

Aus der
4. Medizinischen Abteilung
Städtisches Klinikum München GmbH – Klinikum Harlaching
Akademisches Lehrkrankenhaus der
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Chefarzt: Prof. Dr. R. Hartenstein

**Eine retrospektive, multizentrische Kohortenstudie
zum HIV-assoziierten Morbus Hodgkin**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Pamela Bofinger
aus Wertheim

2010

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Reiner C. Hartenstein
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Anne-Laure Boulesteix Prof. Dr. Helmut Ostermann
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	25.11.2010

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	6
1.1 Definition des Morbus Hodgkin (M. Hodgkin).....	6
1.2 Pathogenese.....	6
1.3 Epidemiologie (HIV-negative Population).....	7
1.4 Klinik und Diagnostik in der HIV-negativen Population.....	7
1.5 Therapie und Prognose (HIV-negative Population).....	8
1.6 M. Hodgkin bei HIV-infizierten Patienten.....	11
2 Patienten und Methodik.....	13
2.1 Art der Studie.....	13
2.2 Einschlusskriterien.....	13
2.3 Datenmaterial.....	14
2.4 Histologische Klassifizierung des M. Hodgkin.....	16
2.5 Stadieneinteilung des M. Hodgkin.....	16
2.6 Stadieneinteilung der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation.....	16
2.6.1 Klinik und Labor in der Frühphase der Infektion: akutes retrovirales Syndrom.....	17
2.6.2 Lymphadenopathiesyndrom (LAS), Synonym: persistierende generalisierende Lymphadenopathie (PGL).....	17
2.6.3 Weitere Syndrome bei mäßiger Immundefizienz.....	18
2.6.4 AIDS („acquired immune deficiency syndrome“) - opportunistische Infektionen; Indikatorkrankheiten.....	18
2.7 Therapie.....	18
2.8 Evaluation und Definition der Therapieergebnisse.....	21
2.9 Statistische Methoden.....	21
3 Ergebnisse.....	22
3.1 Anzahl der Patienten.....	22
3.2 Beobachtungszeitraum.....	22
3.3 Patientenmerkmale bei M. Hodgkin-Erstdiagnose.....	22
3.3.1 Alter der Patienten.....	22
3.3.2 Verteilung der HIV-Risikogruppen.....	24
3.3.3 Histologieverteilung.....	24
3.3.4 Stadienverteilung.....	24

3.3.5 HIV-Status, opportunistische Infektionen, CD4-Zellzahl und Viruslast bei M. Hodgkin-Erstdiagnose.....	26
3.3.6 LDH (Lactatdehydrogenase).....	27
3.4 Therapie des M. Hodgkin	27
3.4.1 Chemotherapie und Komplikationen.....	27
3.4.2 Toxizität unter der Chemotherapie.....	29
3.4.3 Radiatio.....	30
3.5 Primäres Chemotherapieergebnis und Rezidivrate	31
3.6 Lymphomstatus bei letztem Follow-Up	31
3.7 Therapie der HIV-Infektion.....	32
3.7.1 Antiretrovirale Therapie bei Hodgkin-Diagnose.....	32
3.8 Status der HIV-Infektion bei letztem Follow-Up.....	33
3.9 HAART-Response.....	33
3.10 Vergleich pre-HAART-Ära versus post-HAART-Ära.....	33
3.11 Überlebensdaten.....	34
3.11.1 Mortalität.....	34
3.11.2 Überlebensraten.....	34
3.11.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS).....	34
3.11.2.2 Gesamtüberlebensrate (OS).....	35
3.11.2.3 Überlebensraten in Bezug auf die Lymphom -Histologie.....	36
3.11.2.4 Überlebensraten in Bezug auf das Stadium des M. Hodgkin.....	37
3.11.2.5 Überlebensraten in Bezug auf CDC-Stadien (bei M. Hodgkin -ED).....	37
3.11.2.6 Überlebensraten in Bezug auf das Chemotherapie-Schema.....	38
3.11.2.7 Überlebensraten in Bezug auf den Einsatz des BEACOPP-Protokolls.....	40
3.11.2.8 Überlebensraten in Bezug auf Leukopenie (WHO-Grad III/IV)	41
3.11.2.9 Überlebensraten in Bezug auf CD4-Zellzahl bei M. Hodgkin-ED.....	42
3.11.2.10 Überlebensraten in Bezug auf das primäre Therapieergebnis (CR, PR, PD)	43
3.11.2.11 Überlebensraten in Bezug auf die Kombination von Chemotherapie und HAART.....	44
3.11.2.12 Überlebensraten in Bezug auf einen Einsatz von HAART.....	45
3.11.2.13 Überlebensraten in Bezug auf das Ansprechen auf HAART (HAART-response).....	46
4 Diskussion.....	48

