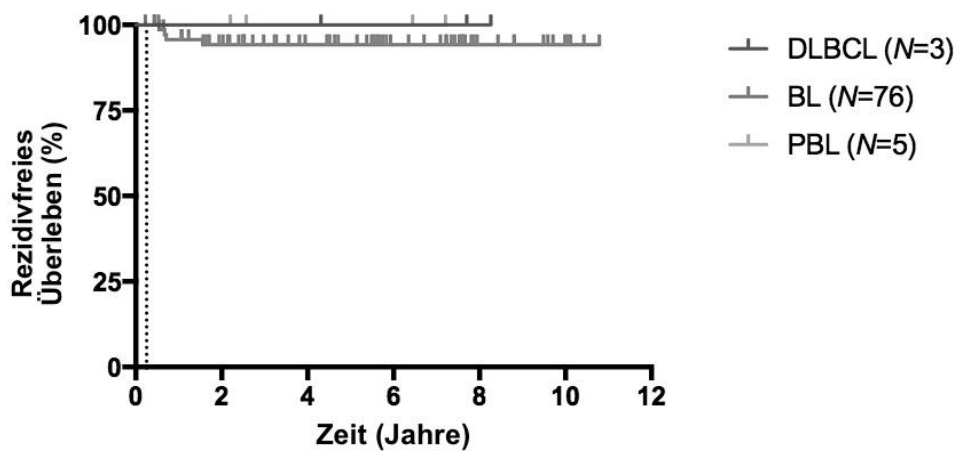


Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben nach Behandlung mit dem GMALL-Protokoll ($p = 0,006$ und $p = 0,79$)

Patienten mit BL/BLL, die nach dem GMALL-Protokoll behandelt wurden und eine komplette Remission erreichten, hatten ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben als jene Patienten, die nach dem R-CHOP-Schema behandelt worden waren (94,2 % [SE: 2,8 %] vs. 65,5 % [SE: 12,6 %], $p = 0,001$).

Untersuchte Faktoren, die potentiell mit dem Auftreten eines Rezidivs nach kompletter Remission assoziiert sein können, sind in Tabelle 3 dargestellt. In der univariaten Analyse waren folgende Faktoren mit einem niedrigeren Rezidivrisiko assoziiert: ein niedriger IPI-Score (0 - 1 Punkt), NHL-Stadium I oder II nach Ann-Arbor, eine cART während der Chemotherapie, eine hohe CD4-Zellzahl ($> 200 \times 10^9/l$) zum Zeitpunkt der Lymphomdiagnose, das Vorliegen eines klassifizierbaren Lymphoms und eine Chemotherapie nach dem GMALL-Protokoll.

Tabelle 3 Risikofaktoren bei Lymphom-Erstdiagnose für ein rezidivfreies Fünf-Jahres-Überleben, NHL nach kompletter Remission bei Erstlinienchemotherapie (n = 254)

		Rezidivfreies Fünf- Jahres- Überleben	p-Wert (univariat)	p-Wert (multivariat)
Geschlecht	Männlich, n (%)	230 (87)	0,229	
	Weiblich, n (%)	24 (96)		
Alter (Jahre)	>60, n (%)	24 (77)	0,178	
	<60, n (%)	228 (89)		
Knochenmarkbefall	Ja, n (%)	47 (81)	0,101	
	Nein, n (%)	193 (90)		
Befall zentrales Nervensystem	Ja, n (%)	17 (82)	0,305	
	Nein, n (%)	204 (90)		
Bulky Disease	Ja, n (%)	44 (86)	0,637	
	Nein, n (%)	137 (88)		
Mediane CD4-Zellen/ μ l bei Lymphom-Diagnose	Ja, n (%)	37 (86)	0,573	
	Nein, n (%)	202 (88)		
AIDS-Erkrankung	Ja, n (%)	56 (87)	0,797	
	Nein, n (%)	193 (88)		
IPI-Score	0-1 Punkte, n (%)	100 (95)	0,039	Indikator 0,760 0,853
	2-3Punkte, n (%)	104 (84)		
	4-5 Punkte, n (%)	34 (82)		
Ann-Arbor-Stadium	I/II, n (%)	93 (95)	0,005	0,011
	III/IV, n (%)	156 (83)		
Extranodaler Befall	Ja, n (%)	71 (87)	0,936	
	Nein, n (%)	181 (88)		
ECOG-Score	0-1 Punkte, n (%)	159 (89)	0,635	
	2-5 Punkte, n (%)	78 (86)		
LDH erhöht	Ja, n (%)	146 (86)	0,143	
	Nein, n (%)	96 (92)		
Antiretrovirale Therapie	Viruslast unter NWG, n (%)	74 (88)	0,986	
	Keine ART, n (%)	134 (88)		
	Therapieversagen, n (%)	39 (87)		

		Rezidivfreies Fünf- Jahres- Überleben	p-Wert (univariat)	p-Wert (multivariat)
cART während Chemotherapie	Ja, n (%)	234 (89)	0,033	0,026
	Nein, n (%)	9 (67)		
CD20-positiv	Positiv, n (%)	213 (83)	0,888	
	Negativ, n (%)	24 (87)		
Histologie	DLBCL, n (%)	127 (88)	0,064	Indikator 0,072 0,703 0,034
	BL, n (%)	91 (89)		
	PBL, n (%)	29 (89)		
	ARL, nicht klassifiziert, n (%)	7 (57)		
Chemotherapie	CHOP, n (%)	163 (84)	0,013	0,005
	GMALL, n (%)	87 (95)		
Abkürzung: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, LDH = Laktatdehydrogenase, NWG = Nachweisgrenze, cART = antiretrovirale Kombinationstherapien				

Des Weiteren sollte noch der Effekt der verwendeten Chemotherapie untersucht werden. Ein beträchtlicher Teil der Patienten mit kompletter Remission hatte keine vollständige, zeitgerechte und aus mindestens sechs Zyklen bestehende chemotherapeutische Behandlung erhalten. Einige Patienten hatten eine deutliche Zeitverzögerung der Behandlung erfahren, bei anderen Patienten wurden einzelne oder mehrere chemotherapeutische Substanzen reduziert oder ganz weggelassen.

Um zu prüfen, welchen Einfluss eine Reduktion der Dosisintensität oder eine mögliche Verzögerung der Therapie auf das Auftreten der Rezidive hatte, wurde im Folgenden eine weitere Selektion vorgenommen, um eine möglichst homogene Patientenpopulation zu generieren. Der Fokus lag dabei auf Patienten mit entweder DLBCL und BL/BLL, die eine der beiden meist verwendeten Standardtherapien (CHOP- und GMALL-basierte Therapie) erhalten hatten. Patienten mit anderen Therapien wurden ebenso ausgeschlossen, wie Patienten mit anderen Subtypen. Die Verteilung der Patienten ist in der Abbildung 8 dargestellt. Eine CHOP-basierte Therapie hatten insgesamt 121 Patienten mit DLBCL erhalten. Alle 76 Patienten mit BL/BLL hatten eine Therapie nach dem GMALL-Protokoll erhalten.

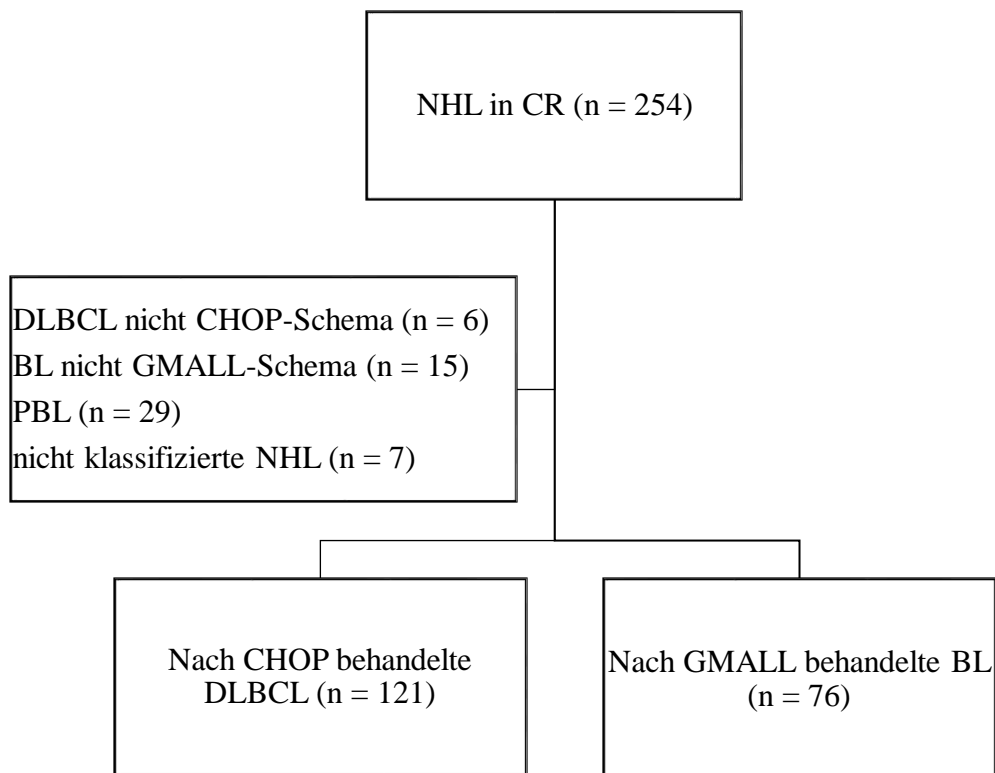


Abbildung 8 Flussgraphik der homogenen Gruppen zur Analyse

Bei vielen Patienten konnte die Therapie also nicht wie geplant, sondern nur „inkomplett“, verabreicht werden. Zeitverzögerungen wurden insgesamt in 32,7 % der Fälle beobachtet, Dosisreduktionen in 13,8 % und eine Reduktion der Zykluszahl in 16,5 %. In Tabelle 4 sind zunächst die Charakteristika der Patienten mit und ohne Zeitverzögerung der Chemotherapie in der univariaten Analyse aufgeführt. Vor allem Patienten mit Knochenmarkbefall und höherem IPI-Score hatten eine Zeitverzögerung der Chemotherapie erfahren, ebenso Patienten, die nach dem GMALL-Protokoll behandelt worden waren. Andere Faktoren wie Alter, Geschlecht, CD4-Zellzahl und vorherige AIDS-definierende Erkrankungen waren nicht häufiger mit einer zeitverzögerten Therapie assoziiert. Unter den CD20-positiven NHL führte die Hinzunahme des monoklonalen Antikörpers Rituximab zu keiner Zeitverzögerung.

Tabelle 4 Charakteristika der Patienten mit und ohne Zeitverzögerung der Therapie

	Zeitverzögert (n = 85)	Zeitgerecht (n = 134)	p-Wert (univariat)
Männliches Geschlecht, n (%)	78 (94)	115 (88)	0,162 _c
Medianes Alter (Jahre)	44	44	0,568 _b
AIDS-Erkrankung, n (%)	22 (27)	25 (19)	0,236 _c
Viruslast unter Nachweisgrenze, n (%)	20 (26)	44 (34)	0,385 _c
Mediane CD4-Zellen/ μ l bei Lymphom-Diagnose	268	238	0,470 _b
CD20-positiv, n (%)	74 (93)	109 (89)	0,623 _c
Knochenmarkbefall, n (%)	24 (31)	18 (14)	0,004_c
Befall zentrales Nervensystem, n (%)	8 (11)	6 (6)	0,260 _c
IPI, n (%)			
0-1 Punkte	25 (30)	61 (49)	
2-3 Punkte	42 (51)	47 (38)	
4-5 Punkte	16 (19)	16 (13)	0,023_a
Chemotherapie, n (%)			
CHOP	36 (43)	102 (79)	
GMALL	47 (57)	28 (22)	<0,001_c
a Pearson's χ^2 , zweiseitig, b Rangsummentest nach Kruskal-Wallis, c Fisher's Exact Test			

In der Tabelle 5 sind die Charakteristika der Patienten mit und ohne Dosisreduktion der Chemotherapie aufgeführt. Patienten mit Dosisreduktion waren etwas älter und hatten einen höheren IPI-Score. Andere untersuchte Faktoren, darunter auch HIV-assoziierte Faktoren wie AIDS und CD4-Zellzahl, waren nicht mit einer Dosisreduktion assoziiert. Auch das intensivere GMALL-Protokoll wurde nicht häufiger dosisreduziert gegeben als das CHOP-Protokoll.

Tabelle 5 Charakteristika der Patienten mit und ohne Dosisreduktion der Chemotherapie

	Dosisreduktion (n = 37)	Keine Dosisreduktion (n = 197)	p-Wert (univariat)
Männliches Geschlecht, n (%)	20 (94)	175 (90)	0,542 _c
Medianes Alter (Jahre)	48	43	<0,001_b
AIDS-Erkrankung, n (%)	11 (31)	39 (20)	0,181 _c
Viruslast unter Nachweisgrenze, n (%)	11 (31)	57 (30)	0,946 _c
Mediane CD4-Zellen/ μ l bei Lymphom-Diagnose	273	248	0,819 _b
CD20-positiv, n (%)	26 (84)	173 (92)	0,189 _c
Knochenmarkbefall, n (%)	6 (19)	36 (19)	1,000 _c
Befall zentrales Nervensystem, n (%)	1 (3)	13 (8)	0,699 _c
IPI, n (%)			
0-1 Punkte	8 (24)	83 (44)	
2-3 Punkte	16 (49)	80 (43)	
4-5 Punkte	9 (27)	24 (13)	0,032_a
Chemotherapie, n (%)			
CHOP	25 (74)	123 (63)	
GMALL	9 (27)	71 (37)	0,253 _c
_a Pearson's χ^2 , zweiseitig, _b Rangsummentest nach Kruskal-Wallis, _c Fisher's Exact Test			

In der Tabelle 6 sind die Charakteristika der Patienten mit und ohne Zyklusreduktion der Chemotherapie aufgeführt. Wie aus der Tabelle ersichtlich wird, war der einzige Faktor, der mit einer Zyklusreduktion assoziiert wurde, das GMALL-Protokoll. Patienten mit diesem Schema hatten deutlich häufiger eine Zyklusreduktion erfahren als Patienten, die mit dem CHOP-Schema behandelt worden waren. Auch hier spielten insbesondere HIV-assoziierte Faktoren wie AIDS und CD4-Zellzahl spielen hier keine Rolle, jedenfalls waren sie nicht häufiger mit einer Zyklusreduktion assoziiert.

Tabelle 6 Charakteristika der Patienten mit und ohne Reduktion von Chemotherapiezyklen

	Reduktion Zyklenzahl (n = 42)	Keine Reduktion Zyklenzahl (n = 204)	p-Wert (univariat)
Männliches Geschlecht, n (%)	36 (86)	188 (92)	0,235 _c
Medianes Alter (Jahre)	40	44	0,549 _b
AIDS-Erkrankung, n (%)	13 (33)	40 (20)	0,099 _c
Viruslast unter Nachweisgrenze, n (%)	11 (28)	59 (30)	0,902 _c
Mediane CD4-Zellen/ μ l bei Lymphom-Diagnose	288	245	0,419 _b
CD20-positiv, n (%)	41 (98)	165 (89)	0,088 _c
Knochenmarkbefall, n (%)	11 (28)	35 (19)	0,190 _c
Befall zentrales Nervensystem, n (%)	3 (8)	12 (7)	0,733 _c
IPI-Score, n (%)			
0-1 Punkte	19 (46)	75 (41)	
2-3 Punkte	14 (34)	86 (46)	
4-5 Punkte	8 (20)	25 (14)	0,339 _a
Chemotherapie, n (%)			
CHOP	17 (42)	140 (71)	
GMALL	24 (59)	58 (29)	0,001_c
_a Pearson's χ^2 , zweiseitig, _b Rangsummentest nach Kruskal-Wallis, _c Fisher's Exact Test			

Im Folgenden werden die oben genannten Faktoren noch einmal analysiert. Unterschieden wird dabei zwischen einer kompletten Therapie (ohne Zeitverzögerung, ohne Dosis- oder Zyklusreduktion) und einer inkompletten Therapie. Eine inkomplette Therapie wurde angenommen, wenn ein oder mehrere Kriterien erfüllt waren: verzögerter Therapiebeginn, Dosisreduktion oder Reduktion der Zyklenzahl. Der Vergleich von Patienten mit kompletter und inkompletter Chemotherapie ist in der Tabelle 7 dargestellt. Patienten mit inkompletter Chemotherapie hatten ein höheres Lebensalter und häufiger eine Chemotherapie nach dem GMALL-Protokoll erhalten.

Tabelle 7 Charakteristika der Patienten mit kompletter Chemotherapie versus inkompletter Therapie (ein oder mehrere Kriterien erfüllt: verzögerter Therapiebeginn, Dosisreduktion oder Reduktion der Zyklenzahl)

	Komplette Therapie (n = 96)	Inkomplette Therapie (n = 118)	p-Wert (univariat)
Männliches Geschlecht, n (%)	83 (88)	106 (91)	0,495 _c
Medianes Alter (Jahre)	42	45	0,042_b
AIDS-Erkrankung, n (%)	15 (16)	30 (26)	0,092 _c
Viruslast unter Nachweisgrenze, n (%)	30 (33)	34 (30)	0,743 _c
Mediane CD4-Zellen/μl bei Lymphom-Diagnose	242	265	0,660 _b
CD20-positiv, n (%)	81 (90)	100 (91)	1,000 _c
Knochenmarkbefall, n (%)	15 (16)	26 (24)	0,220 _c
Befall zentrales Nervensystem, n (%)	6 (8)	8 (8)	1,000 _c
IPI-Score, n (%)			
0-1 Punkte	44 (49)	41 (37)	
2-3 Punkte	50 (44)	50 (44)	
4-5 Punkte	9 (10)	23 (20)	0,066 _a
Chemotherapie, n (%)			
CHOP	76 (82)	59 (51)	
GMALL	17 (18)	57 (49)	<0,001_c
a Pearson's χ^2 , zweiseitig, b Rangsummentest nach Kruskal-Wallis, c Fisher's Exact Test			

In einem letzten Schritt wurden noch einmal sowohl Patienten mit DLBCL, welche mit dem R-CHOP-Regimen behandelt wurden, als auch Patienten mit BL/BLL, die mit einem GMALL-Protokoll behandelt wurden, im Detail auf Risikofaktoren für Rezidive untersucht. Die Gruppe der mit CHOP behandelten DLBCL ist in der Tabelle 8 dargestellt.

In der univariaten Analyse waren ein hoher IPI-Score respektive ein fortgeschrittenes NHL-Stadium mit einem höheren Risiko assoziiert. In der multivariaten Analyse blieb allerdings kein Parameter als signifikanter Risikofaktor in dieser Patientengruppe bestehen. Auch eine Zeitverzögerung oder eine Dosis- und Zyklusreduktion blieben ohne statistisch signifikanten Einfluss auf das Rezidivrisiko.

Tabelle 8 Rezidivfreies Fünf-Jahres-Überleben, DLBCL-Fälle, Behandlung mit CHOP-basierter Therapie (n = 121)

		Rezidivfreies Überleben (%)	p-Wert (univariat)	p-Wert (multivariat)
Geschlecht	Männlich, n = 106	87	0,523	
	Weiblich, n = 15	93		
Alter (Jahre)	>60, n = 15	85	0,803	
	<60, n = 106	88		
Befall zentrales Nervensystem	Ja, n = 3	100	0,587	
	Nein, n = 89	91		
Knochenmarkbefall	Ja, n = 16	74	0,049	0,870
	Nein, n = 96	91		
Bulky Disease	Ja, n = 21	85	0,564	
	Nein, n = 52	89		
Mediane CD4-Zellen/ μ l bei Lymphom-Diagnose <50 x 10 ⁹ /l	Ja, n = 16	88	0,043	0,694
	Nein, n = 97	87		
AIDS-Erkrankung	Ja, n = 28	89	0,813	
	Nein, n = 90	87		
IPI-Score	0-1 Punkte, n = 49	100	0,005	Indikator 0,937 0,937
	2-3 Punkte, n = 53	80		
	4-5 Punkte, n = 9	78		
Ann-Arbor-Stadium	I/II, n = 47	100	0,002	0,936
	III/IV, n = 71	79		
Extranodaler Befall	Ja, n = 28	93	0,422	
	Nein, n = 92	86		
ECOG-Score	0-1, n = 83	90	0,226	
	2-5, n = 28	81		
LDH erhöht	Ja, n = 47	82	0,015	0,333
	Nein, n = 65	98		
Antiretrovirale Therapie	Viruslast unter NWG, n = 32	87	0,375	
	Unveränderte Viruslast, n = 61	85		
	Therapieversagen, n = 24	95		
cART während Chemotherapie	Ja, n = 106	86	0,358	
	Nein, n = 6	100		
CD20-positiv	Positiv, n = 108	88	0,564	
	Negativ, n = 2	100		
Verzögerter Therapiebeginn	Ja, n = 27	88	0,848	
	Nein, n = 77	88		
Dosisreduktion	Ja, n = 16	87	0,969	
	Nein, n = 94	88		

		Rezidivfreies Überleben (%)	p-Wert (univariat)	p-Wert (multivariat)
Reduktion Zyklenzahl	Ja, n = 15	87	0,934	
	Nein, n = 102	88		
Komplette Chemotherapie	Ja, n = 59	85	0,412	
	Nein, n = 43	91		
Abkürzung: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, LDH = Laktatdehydrogenase, NWG = Nachweisgrenze, cART = antiretrovirale Kombinationstherapie				

Als letzte Gruppe wurden noch die Patienten mit einem BL/BLL untersucht, die eine Chemotherapie nach dem GMALL-Protokoll erhalten hatten. Risikofaktoren für ein Rezidiv in der univariaten Analyse waren hier eine vorherige AIDS-definierende Erkrankung oder eine Reduktion der Zykluszahl. Auch eine Viruslast unter der Nachweisgrenze war ein signifikant protektiver Faktor, ebenso wie eine ART während laufender Chemotherapie. Dagegen blieb hier der IPI-Score ohne Einfluss in der univariaten Analyse. Wie aus Tabelle 9 ersichtlich wird, war allerdings in der multivariaten Analyse, wahrscheinlich aufgrund kleiner Fallzahlen, kein Parameter mehr signifikant mit dem Rezidivrisiko assoziiert.

Tabelle 9 Rezidivfreies Fünf-Jahres-Überleben, BL/BLL-Fälle, Behandlung mit GMALL-basierter Therapie (n = 76)

		Rezidivfreies Überleben (%)	p-Wert (univariate)	p-Wert (multivariate)
Geschlecht	Männlich, n = 74	94	0,726	
	Weiblich, n = 2	100		
Alter (Jahre)	>60, n = 5	95	0,121	
	<60, n = 71	80		
Befall zentrales Nervensystem	Ja, n = 7 Nein, n = 67	71 97	0,005	0,895
Knochenmarkbefall	Ja, n = 22	90	0,377	
	Nein, n = 51	96		
Bulky Disease	Ja, n = 13	90	0,365	
	Nein, n = 34	96		

		Rezidivfreies Überleben (%)	p-Wert (univariate)	p-Wert (multivariate)
Mediane CD4-Zellen/ μ l bei Lymphom-Diagnose $<50 \times 10^9/l$	Ja, n = 6 Nein, n = 67	83 95	0,155	
AIDS-Erkrankung	Ja, n = 14 Nein, n = 60	85 98	0,033	0,934
IPI-Score	0-1 Punkte, n = 30 2-3 Punkte, n = 28 4-5 Punkte, n = 13	96 96 91	0,803	
Ann-Arbor-Stadium	I/II, n = 26 III/IV, n = 49	96 93	0,698	
Extranodaler Befall	Ja, n = 26 Nein, n = 48	98 86	0,062	0,924
ECOG-Score	0-1, n = 46 2-5, n = 26	98 92	0,293	
LDH erhöht	Ja, n = 26 Nein, n = 48	92 97	0,276	
Antiretrovirale Therapie	Viruslast unter NWG, n = 25 Unveränderte Viruslast, n = 42 Therapieversagen, n = 8	96 97 75	0,041	Indikator 0,909 0,942
cART während Chemotherapie	Ja, n = 72 Nein, n = 1	97 0	<0,001	0,915
CD20-positiv	Positiv, n = 76 Negativ	94 -	-	
Verzögerter Therapiebeginn	Ja, n = 41 Nein, n = 25	95 96	0,855	
Dosisreduktion	Ja, n = 8 Nein, n = 62	100 95	0,572	
Reduktion Zyklenzahl	Ja, n = 21 Nein, n = 51	84 98	0,046	0,934
Komplette Chemotherapie	Ja, n = 15 Nein, n = 50	100 93	0,330	
Abkürzung: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, LDH = Laktatdehydrogenase, NWG = Nachweisgrenze, cART = antiretrovirale Kombinationstherapien				

3.5 Outcome der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom- und Hodgkin-Lymphom-Rezidiven

Von 385 Patienten mit einer kompletten Remission entwickelten 29 Patienten ein NHL- und zehn ein HL-Rezidiv. Von diesen verstarben während des Beobachtungszeitraums 19/29 Patienten mit NHL (65 %) und 3/10 (30 %) Patienten mit HL. Das Gesamtüberleben lag im Median bei 7,9 Monaten, die Spannweite lag zwischen 0 und 26 Monaten. Sowohl bei NHL und HL war das Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiven deutlich reduziert. In der Abbildung 9 und 10 sind die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Patienten mit NHL und HL aufgeführt.