<u>4.1 Inzidenz und Prävalenz.....</u>	<u>48</u>
<u>4.2 Patientenmerkmale bei Primärdiagnose des M. Hodgkin.....</u>	<u>49</u>
<u>4.3 Pathogenese.....</u>	<u>51</u>
<u>4.4 Therapieergebnisse, Überlebensraten.....</u>	<u>53</u>
<u>5 Zusammenfassung.....</u>	<u>58</u>
<u>6 Literaturverzeichnis.....</u>	<u>60</u>
<u>7 Verzeichnis der Abkürzungen.....</u>	<u>64</u>

1 Einleitung

Der Morbus Hodgkin (Hodgkin Lymphom) zählt zu den chemotherapeutisch am besten behandelbaren Malignomen. In der Normalbevölkerung sind die Heilungsraten sehr hoch. Im Gegensatz hierzu ist die Prognose des Hodgkin Lymphoms bei HIV-infizierten Patienten deutlich schlechter. Allerdings hat sich seit Verfügbarkeit der hoch wirksamen antiviralen Therapie (HAART) die Gesamtprognose von Patienten mit HIV-Infektion beeindruckend gebessert. Unklar ist, ob sich auch die Prognose von Patienten mit HIV-assoziiertem M. Hodgkin in der HAART Ära verbessert hat.

Ziel der vorliegenden Studie ist es Krankheitsverläufe von Patienten mit HIV-assoziiertem Morbus Hodgkin, die in der Zeit von 06/1984 und 02/2004 diagnostiziert und behandelt wurden, zu analysieren. Hierbei sollen histopathologische, klinische und therapeutische Besonderheiten aufgezeigt und prognostische Faktoren herausgearbeitet werden. Insbesondere wird der Frage nachgegangen, ob sich die Therapieergebnisse bei Patienten mit HIV-assoziiertem M. Hodgkin in der HAART-Ära verbessert haben.

1.1 Definition des Morbus Hodgkin (M. Hodgkin)

Der Morbus Hodgkin (Syn. Lymphogranulomatose Hodgkin) ist eine maligne lymphoproliferative Erkrankung, die histologisch durch das Auftreten von Reed-Sternberg-Zellen bzw. Hodgkin-Zellen charakterisiert ist.

1.2 Pathogenese

Der Ursprung des transformierten Zellklons war lange Zeit unklar. Inzwischen konnte molekularbiologisch gezeigt werden, dass es sich in nahezu allen Fällen um klonale Keimzentrums-B-Zellneoplasien handelt.

Reed-Sternberg Zellen zeichnen sich durch Aneuploidie und klonales Wachstum aus. Die Bedeutung des im Tumorgewebe sehr häufig nachgewiesenen Epstein-Barr Virus ist noch nicht sicher geklärt. Wahrscheinlich spielt EBV bei der malignen Zelltransformation eine ätiologisch bedeutsame Rolle.

1.3 Epidemiologie (HIV-negative Population)

Die Inzidenz liegt bei etwa 3/100000 Jahr. Männer sind im Vergleich zu Frauen mit einem Verhältnis von ca. 10:6 häufiger betroffen. In den Industrienationen zeigt sich eine bimodale Altersverteilung. Das erste Erkrankungsmaximum liegt zwischen dem 2. und 4. Lebensjahrzehnt, der zweite Inzidenzanstieg zeigt sich nach dem 5. Lebensjahrzehnt.