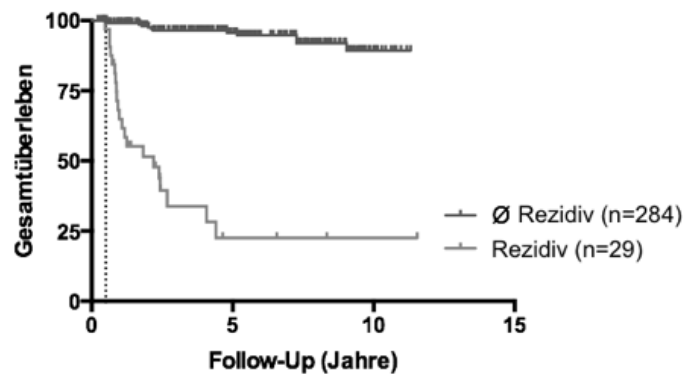


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der NHL ohne ein Rezidiv versus der Non-Hodgkin-Lymphom-Rezidiven

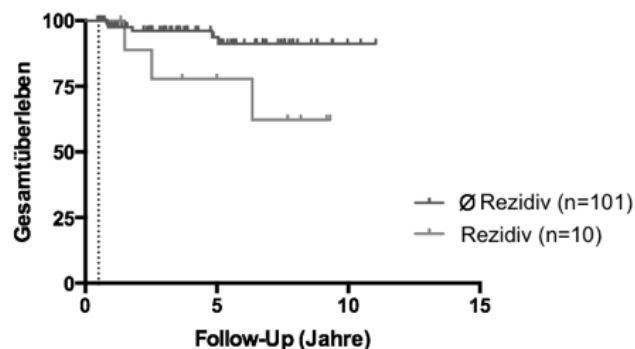


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der HL ohne ein Rezidiv versus der Hodgkin-Lymphom-Rezidiven

In Abbildung 11 wird das Gesamtüberleben von Patienten mit NHL- und HL-Rezidiven direkt miteinander verglichen. Angesichts der niedrigen Fallzahlen zeigten sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede.

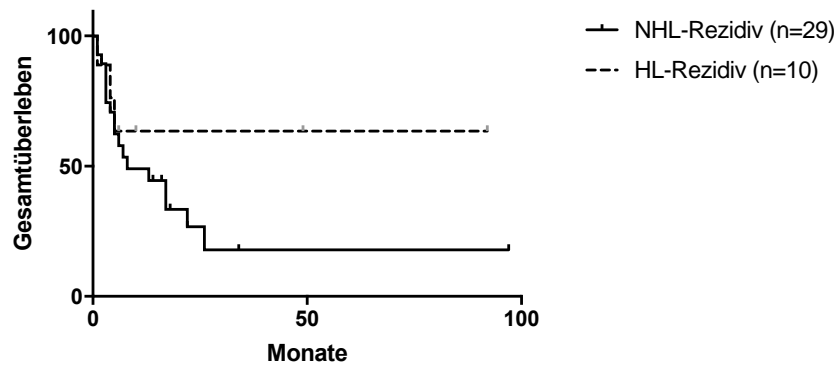


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Patienten mit NHL- und HL-Rezidiven

Unter den NHL-Rezidiven fanden sich 13 DLBCL, neun BL, drei PBL und vier nicht klassifizierte Lymphome. Es verstarben 9/13 Patienten mit DLBCL-Rezidiv, 8/9 mit BL/BLL-Rezidiv, 1/3 mit PBL-Rezidiv und 3/4 Patienten mit einem Rezidiv eines nicht klassifizierbaren Lymphoms.

Verstorbene und beim letzten Follow-up lebende Patienten wurden bei geringen Fallzahlen noch einmal miteinander verglichen. Als einziger Unterschied fand sich eine erfolgte, autologe Stammzelltransplantation (ASCT) bei Patienten mit NHL-Rezidiv ($p = 0,013$). Patienten mit NHL-Rezidive waren mehrheitlich über 50 Jahre alt und hatten keine AIDS-Erkrankung. Weder vor dem Jahr 2008 noch vor dem Jahr 2010 fanden sich kein Unterschied bei Zeitpunkt der Erstdiagnose. Bei HL-Rezidiven war die Fallzahl noch geringer. Hier fanden sich keine Differenzen bezüglich Alter, AIDS-Erkrankung, Jahr der Erstdiagnose oder Durchführung einer Stammzelltransplantation.

Bei der Therapie der 29 NHL-Rezidiven wurde in 14 Fällen eine Chemotherapie verabreicht, in neun Fällen wurde zudem eine Stammzelltransplantation durchgeführt. Es wurden verschiedene Kombinationen aus folgenden Chemotherapie-Schemata gewählt: DHAP, BALL, BEAM, ICE, Gemcitabin und Oxaliplatin. Zwei Patienten erhielten eine palliative Radiatio, ein Patient eine Steroidstoßtherapie, ein weiterer lehnte jede Therapie ab. Ein Patient verstarb vor Therapiebeginn und in zehn Fällen fehlte die Information zur Therapie. Vier Patienten, welche eine Chemotherapie erhielten, lebten beim Follow-up. Sieben

Patienten sind in der Zeit der Untersuchung verstorben. Von den Patienten, welche additiv eine Stammzelltransplantation erhielten, erreichten im Zeitraum unserer Beobachtung drei eine Remission und neun Patienten verstarben. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 12 demonstriert den Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Stammzelltransplantation.

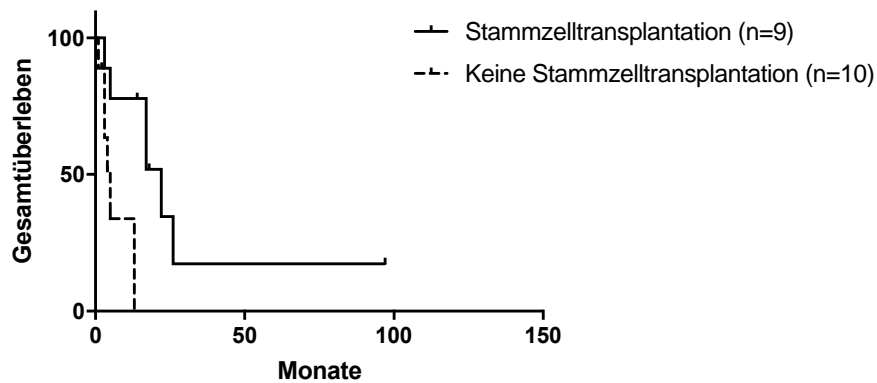


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve für Stammzelltransplantation versus keine Stammzelltransplantation bei Non-Hodgkin-Lymphom-Rezidiven

Die Therapie der Hodgkin-Lymphom-Rezidive erfolgte in zwei Fällen nur mit einer Chemotherapie, bei sechs Patienten erfolgte die Durchführung einer Chemotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation. Ein Patient verstarb vor Therapiebeginn und ein weiterer war Lost-to-Follow-up. Fünf von sechs Patienten mit einer Kombination aus Chemotherapie und einer Stammzelltransplantation erreichten eine Remission, einer verstarb nach vier Monaten. Ein Patient, der ausschließlich eine Chemotherapie mit Gemcitabin erhielt, erreichte eine Remission. Der zweite mit IGEV und DHAP verstarb nach fünf Monaten. In der Auswertung zeigte sich, dass die Therapie mittels einer Stammzelltransplantation sich statistisch signifikant auf das Gesamtüberleben der Rezidive auswirkte (NHL-Rezidive $p = 0,013$, HL-Rezidive $p = 0,026$). Die mediane Überlebenszeit für NHL-Rezidive mit einer Stammzelltransplantation betrug 22 Monate und ohne fünf Monate. Für HL zeigte sich eine mediane Überlebenszeit ohne Stammzelltransplantation von drei Monaten.

4. Diskussion

In das dieser Analyse zugrundeliegende Register wurden bis zum Beobachtungsende Dezember 2015 insgesamt 552 Patienten mit HIV-assoziierten Lymphomen aufgenommen. Von diesen hatten insgesamt 385 eine komplette Remission erreicht, darunter 284 NHL und 101 HL. Diese wurden in der vorliegenden Arbeit näher analysiert.

In der vorliegenden Studie lag die Rezidivrate sowohl bei Patienten mit NHL als auch mit HL bei etwa 10 %. Dies entspricht im Wesentlichen den Daten bei HIV-negativen Patienten. So beschreiben prospektive Studien aus Deutschland eine Inzidenz von 6-10 % bei DLBCL (Pfreundschuh et al. 2006) (Feugier et al. 2005). Eine dänische Studie beschrieb bei HIV-negativen Patienten mit DLBCL nach einer erfolgreichen Therapie eine kumulative Inzidenz von 18 % der insgesamt 1621 Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren (Jakobsen et al. 2017). Eine Schweizer Analyse konnte zeigen, dass sich das Outcome eines DLBCL bei HIV-positiven Patienten nicht von dem der Negativen unterschied. So ergab das progressionsfreie Fünf-Jahres-Überleben der an HIV-Infizierten eine Rate von 60 % in beiden Patientengruppen (Conconi et al. 2018). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie aus Frankreich. Hier lag das Progressionsfreie Zwei-Jahre-Überleben bei 75 % für DLBCL, unabhängig vom HIV-Status (Besson et al. 2017). Ein etwas schlechteres Fünf-Jahres-Gesamtüberleben für 84 HIV-positiv DLBCL gegenüber 81 negativen Fällen (56 versus 74 %) wurde dagegen in einer spanischen Kohorte beobachtet. Allerdings zeigte sich kein Unterschied im erkrankungsfreien Fünf-Jahres-Überleben mit 84 versus 73 % (Baptista et al. 2015).

Bei HIV-negativen Patienten mit HL wurde eine Rezidiv-Inzidenz von ca. 10 % innerhalb der ersten fünf Jahre angegeben (Bröckelmann et al. 2017). Eine skandinavische Studie an 2582 HL-Patienten ohne HIV-Infektion im Zeitraum von 2000 bis 2013 beschrieb ein Fünf-Jahres-Risiko für eine Wiedererkrankung von 13,4 % (Biccler et al. 2019). Eine spanische Studie verglich über zehn Jahre das Gesamtüberleben von insgesamt 69 HL-Patienten mit und ohne HIV-Infektion. Es zeigte sich kein Unterschied im erkrankungsfreien Zehn-Jahres-Überleben (Sorigué et al. 2017). Zusammenfassend kann also konstatiert werden, dass die Rezidivraten bei HIV-Patienten in der vorliegenden Studie in etwa den Erfahrungen bei HIV-negativen Patienten mit Lymphomerkrankungen entsprechen.

Die Daten zur Rezidivrate bei HIV-infizierten Patienten sind spärlich. Insgesamt fanden sich nur wenige Angaben zur Inzidenz der Lymphomrezidive bei HIV-positiven Patienten in der Literaturrecherche. Die meisten Studien unterschieden nicht zwischen jenen, die an einem Rezidiv oder an einem Progress litten und verstarben. In einer großen retrospektiven Auswertung, in der die gepoolten Daten von insgesamt 19 prospektiven Studien untersucht wurden, wurde bei 1546 HIV-positiven Patienten mit einem NHL in 40 % der Fälle ein Progress der Erkrankung beobachtet. Inwiefern Rezidive miteinbezogen wurden, ließen die Autoren offen (Barta et al. 2013). Eine Studie untersuchte die Wirksamkeit von CHOP versus R-CHOP an 150 HIV-Patienten, welche an einem NHL erkrankten. Hier beschrieben die Autoren fünf Rezidive eines DLBCL in einem Untersuchungszeitraum von 1998 bis 2002 (Kaplan et al. 2005). In einer kleineren Patientengruppe in den USA, bestehend aus 65 HIV-positiven Patienten, wurden insgesamt zwei DLBCL-Rezidive in einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren diagnostiziert (Gopal et al. 2012). In einer spanischen Studie zur Sicherheit der CHOP-Therapie erreichten 55/81 DLBCL-Patienten eine komplette Remission, fünf Patienten entwickelten innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv (Ribera et al. 2008).

In einer älteren Studie aus Frankreich entwickelten 11/63 HIV-Patienten mit einem BL/BLL ein Rezidiv in den Jahren 1992 bis 2006. In unseren Untersuchungen sind von den 91 BL/BLL in kompletter Remission neun rezidiert, hiervon sind acht verstorben. Im Vergleich haben wir weniger Rezidive beobachten können, jedoch wurden in der erwähnten Studie nur Lymphome in fortgeschrittenen Stadien untersucht (Galicier et al. 2007). Eine in den USA durchgeführte Untersuchung zu intensiver Chemotherapie erreichte, trotz häufig inkompletter Therapie, ein progressfreies Ein-Jahres-Überleben von 72,2 % (Noy et al. 2015). Eine aus England stammende Studie zu HIV-positiven Patienten mit BL/BLL fand in vier von 91 Fällen Rezidive innerhalb von ein bis sieben Monaten (Alwan et al. 2015). In unserer Kohorte erreichten 29 PBL eine komplette Remission, in drei Fällen traten Rezidive auf. In einer Studie aus Italien entwickelten 4/14 Patienten ein Rezidiv (Cattaneo et al. 2015), allerdings wurden hier auch Patienten aus der prä-HAART-Ära miteingeschlossen.

In einer retrospektiven Analyse von insgesamt 229 HL-Patienten aus Europa, Nord- und Südamerika mit einer HIV-Infektion konnten 83 % eine komplette Remission erreichen. Insgesamt erlitten 38 Patienten ein Rezidiv. Dies entspricht einer Rate von 17 %, wobei sich diese Patienten ausschließlich in fortgeschrittenen Stadien befanden (Castillo et al. 2015).

Zwischen 2008 und 2014 untersuchte eine prospektive, multizentrische Studie in Frankreich 68 HIV-positive Patienten mit HL. Hier erlitten zwei Patienten ein Rezidiv (Besson et al. 2015). Eine Studie aus Großbritannien fand sieben Rezidive bei 93 HIV-Infizierten, welche seit 1997 über einen Zeitraum von dreizehn Jahr beobachtet wurden (Montoto et al. 2012).

Zusammenfassend sind die Rezidivraten in der vorliegenden Kohorte sowohl bei HL als auch NHL mit den aus anderen Ländern veröffentlichten Studien vergleichbar. In der folgenden Tabelle sind die nach der Literaturrecherche ausgewählten Arbeiten zu HIV-assoziierten Lymphomen aufgeführt.

Tabelle 10 Arbeiten zu HIV-assoziierten Lymphomen, wesentliche Ergebnisse

Referenz	N*	Land (Zeitraum), Design	Wesentliche Resultate zu Rezidiven/DFS
<i>Inzidenz NHL-Rezidive</i>			
Alwan et al. 2015	91	Großbritannien (2003-2013), retrospektiv	Intensive Chemo bei BL/BLL machbar, mit Zugabe von Rituximab bessere 2-J-PFS (81 vs. 55%), 4 Rezidive nach 1-7 Monaten
Baptista et al. 2015	81	Spanien (2001-2011), prospektiv	Outcome bei DLBCL etwas schlechter als bei HIV-negativen, 5-J-DFS 73 %, kein Faktor prädiktiv für DFS (inklusive IPI)
Barta et al. 2015	1546	Nordamerika/Europa (1990-2010), gepoolt prospektiv	Verbessertes OS und PFS in der cART-Ära, vor allem für DLBCL, weniger für BL/BLL
Barta et al. 2013	1546	Nordamerika/ Europa (1990-2010), retrospektiv	Rituximab erhöht die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission, NHL-Progress und -Rezidiv in 40 % der Fälle
Besson et al. 2017	52	Frankreich (2008-2015), Kohorte	Outcome bei DLBCL vergleichbar mit HIV-negativen, 2-J-PFS 75 %
Bower et al. 2009	25106	Großbritannien (1996-2006), retrospektiv	Starke Korrelation zwischen der jüngsten CD4-Zellzahl und dem Auftreten einer NHL, 49 % der Fälle bei CD4-Zellzahlen > 200 / μ l aber < 350 / μ l

Referenz	N*	Land (Zeitraum), Design	Wesentliche Resultate zu Rezidiven/DFS
Cattaneo et al. 2015	17	Italien (1985-2013), retrospektiv	Komplette Remission unerwartet hoch mit 93,3 %, 4 Rezidive von insgesamt 14 PBL
Conconi et al. 2018	58	Schweiz (2004-2011), Kohorte	Outcome bei DLBCL vergleichbar mit HIV-negativen, 5-J-PFS 60 %, ARL-IPI Score prädiktiv für PFS
Coutinho et al. 2014	97	Großbritannien (2003-2011), retrospektiv	Outcome bei DLBCL besser als bei HIV-negativen, 5-J-DFS 94 vs. 77%, nur 4 Rezidive (6%) - protektiver Effekt der Immunaktivierung?
Galicier et al. 2007	63	Frankreich (1992 - 2006) prospektiv	11 Rezidive bei 44 Patientin mit einem BL/BLL in kompletter Remission, schlechteres Gesamtüberleben bei ECOG > 2 oder CD4-Zellzahl < 200 / μ l
Gopal et al. 2012	65	USA (2000 - 2010), prospektiv	Von 53 Patienten, ZNS-Lymphome ausgeschlossen, 2 DLBCL-Rezidive, Outcome bei DLBCL etwas schlechter als bei HIV-negativen, 2-J-DFS 57 %
Kaplan et al. 2005	150	USA (1998-2002), prospektiv	Fünf NHL-Rezidive in der Kohorte, Rituximab kann bei einer CD4-Zellzahl < 50 / μ l die Mortalität erhöhen.
Noy et al. 2015	34	USA (2007-2010), prospektiv	Intensive Chemotherapie bei BL/BLL machbar, oft inkomplett (32 %), 1-J-PFS 72,2 %
Ribera et al. 2008	81	Spanien (2001-2006), prospektiv	R-CHOP erhöht Gesamtüberleben, wenn HAART effektiv, 55 DLBCL Patienten erreichten eine komplette Remission, hiervon 5 Rezidive
Sparano et al. 2010	106	USA (2002-2006), prospektiv	Rituximab mit EPOCH ist effektiv bei HIV-Positiven NHL, CR 73 %
Wyen et al. 2012	163	Deutschland (2005-2008), Kohorte	Rituximab assoziiert mit besserem OS und PFS, 2-J-PFS 71 %

Referenz	N*	Land (Zeitraum), Design	Wesentliche Resultate zu Rezidiven/DFS
Xicoy et al. 2014	81	Deutschland/Spanien (2005-2010), Kohorte	4-J-PFS 72%, Intensive Chemotherapie bei BL/BLL machbar, schlechtes Outcome bei KM-beteiligung und CD4-Zellzahl < 200 / μ l

<i>Inzidenz HL-Rezidive</i>			
Besson et al. 2015	159	Frankreich (2008-2014), prospektiv	2 Rezidive von insgesamt 68 Patienten, nach 8 und 12 Monaten
Castillo et al. 2015	229	Europa/Nord/Süd-Amerika (bis 2010), retrospektiv	Nur HL-Stadien III & IV, 5-J-PFS 69%, niedrige CD4-Zellen ein Risikofaktor für PFS, insgesamt 38 Rezidive (17 %)
Hentrich et al. 2012	108	Deutschland (2004-2010), prospektiv	2-J.PFS 91,7 % mit ABVD- und BEACOPP, Outcome mit HIV-Negativen vergleichbar
Montoto et al. 2012	93	Großbritannien (1997-2010), retrospektiv	Outcome vergleichbar mit HIV-Negativen, 5-J-OS 74 %, 7 Rezidive
Sorigué et al. 2017	21	Spanien (1995-2013), Kohorte	Outcome vergleichbar mit HIV-Negativen, 10-J-DFS 75 %, kein Faktor prädiktiv für DFS
*Zahl der HIV-positiven Fälle. Abkürzungen: ARL-IPI Score = auf AIDS-related Lymphoma modifizierter IPI-Score, ASCT = Autologe Stammzelltransplantation, DFS = Disease-free Survival, OS = Overall Survival, PFS = Progression-free Survival			

In der vorliegenden Studie traten NHL-Rezidive überwiegend im ersten Jahr nach einer Diagnose auf. Ähnliches beobachtete eine britische Studie. Hier erlitten DLBCL mit kompletter Remission im Median nach 14 Monaten ein Rezidiv (Coutinho et al. 2014). Auch Daten der prospektiven Studie von Maurer zu nicht HIV-Infizierten aus den USA unterstützen unsere Resultate. In dieser Studie aus den Jahren von 2002 - 2009 konnte gezeigt werden, dass HIV-negative Patienten, welche im ersten Jahr nach einer erfolgreichen Therapie kein Rezidiv des DLBCL entwickelt hatten, auch in den darauffolgenden Jahren ein geringes Risiko aufwiesen (Maurer et al. 2014). Bei BL/BLL im Stadium IV nach St. Jude wurde das

Auftreten im Median nach sieben Monaten. Bei einer Spannweite von drei bis 44 Monaten beschrieben (Galicier et al. 2007). Eine aus den USA stammende Studie beschreibt das Auftreten von zwei sehr späten Rezidiven bei HIV-positiven Patienten, und zwar nach 5,6 und 8,8 Jahre. Die Autoren ließen offen, ob es sich hier um NHL- oder HL-Rezidive handelte (Gopal et al. 2012). In unserer Kohorte betrug die mediane Zeit für das Auftreten eines HL-Rezidivs 30 Monate. Im Gegensatz hierzu beschreibt Montoto nur einen Zeitraum von im Median fünf Monaten, bei einer Spannweite von einem bis zu 106 Monaten (Montoto et al. 2012). Eine bereits oben erwähnte Studie beschrieb das Auftreten von zwei HL-Rezidiven bei HIV-Infizierten nach acht und zwölf Monaten (Besson et al. 2015). Die in den oben genannten Studien zum Teil beschriebenen Spätrezidive können in der vorliegenden Studie angesichts des kurzen Follow-up noch nicht bestätigt werden.

Als wesentliche Limitierung der vorliegenden Arbeit ist an dieser Stelle anzumerken, dass das unkontrollierte Design kein standardisiertes Staging erlaubte. Zwar wurde eine komplette Remission nur dann angenommen, wenn diese in einem Arztbrief dokumentiert war, dennoch könnte die fehlende Standardisierung zur Folge gehabt haben, dass zumindest ein Teil der frühen Rezidive gar keine solchen waren, sondern dass es sich vielmehr um - nach partieller Remission - progrediente Erkrankungen gehandelt hat.

Für die Analyse möglicher Risikofaktoren untersuchten wir detailliert die Charakteristika und Therapien von 254 Patienten mit kompletter Remission eines B-Zell-Lymphoms. Zusammenfassend waren vor allem NHL-assoziierte Faktoren mit einem erhöhten Rezidiv-Risiko assoziiert, nämlich eine nicht klassifizierbare Histologie und ein fortgeschrittenes Stadium. Ein erhöhtes Risiko fand sich vor allem für eine nicht klassifizierte oder klassifizierbare Histologie des NHL. Diese Beobachtungen unterstreichen, dass bei diesen Lymphomen die verwendeten Chemotherapien nicht ausreichten, auch wenn in der Erstlinien-Therapie eine komplette Remission erreicht wurde.

Als einziger HIV-assoziiertes Faktor blieb eine fehlende antiretrovirale Therapie während der Chemotherapie als Rezidiv-Risikofaktor übrig. Dies verdeutlicht, dass gerade vor dem Hintergrund verbesserter moderner antiretroviraler Therapien die gleichzeitige Gabe während der Chemotherapie zu empfehlen ist. Ergebnisse zahlreicher retrospektiver Studien legen nahe, dass sich vor allem durch eine antiretrovirale Therapie und eine supprimierte Viruslast die Prognose positiv auf Patienten mit HIV-assoziierten Lymphomen auswirkt (Powles T et

al. 2002) (Hoffmann et al. 2003) (Stebbing et al. 2004) (Lim et al. 2005). So konnte eine weitere Arbeit darstellen, dass bei Patienten mit einem Standardrisiko beziehungsweise mit CD4-Zellzahlen von im Durchschnitt 223 / μ l und einem alters-adaptierten IPI-Score von ≥ 2 eine komplette Remission in 79 % der Fälle erreicht werden konnte. Die Autoren empfehlen als Erstlinientherapie die Kombination der Chemotherapie mit einer HAART (Weiss et al. 2006). Für einen protektiven Effekt spricht auch der deutliche Rückgang von NHL-Erkrankungen bei HIV-Patienten, welche in den letzten Jahren durch die Einführung antiretroviraler Therapien beobachtet wurde (COHERE et al. 2009) (Gopal et al. 2013) (Carroll et al. 2015).

Ältere antiretrovirale Therapien bargen ein nicht unerhebliches Risiko für Interaktionen und kumulative Toxizitäten, insbesondere bei Therapien mit geboosterten Proteaseinhibitoren (Cingolani et al. 2010) (Ezzat et al. 2012) (Focà et al. 2018). Mit zunehmender Auswahl antiretroviraler Therapien und verbesserten Möglichkeiten dürften diese Risiken jedoch eine immer geringere Rolle spielen.

Als wesentliche Limitation der vorliegenden Studie ist in diesem Zusammenhang zu beachten, dass in der vorliegenden Arbeit nicht geprüft wurde, ob die antiretrovirale Therapie im weiteren Verlauf kontinuierlich und virologisch erfolgreich fortgeführt wurde. Gerade antiretrovirale Therapieunterbrechungen könnten einen Einfluss auf die Rezidivrate gehabt haben. In einer großen randomisierten Strategie-Studie zu Therapiepausen wurden bei wiederholten Unterbrechungen vermehrt Lymphom-Erkrankungen beobachtet (Silverberg et al. 2007). Darüber hinaus ist die kumulative Viruslast ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines Lymphoms. In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass mit akkumulierender Viruslast das Risiko an einem Lymphom zu erkranken erhöht war, unabhängig von der letzten CD4-Zellzahl (Zoufaly et al. 2009). Obwohl in dieser Studie nicht explizit Rezidive untersucht wurden, muss vermutet werden, dass eine insuffiziente antiretrovirale Therapie beziehungsweise eine Plasmavirämie auch für Rezidiverkrankungen einen wesentlichen Risikofaktor darstellt.