1.4 Klinik und Diagnostik in der HIV-negativen Population

Über 50% der Hodgkin-Lymphome manifestieren sich rein supradiaphragmal. Typischerweise erkranken zunächst eine oder wenige Lymphknotengruppen mit derben, selten druckdolenten Schwellungen im lateralen Kopf-Hals-Bereich (ca. 57%). Ein mediastinaler Befall findet sich bei ca. 38%, eine Milzbeteiligung bei ca. 30-35% der Patienten. Ein isolierter Befall retroperitonealer Lymphknoten oder der Milz kann mit lang anhaltenden Fieberzuständen einhergehen. Ein Befall extralymphatischer Organe ist selten (2-6% Leberbeteiligung, ca. 4% Knochenmarkinfiltrationen), eine Beteiligung des ZNS eine Rarität.

B-Symptome (nicht anderweitig erklärbares Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme von mehr als 10% innerhalb von 6 Monaten) treten überwiegend, aber nicht ausschließlich, in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auf. Das gleiche gilt für Symptome wie Abnahme der Leistungsfähigkeit, Müdigkeit bei Anämie und Pruritus ohne sichtbare Hautveränderungen.

Zur Sicherung der Diagnose und histologischen Klassifikation ist immer die histologische Untersuchung eines Lymphknotens oder eines Gewebepartikels erforderlich. Dem histologischen Subtyp (Tabelle 1) kommt prognostische Bedeutung zu, er ist für die Festlegung der Therapie im Gegensatz zum Tumorstadium (Tabelle 2) jedoch nicht relevant. Nach der neuen WHO-Klassifikation wird das seltene Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom (ca 5% der Fälle) vom klassischen Hodgkin-Lymphom unterschieden (ca. 95%). Die 4 etablierten Subtypen beziehen sich auf den klassischen Morbus Hodgkin.

Tabelle 1. Histologische Klassifikation des M. Hodgkin

Histologische Klassifikation des M. Hodgkin, modifiziert n. Lukes u. Butler (1966) Die Prozentzahlen geben die durchschnittliche Häufigkeit in der Normalbevölkerung an. 1, beste Prognose; 4, schlechteste Prognose.

1. lymphozytenreich (früher: Paragranulom)	10 - 15%
2. noduläre Sklerose	30 - 70 %
3. Mischtyp, buntes Bild mit mäßiger Fibrose	30 - 70 %
4. lymphozytenarm, reichlich Hodgkin- oder Reed-Sternberg-Zellen, früher: Hodgkinsarkom	5 - 15 %

Tabelle 2. Ann-Arbor-Klassifikation

Stadieneinteilung des M. Hodgkin (nach Ann Arbor, 1971): Organsymbole: Lymphknoten = N, Leber = H, Lunge = L, Knochenmark = M, Pleura = P, Skelett = O, Haut = D. Ein potentiell durch Bestrahlung kurabler Befall eines extralymphatischen Organs wird mit dem Suffix E bezeichnet. Der Zusatzbuchstabe A bedeutet die Abwesenheit, der Zusatzbuchstabe B die Anwesenheit von Allgemeinsymptomen: Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme von 10% während der letzten 6 Monate (Beispiel III _{EL} , B: Lymphknotenbefall beidseits des Zwerchfells, ein solitärer Lungenherd, B-Symptome)	
Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder einer einzelnen extralymphatischen Region (Organ = I _E)
Stadium II	Befall von 2 (II ₍₂₎) oder mehreren (II _(n)) Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall extralymphatischer Regionen (Organe), von einer oder mehreren Lymphknotenregionen ausgehend, auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II _E)
Stadium III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III) und (oder) Befall extralymphatischer Regionen von benachbarten Lymphknoten ausgehend = III _E , Milzbefall = III _S
Stadium IV	Disseminierter Befall viszeraler Organe mit und ohne Befall benachbarter Lymphknotenregionen

1.5 Therapie und Prognose (HIV-negative Population)

Die Therapie des Morbus Hodgkin ist grundsätzlich, das heißt auch in fortgeschrittenen Stadien, kurativ. Strahlentherapie und Polychemotherapie sind hochwirksame Behandlungsmodalitäten, die heute risiko- bzw. stadienadaptiert eingesetzt werden.