In der vorliegenden Arbeit sahen wir einen gewissen Effekt des IPI-Scores auf das Rezidivrisiko, der allerdings in der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant war. In dieser blieb gleichwohl ein fortgeschrittenes Stadium mit einem erhöhten Risiko assoziiert. In einer Studie aus Dänemark an 1621 Patienten mit DLBCL ohne eine HIV-Erkrankung waren

ein erhöhter IPI-Score ebenso wie ein Alter von über 60 Jahren Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs (Jakobsen et al. 2017).

Bei der Analyse der verwendeten Chemotherapien wurde deutlich, dass ein beachtlicher Teil der Patienten die Chemotherapien nicht wie geplant erhalten hatte. Insgesamt wurde die Therapie in 32,7 % mit Zeitverzögerung, in 13,8 % mit Dosisreduktion und in 16,5 % mit einer Reduktion der Zykluszahl verabreicht. Vor allem beim GMALL-Protokoll wurden Verzögerungen und Dosisreduktionen beobachtet. Das R-CHOP-basierte Schema konnte mit signifikant weniger Dosisreduktion oder Therapieverzögerungen durchgeführt werden.

Andererseits war bei BL/BLL das R-CHOP-Schema mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert, was verdeutlicht, dass ein BL bevorzugt mit einem GMALL-Schema behandelt werden sollte. Untermuert werden unsere Erkenntnisse durch einer systematisch Übersicht von 2013 von Barta, in welcher das BL erfolgreicher auf aggressive Chemotherapie als auf CHOP-Schemata ansprachen (Barta et al. 2013).

Interessanterweise schienen sich in der vorliegenden Arbeit sowohl Therapieverzögerungen als auch Dosisreduktionen nicht wesentlich auf das Rezidivrisiko auszuwirken. Diese Daten entsprechen nicht denen der HIV-Negativen und sollten weiterhin untersucht werden (Bosly et al. 2008). Denkbar ist, dass gerade bei ART-naiven Patienten der Beginn einer antiretroviralen Therapie und die damit verbundene Immunrekonstitution einen zusätzlichen protektiven Effekt haben könnten. Die Immunrekonstitution könnte somit das durch die Dosisreduktion und Zeitverzögerung erhöhte Rezidivrisiko kompensieren. In einer retrospektiven Arbeit aus Großbritannien hatten 91 Patienten mit DLBCL ein deutlich besseres Disease-Free-Survival als 208 HIV-negative Patienten (nach fünf Jahren lagen die Raten bei 94 versus 77 %). Es wurden nur vier Rezidive (6 %) beobachtet. Angesichts der sehr guten Verläufe bei HIV-Patienten spekulieren die Autoren, ob es neben der Immunrekonstitution noch einen protektiven Effekt der HIV-assoziierten Immunaktivierung geben könnte (Coutinho et al. 2014).

Um homogene Patientenpopulationen zu generieren, wurden 121 Patienten mit einem DLBCL und 76 Patienten mit einem BL/BLL noch weiterführend analysiert. Hier wurden das R-CHOP-Schema bei DLBCL sowie das GMALL-Schema bei BL miteinander verglichen. Verschiedene Dosisreduktionen des R-CHOP- oder des GMALL-Protokolls wurden untersucht und es konnte sich kein statistisch signifikanter Risikofaktor herausstellen. Bei

DLBCL, welche mit einem R-CHOP-Protokoll behandelt wurden, zeigten sich folgende Faktoren zusammen als statistisch signifikant: hoher IPI-Score, hohes Ann-Arbor-Stadium und Knochenmarksbeteiligung. Keiner dieser Parameter konnte als alleinstehender Risikofaktor gewertet werden, wie sich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse herausstellte. Ebenso bei den BL, welche mit einem GMALL-Schema behandelt wurden. Hier erwiesen sich die Faktoren AIDS, hohe Viruslast trotz cART, cART während der Chemotherapie und ZNS-Beteiligung zusammen als statistisch signifikant. Barta beschreibt in seiner großen Studie von 2015, dass auch in seinen Untersuchungen Alter und Geschlecht keinen Einfluss auf das Outcome eines NHL haben. Einflussreich könnte die Erhöhung des IPI-Scores sein, jedoch wurde hier nur das Erreichen der kompletten Remission gewertet. Anders als in unserer Studie zeigt sich das Durchführen einer ART in BL weniger erfolgreich als bei DLBCL zum Erreichen einer kompletten Remission.

In unserer Kohorte waren 24 der 254 Fälle (9,5 %) CD20-negativ, insgesamt 86,2 % der CD20-positiven Lymphome haben Rituximab erhalten. Die Anzahl der CD20-negativen Patienten war somit gering, ein protektiver Effekt auf die Entstehung eines Rezidivs ließ sich damit für Rituximab nicht nachweisen. In einer prospektiven Studie war bei HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko für schwere infektiöse Komplikationen gesehen worden, was zunächst Zweifel an der Durchführbarkeit von Rituximab vor allem bei stark immunkompromittierten Patienten geweckt hatte (Kaplan et al. 2005). Zahlreiche Studien und auch eigene Voruntersuchungen haben allerdings inzwischen belegt, dass letztlich doch die Vorteile überwiegen (Sparano et al. 2010) (Wyen et al. 2012). In einer Metaanalyse sämtlicher prospektiver Studien konnte belegt werden, dass Patienten, welche Rituximab bekamen, eine höhere Rate an kompletter Remission erreichten, vorausgesetzt die CD4-Zellzahl war über 50 / μ l (Barta et al. 2013). Die Zusammenschau unserer Ergebnisse wirft die Frage auf, ob bei HIV-Patienten mit niedrigen CD4-Zellzahlen und einem hohen IPI-Score Rituximab Vorteile oder eher Nachteile mit sich bringt (Kaplan et al. 2005).

In der vorliegenden Kohorte hatten Patienten mit einer Rezidivkrankung insgesamt eine schlechte Prognose. Bei den NHL-Rezidiven lag die mediane Überlebensdauer bei nur 7,9 Monaten. Insgesamt waren 19/29 (66 %) verstorben. Wir sahen keine Veränderung über die Zeit. Auch bei HIV-negativen Patienten mit NHL-Rezidiven ist die Prognose schlecht (Maurer et al. 2014) (Jakobsen et al. 2017). In der vorliegenden Kohorte war die Fallzahl der Patienten mit HL-Rezidiven allerdings gering. Insgesamt 3/10 Patienten waren verstorben. In

einer Studie an HIV-negativen Patienten mit HL-Rezidiven, welche bereits eine ASCT erhalten hatten, waren 53 von 126 Patienten nach einer medianen Beobachtungsdauer von 32 Monaten noch am Leben. Hiervon erhielten 70 % eine Chemotherapie, 11 % Bestrahlung und 19 % eine zweite ASCT. Ein Faktor, welcher einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte war das Zeitintervall zwischen Transplantation und Rezidivkrankung. Diesen Faktor haben wir in unseren Analysen nicht in Betracht gezogen (Kaloyannidis et al. 2012).

Vor Einführung der HAART betrug das mediane Überleben bei Rezidiven weniger als sechs Monate unter einer konventionellen Salvage-Therapie. Es hat sich gezeigt, dass mithilfe der HAART weitere Therapieoptionen genutzt werden können (Re et al. 2003) (Díez-Martín et al. 2009). Die Möglichkeiten reichen heute von verschiedenen Salvage-Protokollen bis hin zu Stammzelltransplantationen an spezialisierten Zentren. Trotzdem besteht bisher keine allgemeine Therapieempfehlung für Patienten, bei denen die primäre Behandlung der Lymphome nicht ausreichend war.

In einer kleinen US-amerikanischen Studie an 26 Patienten war das ESHAP-Protokoll effektiver als das DHAP-Protokoll. Mit ESHAP erreichten 31 % eine komplette Remission, das mediane Überleben betrug 7,1 Monate. Unter DHAP erreichte dagegen nur ein einziger Patient eine partielle Remission, das Überleben lag bei drei Monaten (Bi et al. 2001). In unserer Arbeit erhielt kein Patient das ESHAP, jedoch bekamen sechs Patienten das DHAP. Von diesen 6 Patienten erreichten 2 eine komplette Remission. Hierbei handelte es sich um zwei junge Männer im Alter von 33 und 39 Jahren mit einem NHL-Stadium IV sowie mit CD4-Zellzahlen von 110 und 273 / μ l. Bei Diagnose des Rezidivs lag bei beiden Patienten die Viruslast unter der Nachweisgrenze.

Eine weitere Therapieoption bietet das GDP-Schema, einer Kombination aus Gemcitabine, Dexamethason und Cisplatin. Dieses wurde in einer kleinen prospektiven Studie an NHL-Rezidiven bei HIV-positiven Patienten mit therapierefraktärem oder rezidiviertem HIV-assoziierten Lymphom untersucht. Dabei konnte eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 70,8 % erreicht werden, die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 40,6 Monate (Zhong et al. 2012).

Seit der Publikation der PARMA-Studie (Philip et al. 1995) gilt eine autologe, hämatopoetische Stammzelltransplantation und Hochdosistherapie (HDT) als Standardtherapie bei jüngeren Rezidiv-Patienten ohne HIV-Infektion. Verschiedene Untersuchungen konnten aufzeigen, dass sich der Langzeiterfolg bei HIV-positiven Patienten

sich nicht von dem der HIV-negativen Patienten unterscheidet (Simonelli et al. 2010) (Krishnan et al. 2010) (Alvarnas et al. 2016). In einer Studie konnte eine Mortalität von 11 % (95 % Konfidenzintervall 4 - 28 %) bei HIV-positiven und 4 % (1 - 25 %) bei HIV-negativen Patienten ($p = 0,18$) nachgewiesen werden. Allogene Stammzelltransplantationen waren in Einzelfällen auch möglich (Oka et al. 2010) (Gupta et al. 2009) (Bryant et al. 2008). In der vorliegenden Arbeit erhielten insgesamt 15 Patienten eine Stammzelltransplantation, 13 Patienten eine autologe und zwei Patienten eine allogene Transplantation. Das Überleben der Patienten mit NHL- und HL-Rezidiven war zwar signifikant besser bei Durchführung einer Stammzelltransplantation, allerdings war auch zu beachten, dass das retrospektive Design für eine Verzerrung sorgen dürfte. Patienten ohne Transplantation waren wahrscheinlich in einem schlechteren Allgemeinzustand als die Patienten, die eine Transplantation erhalten konnten.

Tabelle 11 Arbeiten zu HIV-assoziierten Lymphomen, wesentliche Ergebnisse

Referenz	N*	Land (Zeitraum), Design	Wesentliche Resultate zu Therapien
<i>Rezidiv-Therapie</i>			
Alvarnas et al. 2016	43	USA (2010-2013), prospektiv	Outcome mit ASCT bei refraktären/ rezidierten ARL vergleichbar mit HIV-negativen Patienten, 2J-PFS 80 %
Bi et al. 2001	26	USA (1990-1999), prospektiv	Outcome mit ESHAP im Vergleich zum DHAP besser, CR 31 vs. 0 %
Díez-Martín et al. 2009	53	Europa (1999-2008), retrospektiv	ASCT, OS und PFS für HIV-Positive mit HL und NHL vergleichbar mit HIV-Negativen
Gupta et al. 2009	50	Kanada (1987-2003), retrospektiv	Allogene Stammzelltransplantation, 2-J-OS 30 %
Krishnan et al. 2010	27	USA (1998-2007), retrospektiv	ASCT, 2-J-DFS für HIV-Positive NHL 76 %, HIV-Infektion hat keinen Einfluss auf das Outcome
Re et al. 2003	50	Italien (2000-2007), prospektiv	ASCT, HL- und NHL-Rezidive 44 Monate PFS 75,9 %
Zhong et al. 2012	48	China (20006-2010), retrospektiv	GDP-Therapie, 2-J-OS 70,8 %, durchschnittliche Überlebenszeit 40,6 Monate
*Zahl der HIV-positiven Fälle. Abkürzungen: ARL-IPI Score = auf AIDS-related Lymphoma modifizierter IPI-Score, ASCT = Autologe Stammzelltransplantation, DFS = Disease-free Survival, KM = Knochenmark, OS = Overall Survival, PFS= Progression-free Survival			

5. Limitierung

Die vorliegende Studie weist einige Limitierungen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden müssen, die Studie ist unkontrolliert - die Patienten wurden nicht mit einheitlichen Therapieschemata behandelt - es erfolgte kein standardisiertes Staging der Patienten zu festgelegten Zeitpunkten. Zwar wurden nur diejenigen Rezidive als solche auch gewertet, bei denen eindeutig eine komplette Remission dokumentiert worden war, dennoch blieben Unsicherheiten, da die komplette Remission nicht standardisiert evaluiert wurde. Gerade bei den früh auftretenden Rezidiven unter den NHL-Fällen ist denkbar, dass es sich nicht eindeutig um eine Rezidiv-Erkrankung handelt.

Bei vielen Patienten waren die Daten zur Therapie zum Teil unvollständig, die Anzahl der Patienten mit Rezidiv-Erkrankung außerdem mit 39 Fällen relativ gering. Bedingt durch das unkontrollierte Design kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der beobachteten Risikofaktoren durch Confounding mit dem Outcome assoziiert war. Es ist denkbar, dass Patienten, welche eine erniedrigte CD4-Zellzahl und/oder einen schlechteren Allgemeinzustand haben, keine komplette Therapie erhalten. Somit beeinflusst die CD4-Zahl die Therapie und beide können nicht als alleinstehende Risikofaktoren gewertet werden.

Hinsichtlich der histologischen Analyse des Lymphom-Subtyps erfolgte keine zentrale Begutachtung.

Eine weitere wesentliche Limitierung der vorliegenden Studie ist auch das Fehlen genauer Daten zur antiretroviralen Therapie und ihrem Erfolg nach einer Lymphom-Erstdiagnose. Gerade die HIV-Virämie hat sich als wichtiger Risikofaktor für die Lymphom-Entwicklung herausgestellt (Zoufaly et al. 2009). Es ist daher denkbar, dass die frühen Rezidive der NHL auf eine nicht komplette Remission bei hoher Virämie zurückzuführen sind. Auch die Adhärenz der Patienten wurde nicht erfasst.

6. Zusammenfassung

In dieser Studie werden Non-Hodgkin-Lymphom- und Hodgkin-Lymphom-Rezidive bei HIV-infizierten Patienten analysiert. Hierfür wurden insgesamt 552 Patienten der deutschen Kohorte von 2005 bis 2015 beobachtet. In dieser Zeit entwickelten sich bei 385 Patienten mit kompletter Remission insgesamt 29 NHL- und zehn HL-Rezidive. Die NHL-Lymphom-Rezidive wurden meist innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose beobachtet, die HL-Rezidive dagegen deutlich später. Insgesamt lag die Rezidivrate bei etwa 10 % und war damit nicht höher als bei HIV-negativen Patienten mit Lymphomen.

Risikofaktoren für ein NHL-Rezidiv waren vor allem NHL-assoziierte Faktoren, nämlich eine nicht klassifizierbare Histologie und ein fortgeschrittenes Stadium. Bei BL/BLL war das CHOP-Schema mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Trotz aller Limitierung unterstreichen unsere Beobachtungen, dass bei Lymphom-Erkrankungen die verwendeten Chemotherapien nicht ausreichten, auch wenn in der Erstlinien-Therapie eine komplette Remission erreicht wurde. Eine Therapiereduktion oder -verzögerung war dagegen insgesamt von geringem Einfluss auf die Rezidiv-Häufigkeit. Möglicherweise wurde dies durch die mittels ART erreichte Immunrekonstitution kompensiert.

Die Prognose von HIV-assoziierten Patienten mit NHL- und HL-Rezidiven war in der vorliegenden Studie insgesamt schlecht. Neue und innovative Therapien, darunter auch autologe Stammzelltransplantationen, sollten dringend in prospektiven, kontrollierten Studien evaluiert werden. Allerdings ist die Machbarkeit solcher Studien angesichts der insgesamt niedrigen Fallzahlen fraglich.

Literaturverzeichnis

Aidsmap: Grundwissen CD4-Zellzahl und Viruslast 2010. [Zugriff: 10.01.2019], URL: http://www.aidsmap.com/v634436470425970000/file/1004236/01_CD4_viral_load_GER_v3_pdf.pdf.

Alwan F1, He A, Montoto S, Kassam S, Mee M, Burns F, Edwards S, Wilson A, Tenant-Flowers M, Marcus R, Ardesna KM, Bower M und Cwynarski K. Adding rituximab to CODOX-M/IVAC chemotherapy in the treatment of HIV-associated Burkitt lymphoma is safe when used with concurrent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2015, 29(8):903-10.

Baptista MJ, Garcia O, Morgades M, Gonzalez-Barca E, Miralles P, Lopez-Guillermo A, Abella E, Moreno M, Sancho JM, Feliu E, Ribera JM, Navarro JT. HIV-infection impact on clinical-biological features and outcome of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the combination antiretroviral therapy era. *AIDS* 2015, 29(7):811-8

Barta SK, Samuel MS, Xue X, Wang D, Lee JY, Mounier N, Ribera JM, Spina M, Tirelli U, Weiss R, Galicier L, Boue F, Little RF, Dunleavy K, Wilson WH, Wyen C, Remick SC, Kaplan LD, Ratner L, Noy A und Sparano JA. Changes in the influence of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology* 2015, 26(5):958-66.

Barta SK, Xue X, Wang D, Lee JY, Kaplan LD, Ribera JM, Oriol A, Spina M, Tirelli U, Boue F, Wilson WH, Wyen C, Dunleavy K, Noy A und Sparano JA. A new prognostic score for AIDS-related lymphomas in the rituximab-era. *Haematologica* 2014, 99(11):1731-7.

Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, Kaplan LD, Ribera JM, Spina M, Tirelli U, Weiss R, Galicier L, Boue F, Wilson WH, Wyen C, Oriol A, Navarro JT, Dunleavy K, Little RF, Ratner L, Garcia O, Morgades M, Remick SC, Noy A und Sparano JA. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood* 2013, 122(19):3251-62.

Bayraktar U, Ramos J, Petrich A, Gupta N, Lensing S, Moore P, Reid E, Aboulafia D, Ratner L, Mitsuyasu R, Cooley T, Henry D, Barr P und Noy A. Outcome of Patients with Relapsed/Refractory AIDS-Related Lymphoma Diagnosed 1999–2008 and Treated with

Curative Intent in the AIDS Malignancy Consortium. *Leukemia & Lymphoma* 2012, 53(12): 2383–2389.

Berretta M, Caraglia M, Martellotta F, Zappavigna S, Lombardi A, Fierro C, Atripaldi L, Muto T, Valente D, De Paoli P, Tirelli U und Di Francia R. Drug-Drug Interactions Based on Pharmacogenetic Profile between Highly Active Antiretroviral Therapy and Antiblastic Chemotherapy in Cancer Patients with HIV Infection. *Frontiers in Pharmacology* 2016, 7:71.

Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Châtelet FP, Katlama C, Charlotte F, Dupont B, Brousse N, Huerre M, Mikol J, Camparo P, Mokhtari K, Tulliez M, Salmon-Céron D, Boué F, Costagliola D und Raphaël M. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001, 98(8):2339-44.

Besson C, Lancar R, Prevot S, Algarte-Genin M, Delobel P, Bonnet F, Meyohas MC, Partisani M, Oberic L, Gabarre J, Goujard C, Boue F, Coppo P, Costello R, Hendel-Chavez H, Mekerri N, Dos Santos G, Recher C, Delarue R, Casasnovas RO, Taoufik Y; Mounier N, Costagliola D und ANRS-CO16 LYMPHOVIR Cohort. Outcomes for HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma in the modern combined antiretroviral therapy era. *AIDS* 2017, 31(18):2493-2501.

Besson C, Lancar R, Prevot S, Brice P, Meyohas MC, Marchou B, Gabarre J, Bonnet F, Goujard C, Lambotte O, Boué F, Mounier N, Partisani M, Raffi F, Costello R, Hendel-Chavez H, Algarte-Genin M, Trabelsi S, Marchand L und Raphael M. High Risk Features Contrast With Favorable Outcomes in HIV-associated Hodgkin Lymphoma in the Modern cART Era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort. *Clinical Infectious Diseases* 2015, 61(9):1469-75.

Bi J, Espina BM, Tulpule A, Boswell W und Levine AM. High-dose cytosine-arabinside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Acquired Immune Deficiency Syndrom* 2001, 28(5):416-21.

Bicler JL, Glimelius I, Eloranta S, Smeland KB, Brown PN, Jakobsen LH, Frederiksen H, Jerkeman M, Fosså A, Andersson TML, Holte H, Bøgsted M, El-Galaly TC und Smedby KE. Relapse Risk and Loss of Lifetime After Modern Combined Modality

Treatment of Young Patients With Hodgkin Lymphoma: A Nordic Lymphoma Epidemiology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 2019, JCO1801652.

Bosly A, Bron D, Van Hoof A, De Bock R, Berneman Z, Ferrant A, Kaufman L, Dauwe M und Verhoef G. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Annals of Hematology* 2008, 87(4):277-83.

Bower M, Fisher M, Hill T, Reeves I, Walsh J, Orkin C, Phillips AN, Bansi L, Gilson R, Easterbrook P, Johnson M, Gazzard B, Leen C, Pillay D, Schwenk A, Anderson J, Porter K, Gompels M, Sabin CA, Committee und CHIC Steering UK. CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with HIV in the UK. *Haematologica* 2009, 94(6):875-80.

Bröckelmann PJ, Goergen H, Kohnhorst C, von Tresckow B, Moccia A, Markova J, Meissner J, Kerckhoff A, Ludwig WD, Fuchs M, Borchmann P und Engert A. Late Relapse of Classical Hodgkin Lymphoma: An Analysis of the German Hodgkin Study Group HD7 to HD12 Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2017, 35(13):1444-1450.

Brunnberg U, Hentrich M, Hoffmann C, Wolf T und Hübel K. HIV-Associated Malignant Lymphoma. *Oncology Research and Treatment* 2017, 40(3):82-87.

Bryant A und Milijen S. Successful reduced-intensity conditioning allogeneic HSCT for HIV-related primary effusion lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplant* 2008, 14(5):601-2.

Carbone A und Gloghini A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *British Journal of Haematology* 2005, 130(5):662-70.

Carroll V und Garzin-Demo A. HIV-associated lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: shifting the immunological landscape. *Pathogens and Disease* 2015, 73(7): ftv044.

Castillo JJ, Bower M, Brühlmann J, Novak U, Furrer H, Tanaka PY, Besson C, Montoto S, Cwynarski K, Abramson JS, Dalia S, Bibas M, Connors JM, Furman M, Nguyen ML, Cooley TP, Beltran BE, Collins JA, Vose JM, Xicoy B, Ribera JM und HIV-Associated Hodgkin Lymphoma in the cART Era Study Group. Prognostic factors

for advanced-stage human immunodeficiency virus-associated classical Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus combined antiretroviral therapy: a multi-institutional retrospective study. *Cancer* 2015, 121(3):423-31.

Cattaneo C, Re A, Ungari M, Peli A, Casari S, Castelnovo F, Fisogni S, Lonardi S, Pellegrini V, Petullà M, Facchetti F and Rossi G. Plasmablastic lymphoma among human immunodeficiency virus-positive patients: results of a single center's experience. *Leukemia & Lymphoma* 2015, 56(1):267-9.

Chow KU, Mitrou PS, Geduldig K, Helm EB, Hoelzer D und Brodt HR. Changing incidence and survival in patients with aids-related non-Hodgkin's lymphomas in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Leukemia & Lymphoma* 2001, 41(1-2):105-16.

Cingolani A, Torti L, Pinnetti C, de Gaetano Donati K, Murri R, Tacconelli E, Larocca LM und Teofili L. Detrimental clinical interaction between ritonavir-boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV-infected patients with Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2010, 24(15):2408-12.

COHERE und Collaboration of Observational HIV Epidemiological. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antiviral Therapy* 2009, 14(8):1065-74.

Conconi A, Zucca E, Margiotta-Casaluci G, Darling K, Hasse B, Battegay M, Staehelin C, Novak U, Schmid P, Scherrer A, Dirnhofer S, Kwee I, Nassi L, Cavalli F, Gaidano G, Bertoni F, Bernasconi E und Swiss HIV Cohort study. Population-based outcome analysis of diffuse large B-cell lymphoma in people living with HIV infection and competent individuals. *Hematological onkology* 2018, 36(5):757-764.

Coutinho R, Pria AD, Gandhi S, Bailey K, Fields P, Cwynarski K, Wilson A, Papanastopoulos P, Tenant-Flowers M, Webb A, Burns F, Marcus RE, Orkin C, Montoto S und Bower M. HIV status does not impair the outcome of patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the cART era. *AIDS* 2014, 28(5):689-97.

Díez-Martín JL, Balsalobre P, Re A, Michieli M, Ribera JM, Canals C, Conde E, Rosselet A, Gabriel I, Varela R, Allione B, Cwynarski K, Genet P, Espigado I, Biron P, Schmitz N, Hunter AE, Ferrant A, Guillerm G, Hentrich M, Jurado M, Fernández P und Serrano D. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2009, 113(23):6011-4.

Dreyling, M. Maligne Lymphome, 10. Auflage, Zuckerschwerdt Verlag. München 2015.

Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, Biggar RJ, Study und HIV/AIDS Cancer Match. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006, 20(12):1645-54.

Ezzat HM, Cheung MC, Hicks LK, Boro J, Montaner JS, Lima VD, Harris M und Leitch HA. Incidence, predictors and significance of severe toxicity in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2012, 53(12):2390-6

Ferreros I, Hurtado I, del Amo J, Muga R, del Romero J, García P, Alastrué I, Belda J, Guevara M, Pérez S und GEMES. Effectiveness of combined antiretroviral therapy on multiple AIDS-defining illnesses in an HIV seroconverter cohort. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2011, 29(3):179-84.

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F und Coiffier B. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23(18):4117-26.