Etablierte Riskofaktoren sind:

- großer Mediastinaltumor (> 1/3 des größten Thoraxdurchmessers)
- Extranodalbefall
- hohe BSG (> 30 bei B; > 50 bei A)

- 3 oder mehr befallene Lymphknotenareale

In den frühen Stadien I und II (ohne Risikofaktoren) ist das Gesamtüberleben nach alleiniger Strahlentherapie (Extended Field-Radiatio bzw. subtotale nodale Radiatio/STNI) mit über 90% nach 5-10 Jahren sehr hoch. Da jedoch 25 – 30% dieser Patienten ein Rezidiv entwickeln und dann nur durch eine intensive Chemotherapie in eine zweite dauerhafte Remission gebracht werden können, stellt die kombinierte Radio-Chemotherapie (auf Basis von 2 Zyklen ABVD) mittlerweile auch für frühe Stadien das Standardvorgehen dar.

In den mittleren Stadien ist die kombinierte Chemo-Strahlentherapie Standard. Es werden ausgezeichnete Therapieergebnisse mit einer CR-Rate (komplette Remission) von 93%, einer FTF-Rate (freedom from treatment failure) von 80% und einem Gesamtüberleben von 90% nach 5 Jahren erreicht [16]. Die Therapiebelastung dieser Patienten ist wegen der Kombination von Polychemotherapie und Strahlentherapie allerdings erheblich. Insbesondere muss mit Spättoxizitäten wie z.B. dem Auftreten von Sekundärneoplasien gerechnet werden. Zudem haben Patienten mit mittleren Stadien, die initial keine komplette Remission erreichen oder ein Rezidiv entwickeln, eine ebenso schlechte Prognose (mittleres Überleben von 3 Jahren) wie Therapieversager bei fortgeschrittenen Stadien IIIB und IV.

In den fortgeschrittenen Stadien werden trotz des Einsatzes intensivierter Polychemotherapien noch keine befriedigenden Therapieergebnisse erzielt.

Um die Entwicklung sinnvoller klinischer Behandlungsschemata bei fortgeschrittenem M. Hodgkin zu erleichtern, wurde 1998 von Hasenclever et al. ein Prognose-Score entwickelt [30]. Dieser Score umfasst sieben prognostisch ungünstige Faktoren bei Hodgkin-Erstdiagnose, die sich im finalen Cox-Modell als unabhängige Faktoren herauskristallisierten:

- **Serum Albumin < 4 g/dl**
- **Hämoglobin < 10,5 g/dl**
- **Männliches Geschlecht**
- **M. Hodgkin-Stadium IV**
- **Alter > 45 Jahre**
- **Leukozyten-Zellzahl > 15000/mm³**
- **Lymphozyten-Zellzahl < 600/mm³ oder < 8% der Leukozyten-Zellzahl**

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, hängt die FFPD-Rate (freedom from progression of disease) von der Anzahl ungünstiger Faktoren ab.

Tabelle 3. Prognose Score und FFPD-Rate [30]

Faktoren	FFPD-Rate
0	77%
2	67%
3	60%
4	51%
5	42%

FFPD: freedom from progressive disease

1.6 M. Hodgkin bei HIV-infizierten Patienten

Das Hodgkin Lymphom zählt zu den häufigsten nicht-AIDS-definierenden Malignomen. Das Risiko, an einem Morbus Hodgkin zu erkranken, ist je nach Untersuchung um den Faktor 7 bis >30 erhöht [60; 24; 28; 55; 31].

Erste Berichte über ein gehäuftes Auftreten bei HIV-Patienten gehen auf die 80-iger Jahre zurück [38; 44]. Nachdem mehrere Studien mit kleineren Fallzahlen, die vor allem in Südeuropa und Nordamerika durchgeführt wurden, auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Hodgkin Lymphoms bei HIV-infizierten Personen hinwiesen, zeigten größere auf Populations-Dateien gestützte Untersuchungen ebenfalls einen signifikanten epidemiologischen Zusammenhang zwischen Hodgkin Lymphom und HIV-Infektion [22; 41].

Trotz des erhöhten Risikos für die Entwicklung eines Morbus Hodgkin wurde diese Erkrankung bisher nicht von den CDC (Centers of Disease Control) in die Liste der AIDS-definierenden Tumore, zu denen das Kaposi-Sarkom, aggressive Non-Hodgkin-Lymphome (inclusive primärem ZNS-Lymphom) und das invasive Cervixkarzinom zählen, aufgenommen.