Focà E, Cavaglià G, Rusconi S, Cascavilla A, Cenderello G, Re A, Casari S, van den Bogaart L, Zinzani PL, Caracciolo D, Di Perri G, Bonito A, Lucchini A, Cassola G, Viale P und Calcagno A. Survival in HIV-infected patients with lymphoma according to the choice of antiretroviral treatment: an observational multicentre study. *HIV medicine* 2018

Galicier L, Fieschi C, Borie R, Meignin V, Daniel M, Gérard L und Oksenhendler E. Intensive chemotherapy regimen (LMB86) for St Jude stage IV AIDS-related Burkitt lymphoma/leukemia: a prospective study. *Blood* 2007, 110:2846-2854.

Gibson TM, Morton LM, Shiels MS, Clarke CA und Engels EA. Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era: a population-based study. *AIDS* 2014, 28(15):2313–2318.

Gopal S, Martin K, Richards K und Eron J. Clinical Presentation, Treatment, and Outcomes Among 65 Patients with HIV-Associated Lymphoma Treated at the University of North Carolina, 2000–2010. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2012, 28(8):798–805.

Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, Burkholder GA, Reid EG, Rodriguez B, Deeks SG, Mayer KH, Moore RD, Kitahata MM, Eron JJ und Richards KL. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *Journal of the National Cancer Institute* 2013, 05(16):1221-9.

Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, Burkholder GA, Reid EG, Rodriguez B, Deeks SG, Mayer KH, Moore RD, Kitahata MM, Richards KL und Eron JJ. Association of early HIV viremia with mortality after HIV-associated lymphoma. *AIDS* 2013, 27(15):2365–2373.

Gupta V, Tomblyn M, Pedersen TL, Atkins HL, Battiwalla M, Gress RE, Pollack MS, Storek J, Thompson JC, Tiberghien P, Young JA, Ribaud P, Horowitz MM und Keating A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients with hematologic disorders: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biology of Blood and Marrow Transplant* 2009, 15(7):864-71.

Hasenclever D und Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *The New England Journal of Medicine* 1998, 339(21):1506-14.

Hentrich M, Berger M, Wyen C, Siehl J, Rockstroh JK, Müller M, Fätkenheuer G, Seidel E, Nickelsen M, Wolf T, Rieke A, Schürmann D, Schmidmaier R, Planker M, Alt J, Mosthaf F, Engert A, Arasteh K und Hoffmann C. Stage-adapted treatment of HIV-

associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30(33):4117-23.

Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C, Plaisance N, Tissot-Dupont H, Boue F, Lang JM, Costagliola D. und Kaphan, R. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *Journal of Clinical Oncology* 2003, 21(18):3447-53.

Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, De Castro N, Berger JL, Dupont C, Lavolé A, Pradier C, Salmon D, Simon A, Martinez V, Costagliola D, Grabar S, Cohort und French Hospital Database on HIV–ANRS CO4. Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clinical Infectious Diseases*. 2013, 57(11), S. 1638-47.

Hoffmann C und Rockstroh J. HIV 2014/2015, Medizin Fokus Verlag, Hamburg 2014.

Hoffmann C, Wolf E, Fätkenheuer G, Buhk T, Stoehr A, Plettenberg A, Stellbrink HJ, Jaeger H, Siebert U und Horst HA. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 2003, 17(10):1521-9.

Hoffmann C, Wolf E, Wyen C, Fätkenheuer G, Van Lunzen J, Stellbrink HJ, Stoehr A, Plettenberg A, Jaeger H, Noppeney R, Hentrich M, Goekbuget N, Hoelzer D und Horst HA. AIDS-associated Burkitt or Burkitt-like lymphoma: short intensive polychemotherapy is feasible and effective. *Leukemia & Lymphoma* 2006, 47(9):1872-80.

Huang YC, Liu CY, Lu HJ, Liu HT, Hung MH, Hong YC, Hsiao LT, Gau JP, Liu JH, Hsu HC, Chiou TJ, Chen PM, Tzeng CH und Yu YB. Comparison of prognostic models for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Annals of Hematology* 2013, 92(11):1513-20.

Jakobsen LH, Bøgsted M, Brown PN, Arboe B, Jørgensen J, Larsen TS, Juul MB, Schurmann L, Højberg L, Bergmann OJ, Lassen T, Josefsson PL, Jensen P, Johnsen HE und El-Galaly TC. Minimal Loss of Lifetime for Patients With Diffuse Large B-Cell

Lymphoma in Remission and Event Free 24 Months After Treatment: A Danish Population-Based Study. *Journal of Clinical Oncology* 2017, 35(7):778-784.

Kaloyannidis P, Voutiadou G, Baltadakis I, Tsirigotis P, Spyridonidis A, Repousis P, Balta A, Tsimberis S, Karakasis D, Sakellari I, Dervenoulas I, Harhalakis N und Anagnostopoulos A. Outcomes of Hodgkin's lymphoma patients with relapse or progression following autologous hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplant* 2012, 18(3):451-7.

Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, USPHS und Infectious Disease Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recommendations Report* 2002, 51(RR-8):1-52.

Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, Levine AM und 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* 2005, 106(5):1538-43.

Krishnan A, Palmer JM, Zaia JA, Tsai NC, Alvarnas J und Forman SJ. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Biology of Blood and Marrow Transplant* 2010, 16(9):1302-8.

Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B und 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. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23(19):4430-8.

Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, Delarue R, Micallef IN, Peyrade F, Macon WR, Jo Molina T, Ketterer N, Syrbu SI, Fitoussi O, Kurtin PJ, Allmer C, Nicolas-Virelizier E, Slager SL, Habermann TM, Link BK und Salles G. Event-Free Survival at 24 Months Is a Robust End Point for Disease-Related Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2014, 32(10):1066-73.

Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, Shanyinde M, Cwynarski K, Marcus R, de Vos J, Young AM, Tenant-Flowers M, Orkin C, Johnson M, Chilton D, Gribben JG und Bower M. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30(33):4111-6.

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 for the French-Italian cooperative group. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood* 2006, 107:3832-3840

Oka Y, Tashiro H, Mizutani-Noguchi M, Koga I, Sugao T, Shirasaki R, Miura T, Akiyama N, Kawasugi K, Fujimori S und Shirafuji N. Successful unrelated bone marrow transplantation for a human immunodeficiency virus type-1-seropositive acute myelogenous leukemia patient following HAART. *International Journal of Hematology* 2010, 91(1):140-5.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET und Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology* 1982, 5(6):649-55.

Onkopedia: HIV-assozierte Lymphome. [Zugriff: 02.03.2019], URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hiv-assozierte-lymphome/@@view/html/index.html>.

Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, Gill DS, Walewski J, Pettengell R, Jaeger U, Zinzani PL, Shpilberg O, Kvaloy S, de Nully Brown P, Stahel R, Milpied N, López-Guillermo A, Poeschel V, Grass S, Loeffler M und Murawski N. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *The Lancet Oncology* 2011, 12(11):1013-22.

Pfreundschuh M, Trümper 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, López-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M,

Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M und MabThera International Trial Group. 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. *The Lancet Oncology* 2006, 7(5):379-91.

Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY und Harousseau JL. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *New English Journal of Medicine* 1995, 333(23):1540-1545.

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 und Swiss HIV Cohort Study. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008, 22(2):301-6.

Powles T, Imami N, Nelson M, Gazzard BG und Bower M. Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. *AIDS* 2002, 16(4):531-6.

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 und 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. *Journal of Clinical Oncology* 2003, 21(23):4423-7.

Ribera JM, Oriol A, Morgades M, González-Barca E, Miralles P, López-Guillermo A, Gardella S, López A, Abella E, García M; PETHEMA, GELTAMO, GELCAB und Groups, GESIDA. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *British journal of haematology* 2008, 140(4):411-9.

Robert Koch Institut: *Epidemiologisches Bulletin*. [Zugriff: 12.03.2019], URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/47_18.pdf?__blob=publicationFile.

Rovira J, Valera A, Colomo L, Setoain X, Rodríguez S, Martínez-Trillos A, Giné E, Dlouhy I, Magnano L, Gaya A, Martínez D, Martínez A, Campo E und Armando L. Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy. *Annals of Hematology* 2015, 94(5):803–812.

Schmoll HJ, Höffken K und Possinger K. Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie: Teil 1: Grundlagen, Richtlinien, Antineoplastische Substanzen, Toxizitäten, Prophylaktische und Supportive Therapie, 4. Auflage, Springer-Verlag, 2006.

Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K, Hidalgo J, Lourtou L, Neaton JD, Tambussi G und Abrams DI. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007, 21(14):1957-63.

Simonelli C, Zanussi S, Pratesi C, Rupolo M, Talamini R, Caffau C, Teresa Bortolin M, Tedeschi R, Basaglia G, Mazzucato M, Manuele R, Vaccher E, Spina M, Tirelli U, Michieli M und De Paoli P. Immune recovery after autologous stem cell transplantation is not different for HIV-infected versus HIV-uninfected patients with relapsed or refractory lymphoma. *Clinical Infectious Disease* 2010, 50(12):1672-9.

Sissolak G, Seftel M, Uldrick TS, Esterhuizen TM, Mohamed N und Kotze D. Burkitt's Lymphoma and B-Cell Lymphoma Unclassifiable With Features Intermediate Between Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Burkitt's Lymphoma in Patients With HIV: Outcomes in a South African Public Hospital. *Journal of Global Oncology* 2017, 3(3):218–226.

Sorigué M, García O, Tapia G, Baptista MJ, Moreno M, Mate JL, Sancho JM, Feliu E, Ribera JM und Navarro JT. HIV-infection has no prognostic impact on advanced-stage Hodgkin lymphoma. *AIDS* 2017, 31(10):1445-1449.

Sparano JA, Lee S, Chen MG, Nazeer T, Einzig A, Ambinder RF, Henry DH, Manalo J, Li T und 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). *Journal of Clinical Oncology* 2004, 22(8):1491-500.

Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, Wachsman W, Aboulafia D, Noy A, Henry DH, Von Roenn J, Dezube BJ, Remick SC, Shah MH, Leichman L, Ratner L, Cesarman E, Chadburn A, Mitsuyasu R; Consortium, AIDS Malignancy. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010, 115(15):3008-16.

Stebbing J, Gazzard B, Mandalia S, Teague A, Waterston A, Marvin V, Nelson M und Bower M. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2004, 22(11):2177-83.

Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM und 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. *Journal of Clinical Oncology* 1998, 16(11):3601-6.

The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New English Journal of Medicine* 1993, 329(14):987-994.

Tulpule A, Rarick MU, Kolitz J, Bernstein J, Myers A, Buchanan LA, Espina BM, Traynor A, Letzer J, Justice GR, McDonald D, Roberts L, Boswell W, Nathwani B und Levine AM. Liposomal daunorubicin in the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 2001, 12(4):457-62.

UNAIDS: Data 2018. [Zugriff: 14.03.2019], URL: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaid-data-2018_en.pdf.

Vaccher E, Tirelli U, Spina M, Talamini R, Errante D, Simonelli C und 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. *Journal of Clinical Oncology* 1996, 14(8):2217-23.

van Besien K, Gisselbrecht C, Pfreundschuh M und Zucca E. Secondary lymphomas of the central nervous system: risk, prophylaxis and treatment. *Leukemia & Lymphoma* 2008, 1:52-8.

Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, Schuermann D, Hentrich M, Duehrsen U, Sudeck H, Schmidt-Wolf IG, Anagnostopoulos I und 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* 2006, 106(7):1560-8.

Wyen C, Jensen B, Hentrich M, Siehl J, Sabranski M, Esser S, Gillor D, Müller M, Van Lunzen J, Wolf T, Bogner JR, Wasmuth JC, Christ H, Fätkenheuer G und Hoffmann C. Treatment of AIDS-related lymphomas: rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. *AIDS* 2012, 26(4):457-64.

Xicoy B, Ribera JM, Müller M, García O, Hoffmann C, Oriol A, Hentrich M, Grande C, Wasmuth JC, Esteve J, van Lunzen J, Del Potro E, Knechten H, Brunet S, Mayr C, Escoda L, Schommers P, Alonso N, Vall-Llovera F, Pérez M, Morgades M, González J, Fernández A, Thoden J, Gökbuget N, Hoelzer D, Fätkenheuer G, Wyen C und PETHEMA Group and German HIV Lymphoma Cohort. Dose-intensive chemotherapy including rituximab is highly effective but toxic in human immunodeficiency virus-infected patients with Burkitt lymphoma/leukemia: parallel study of 81 patients. *Leukemia & Lymphoma* 2014, 55(10):2341-8.

Zhong DT, Shi CM, Chen Q, Huang JZ und Liang JG. Study on effectiveness of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for relapsed or refractory AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Hematology* 2012, 91(11):1757-63.

Zoufaly A, Stellbrink HJ, Heiden MA, Kollan C, Hoffmann C, van Lunzen J, Hamouda O und ClinSurv Study Group. Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. *The Journal of Infectious Disease* 2009, 200(1):79-87.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verteilung der Patienten in der Deutschen HIV-Lymphom-Kohorte	11
Abbildung 2 Rezidiv-Zeitpunkt, Unterschiede zwischen Patienten mit NHL bzw. HL und einer kompletten Remission	13
Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aller AIDS-assoziierten aggressiven NHL, die eine komplette Remission nach Erstlinientherapie erreichten	14
Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach kompletter Remission, histologische Subtypen (Log-rank Test: $p = 0,982$)	15
Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben aller Subtypen, die eine komplette Remission nach Erstlinientherapie erreichten ($p = 0,064$)	16
Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben aller Subtypen nach Behandlung mit dem CHOP-Schema.....	17
Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben nach Behandlung mit dem GMALL-Protokoll ($p = 0,006$ und $p = 0,79$)	17
Abbildung 8 Flussgraphik der homogenen Gruppen zur Analyse	20
Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der NHL ohne ein Rezidiv versus der Non-Hodgkin-Lymphom-Rezidiven.....	28
Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der HL ohne ein Rezidiv versus der Hodgkin-Lymphom-Rezidiven	28
Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Patienten mit NHL- und HL-Rezidiven	29
Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve für Stammzelltransplantation versus keine Stammzelltransplantation bei Non-Hodgkin-Lymphom-Rezidiven	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patientencharakteristika der Gesamtkohorte	9
Tabelle 2 Charakteristika bei Lymphom-Erstdiagnose, Patienten mit kompletter Remission	12
Tabelle 3 Risikofaktoren bei Lymphom-Erstdiagnose für ein rezidivfreies Fünf-Jahres- Überleben, NHL nach kompletter Remission bei Erstlinienchemotherapie (n = 254)	18
Tabelle 4 Charakteristika der Patienten mit und ohne Zeitverzögerung der Therapie	21
Tabelle 5 Charakteristika der Patienten mit und ohne Dosisreduktion der Chemotherapie....	22
Tabelle 6 Charakteristika der Patienten mit und ohne Reduktion von Chemotherapiezyklen	23
Tabelle 7 Charakteristika der Patienten mit kompletter Chemotherapie versus inkompletter Therapie (ein oder mehrere Kriterien erfüllt: verzögerter Therapiebeginn, Dosisreduktion oder Reduktion der Zyklenzahl).....	24
Tabelle 8 Rezidivfreies Fünf-Jahres-Überleben, DLBCL-Fälle, Behandlung mit CHOP- basierter Therapie (n = 121)	25
Tabelle 9 Rezidivfreies Fünf-Jahres-Überleben, BL/BLL-Fälle, Behandlung mit GMALL- basierter Therapie (n = 76)	26
Tabelle 10 Arbeiten zu HIV-assoziierten Lymphomen, wesentliche Ergebnisse	33
Tabelle 11 Arbeiten zu HIV-assoziierten Lymphomen, wesentliche Ergebnisse	42

Originalfragebögen

Prospektive, nationale AIDS-NHL-Kohorte (Erstdiagnose/Erfassung ab 1.1.2006)
 Studienzentren ifi Institut Hamburg / Universität Köln - Fax-Nr 040 181 885 3788

REZIDIVBOGEN

Krankenhaus/Praxis: _____

Nr Geschlecht m w Geburtsdatum . . 19

01.a) **NHL-Diagnose** Datum ____.

b) **Komplettremission** Datum: ____ kA

Diagnosesicherheit: Klinisch (unsicher) Bildgebung (sicher)

02. **Rezidiv-Diagnose** Datum ____ kA

Histo → _____

Histo stammt aus Pathologie _____ (bitte **anonym** mit faxen!) E-Nr: _____

03. **Laborwerte bei Rezidiv-Manifestation** (möglichst ± 2 Monate und **vor** Chemo)

am: ____ 20 ____ CD4 / μ l % HI-VL Kop/ml kA

LDH U/l → = erhöht? nein ja kA Hb , g/dl kA

VL < 500 Kopien/ml? nein ja → seit wann: ____.

04. **Rezidiv Lokalisation** nur nodal nur extranodal nodal und extranodal kA

Knochenmarkbefall nein ja KM nicht untersucht kA

ZNS-Befall nein ja Liquor nicht untersucht kA

Sonst extranodaler Befall (Organe spezifizieren): _____

Ann Arbor-Stage I II III IV kA A B kA Karnofsky-Index ____ % kA

Performance-Status 0 (normal, KI 90-100%) 1 (gering gemindert, leichte Arbeit mgl, KI 70-80%)

2 (deutlich gemindert, arbeitsunfähig, KI 50-60%) 3 (stark gemindert, > 50 % bettlägerig, KI 30-40%)

4 (lebensbedrohlich, ständig bettlägerig, KI < 30 %) Relevante Komorbidität: _____ kA

05. **Geplante (oder bereits eingeleitete) Rezidiv-Therapie**

Radiatio? nein ja kA Operation? nein ja → was: _____ kA

Chemo? nein ja: → _____

06. **HAART während der Rezidiv-Therapie (=CT)** ja nein kA

wenn ja → unverändert beibehalten modifiziert fortgeführt neu begonnen

HAART während CT: _____

wenn nein → ART-naiv Pause wä. CT → Inzwischen Re-Start? ja nein kA

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

CR ja Datum ____.

nein → _____

08. **Aktueller Status** (6 Monate nach NHL-Diagnose) Patient verstorben? nein ja →

Todesdatum ____.

Vermutete Haupttodesursache NHL AIDS-Erkrankung → welche: _____

Todesursache unklar andere Ursache → welche: _____

Patient lost to Follow-Up? nein ja → Letzter Kontakt am ____.

Ansprechpartner (Stempel, Tel-Nr, Adresse): _____

Version 13.08.2013

6 MONATS-FOLLOW-UP Krankenhaus/Praxis: _____

Nr Geburtsdatum ..19

Ansprechpartner (Stempel): _____

11. Erfolgte NHL-Therapie (*R_x* = Bestrahlung, *OP* = Operation, *CT* = Chemotherapie)

R_x nein ja → von: _____ Gesamtdosis ____ Gy kA

OP nein ja → was: _____ kA

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

CHOP-21 CHOP-14 mit ohne Rituximab Zahl der Zyklen ____

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

Anderes: _____ Zahl der Zyklen ____

Tag 1 Zyklus 1 am: _____.20____ Tag 1 letzter Zyklus am: _____.20____ kA

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

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

CR ja → Rezidivfrei bislang oder Rezidiv am: _____.20____ kA

CR nein → Partielle Remission oder Status quo oder Progression kA

13. Toxizität der NHL-Therapie bitte auch Konsequenzen für die *CT* spezifizieren:

øK = Keine Konsequenz, *Mo* = Modifikation/Reduktion, *Un* = Vorüberg. Unterbrechung, *Ab* = Abbruch

Polyneuropathie jeder Art nein ja → øK Mo Un Ab _____ kA

Transaminasen IV (> 20 x *N*) nein ja → øK Mo Un Ab _____ kA

Anämie Grad IV (*Hb* < 6.5) nein ja → øK Mo Un Ab _____ kA

Leukopenie Gr IV (*Leu* < 1.0) nein ja → øK Mo Un Ab _____ kA

Mukositis Grad IV nein ja → øK Mo Un Ab _____ kA

Sonst _____ nein ja → øK Mo Un Ab _____ kA

Komplikationen

Fieber in Neutropenie nein ja Hepatitis B-Reaktivierung nein ja

Dokumentierte Sepsis nein ja → Erreger: _____

Neue AIDS-Erkrankung nein ja → Art: _____

Sonst _____ nein ja → Art: _____

14. HAART während der NHL-Chemotherapie (=CT) ja nein kA

wenn ja → unverändert beibehalten modifiziert fortgeführt neu begonnen

HAART während CT: _____

wenn nein → ART-naiv Pause wä. CT → Inzwischen Re-Start? ja nein kA

15. Aktuelle CD4, VL (etwa 6 Monate nach der Erstdiagnose NHL) am: _____.20____

CD4 /ul % VL Kopien/ml kA

16. Aktueller Status (6 Monate nach NHL-Diagnose) Patient verstorben? nein ja →

Todesdatum _____.20____ Vermutete Haupttodesursache

NHL AIDS-Erkrankung → welche: _____

Todesursache unklar andere Ursache → welche: _____

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

1 JAHRES-FOLLOW-UP

 Krankenhaus/Praxis: _____

Nr Geburtsdatum ..19

Ansprechpartner (Stempel): _____

17. Aktueller Patienten-Status (1 Jahr nach NHL-Diagnose)

Patient verstorben? nein ja → Todesdatum _____.____.20____

Vermutete Haupttodesursache

NHL AIDS-Erkrankung → welche: _____

Todesursache unklar andere Ursache → welche: _____

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

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

CR ja → Rezidivfrei bislang oder Rezidiv am: _____.____.20____ kA

CR nein → Partielle Remission oder Status quo oder Progression kA

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

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

R_x nein ja → von: _____ Gesamtdosis ____ Gy kA

OP nein ja → was: _____ kA

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

ja → was: _____ kA

Outcome: CR Partielle Remission Status quo Progression kA

20. HAART (> 4 Wo seit Monat 6) ja nein kA

wenn ja → unverändert beibehalten modifiziert fortgeführt neu begonnen

Aktuelle HAART: _____

wenn nein → weiter ART-naiv Pause seit CT kA

21. Aktuelle CD4, VL (etwa 1 Jahr nach der Erstdiagnose NHL) am: _____.____.20____

CD4 /ul % VL Kopien/ml kA

Name des ausfüllenden Arztes (Druckschrift):.....

Konto-Nr:..... bei (Bank):.....BLZ:.....

Steuer-Nr:.....

Unterschrift:.....

2 JAHRES-FOLLOW-UP

Krankenhaus/Praxis: _____

Nr Geburtsdatum ..19

Ansprechpartner (Stempel): _____

17. Aktueller Patienten-Status (1 Jahr nach NHL-Diagnose)

Patient verstorben? nein ja → Todesdatum _____.____.20__

Vermutete Haupttodesursache

NHL AIDS-Erkrankung → welche: _____

Todesursache unklar andere Ursache → welche: _____

Patient lost to Follow-Up? nein ja → Letzter Kontakt am _____.____.20__ kA

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

CR ja → Rezidivfrei bislang oder Rezidiv am: _____.____.20__ kA

CR nein → Partielle Remission oder Status quo oder Progression kA

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

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

R_x nein ja → von: _____ Gesamtdosis ____ Gy kA

OP nein ja → was: _____ kA

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

ja → was: _____ kA

Outcome: CR Partielle Remission Status quo Progression kA

20. HAART (> 4 Wo seit Monat 6) ja nein kA

wenn ja → unverändert beibehalten modifiziert fortgeführt neu begonnen

Aktuelle HAART: _____

wenn nein → weiter ART-naiv Pause seit CT kA

21. Aktuelle CD4, VL (etwa 2 Jahre nach der Erstdiagnose NHL) am: _____.____.20__

CD4 /ul % VL Kopien/ml kA

3 JAHRES-FOLLOW-UP

Krankenhaus/Praxis: _____

Nr Geburtsdatum ..19

Ansprechpartner (Stempel): _____

17. Aktueller Patienten-Status (1 Jahr nach NHL-Diagnose)

Patient verstorben? nein ja → Todesdatum _____.____.20__

Vermutete Haupttodesursache

NHL AIDS-Erkrankung → welche: _____

Todesursache unklar andere Ursache → welche: _____

Patient lost to Follow-Up? nein ja → Letzter Kontakt am _____.____.20__ kA

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

CR ja → Rezidivfrei bislang oder Rezidiv am: _____.____.20__ kA

CR nein → Partielle Remission oder Status quo oder Progression kA

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

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

R_x nein ja → von: _____ Gesamtdosis ____ Gy kA

OP nein ja → was: _____ kA

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

ja → was: _____ kA

Outcome: CR Partielle Remission Status quo Progression kA

20. HAART (> 4 Wo seit Monat 6) ja nein kA

wenn ja → unverändert beibehalten modifiziert fortgeführt neu begonnen

Aktuelle HAART: _____

wenn nein → weiter ART-naiv Pause seit CT kA

21. Aktuelle CD4, VL (etwa 3 Jahre nach der Erstdiagnose NHL) am: _____.____.20__

CD4 /ul % VL Kopien/ml kA

Name des ausfüllenden Arztes (Druckschrift):.....

Konto-Nr:..... bei (Bank):.....BLZ:.....

Steuer-Nr:.....

Unterschrift:.....

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Christian Hoffmann, für die Überlassung des Themas. Seine große Geduld und die Motivationshilfe, insbesondere zum Ende der Arbeit hin. Ich danke für die Anregung und die Unterstützung.

Frau Prof. Dr. med. Claudia Baldus, Direktorin der Klinik für Innere Medizin II, möchte ich für die Bereitstellung des Themas in ihrer Abteilung danken.

Ich möchte mich auch bei den Kollegen an den deutschen Zentren danken, die mir jederzeit Auskunft zu fehlenden Patientendaten gegeben haben.

Als Letztes möchte ich meiner Familie und insbesondere meinen Eltern danken, die mich mein ganzes Leben lang unterstützt haben und auf die ich mich immer verlassen konnte. Ihnen bin ich zutiefst dankbar.