In zahlreichen allerdings vor Verfügbarkeit der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) durchgeführten Studien wurden folgende Merkmale des HIV-assoziierten Morbus Hodgkin konsistent aufgezeigt [65]:

- Deutlich erhöhtes Auftreten des Mischtyps (mixed-cellularity, MC) und des lymphozytenarmen Typs (lymphozyte-depletion, LD)
- B-Symptome in > 70% der Fälle
- Erstdiagnose in den Stadien III/IV bei > 70% der Patienten

- Häufig latente Infektion der Reed-Sternberg-Zellen mit Epstein-Barr-Virus
- Deutlich geringere CR-Raten (komplette Remission) und mediane Überlebenszeiten im Vergleich zur Normalbevölkerung
- Regelmäßige Erfordernis wegen einer vorbestehenden HIV-assoziierten Myelopathie oder wegen zytostatisch bedingter Myelotoxizität Dosisreduktionen vorzunehmen
- Hohe Inzidenz opportunistischer Infektionen unter Chemotherapie

Diese Erkrankungscharakteristika führten schon Anfang der 90-er Jahre zu der Forderung, den HIV-assoziierten M. Hodgkin in die Liste der AIDS-definierenden Tumore aufzunehmen, sofern es sich um MC- oder LD-Subtypen handelt und atypische klinische Präsentationen sowie fortgeschrittene Stadien vorliegen [59].

Als negative prognostische Faktoren für das Überleben erwiesen sich AIDS vor Diagnose des M. Hodgkin, eine niedrige CD4⁺-Zellzahl und ein Alter > 45 Jahre bei Erstdiagnose.

In der vorliegenden retrospektiven, multizentrischen Kohortenstudie werden durch Auswertung der Krankenakten von 66 Patienten mit HIV-assoziiertem Morbus Hodgkin (Beobachtungszeitraum 06/1984 bis 02/2004) spezielle histologische, klinisch-pathologische und therapeutisch-prognostische Merkmale des Hodgkin Lymphoms bei HIV-Infektion an einer repräsentativen Population in Deutschland aufgezeigt. Der Auswertung lag die Hypothese zugrunde, dass sich das Outcome von Patienten mit HIV-assoziiertem Morbus Hodgkin in der HAART-Ära gebessert hat.

2 Patienten und Methodik

2.1 Art der Studie

Es handelt sich um eine retrospektive multizentrische Kohortenstudie.

2.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden 62 männliche und 4 weibliche HIV-positive Patienten aus 10 verschiedenen deutschen infektiologischen bzw. hämatologischen Zentren und HIV-Ambulanzen, bei denen zwischen 06/1984 und 02/2004 ein M. Hodgkin diagnostiziert und/oder behandelt wurde. Die HIV-Seropositivität wurde durch Nachweis von Antikörpern im HIV-Elisa-Test und/oder im Westernblot-Test belegt.

Folgende Institutionen haben Patienten in die Kohortenstudie eingebracht:

1. Abteilung für Infektiologie, Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Rubensstr.125, 12157 Berlin (n=17)
2. Medizinische Klinik III, J.W. Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt a. M. (n=16)
3. Klinik für Infektiologie, Charité Universitätsmedizin, Augustenburgerplatz 1, 13353 Berlin (n=9)
4. Medizinische Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Pettenkoferstrasse 8a, 80336 München (n=8)
5. Klinik für Hämatologie, Charité Universitätsmedizin, Augustenburgerplatz 1, 13353 Berlin (n=3)
6. Medizinische Poliklinik, Universitätsklinikum Münster, Domagkstrasse 5, 48149 Münster (n=3)
7. Internistische Praxis Dr. H. Jäger, Karlsplatz-Stachus 8, 80335 München (n=3)
8. Internistische Praxis Dr. C. Scheidegger, Schleißheimer Strasse 130, 80797 München (n=3)
9. Medizinische Klinik, Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Sigmund-Freud-Strasse 25, 53127 Bonn (n=3)

10. Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Heinrich-Heine
-Universität Düsseldorf, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf (n=1)

2.3 Datenmaterial

Die Daten wurden anonymisiert aus den Krankenakten der Patienten anhand standardisierter Erhebungsbögen gewonnen. Diese umfassten folgende Informationen:

A) Daten zum M. Hodgkin:

1. Patienteninitialen
2. Geschlecht
3. Alter bei Hodgkin-Erstdiagnose (ED)
4. Zeitpunkt der Erstdiagnose
5. Stadium
 - a. B-Symptomatik
 - b. Lokalisation
 - i. nodulärer Befall
 - ii. extranodulärer Befall
 - iii. mediastinaler Befall
 - c. LDH
 - d. Histologie
6. Chemotherapie (CT)
 - a. Schema (Protokoll)
 - b. Zykluszahl
 - c. Dauer (Monate)
 - d. Dosisreduktion erforderlich, Einsatz von G-CSF
 - e. Therapieergebnis – maximales Ansprechen
 - i. CR (complete remission)
 - ii. PR (partial remission)
 - iii. PD (progressive disease)
 - f. Komplikationen
 - i. opportunistische Infektionen (OI) unter/nach CT
 - ii. andere Infektionen unter CT
 - iii. KM-Toxizität (maximaler WHO-Grad)
 - iv. andere nicht hämatologische Toxizität

7. Radiotherapie
 - a. Dosis
 - b. Lokalisation
 - c. Dauer (Monate)
 - d. Toxizität

B) Daten zur HIV-Infektion

1. HIV-Elisa / Westernblot erstmals positiv
2. Risikogruppe
 - a. nur i.v.-Drogenabusus
 - b. nur Hämophilie
 - c. homosexuell
 - d. heterosexuell
3. HIV-Status
 - a. CD4-Zellzahl bei HIV-Diagnose
 - b. Viruslast bei HIV-Diagnose
 - c. CDC-Stadium bei HIV-Diagnose
 - d. HIV-assoziierte Erkrankungen
 - e. CD4-Zellzahl bei Hodgkin-ED
 - f. Viruslast bei Hodgkin-ED
 - g. CDC-Stadium bei Hodgkin-ED
4. Antiretrovirale Therapie (ART)
 - a. Beginn der ART
 - b. Dauer der ART (Monate)
 - c. Substanzen
 - i. RTI (Reverse Transkriptase Inhibitoren)
 - ii. NRTI (Non Reverse Transkriptase Inhibitoren)
 - iii. PI (Proteaseinhibitoren)

C) Outcome

1. letztes Follow-up (Monat/Jahr)
2. Status der Hodgkinschen Erkrankung
3. HIV-Status (CD4-Zellzahl, Viruslast)
4. Exitus
 - a. HIV-bedingt
 - b. Hodgkin-bedingt
 - c. Andere Ursachen

Bei fehlendem Follow-Up wurden die ausstehenden Daten nach Möglichkeit durch Kontaktaufnahme mit den behandelnden Ärzten komplettiert.

2.4 Histologische Klassifizierung des M. Hodgkin

Die pathohistologische Untersuchung erfolgte nach Extirpation eines Lymphknotens oder anderen Gewebematerials. Zur histologischen Klassifizierung wurde die „Lukes und Butler-Klassifikation“ herangezogen [39] (Tabelle 1).

2.5 Stadieneinteilung des M. Hodgkin

Durchgeführt wurden eine körperliche Untersuchung, ein großes Labor einschließlich Bestimmung der CD4⁺-Zellzahl, Röntgen-Thorax-Untersuchungen, Sonographie des Abdomens, Computertomographien von Thorax, Abdomen und Becken sowie Knochenmark-Biopsien. Die Stadieneinteilung erfolgte anhand der Ann-Arbor-Klassifikation [12] (Tabelle 2).

2.6 Stadieneinteilung der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation

Das folgende Klassifikationssystem wurde 1993 von den Centers of Disease Control, Atlanta, USA, erstellt. Es gilt für alle Personen ab dem 13. Lebensjahr mit Nachweis einer HIV-Infektion [1] (Tabelle 4). Unterschieden werden jeweils 3 Kategorien, die von der Anzahl CD4-positiver Lymphozyten und der klinischen Symptomatik abhängen.

Kategorien in Bezug auf den CD4+ T-Lymphozytenbefund:

1. 500/ μ l CD4+ T-Zellen/ μ l oder CD4+ Anteil > 29%
2. 200 – 499/ μ l oder Anteil 14 – 28%
3. < 200/ μ l oder Anteil < 14%

Klinische Kategorien:

- A. Akute primäre HIV-Infektion (siehe 2.6.1), asymptomatische HIV-Infektion, generalisierte Lymphadenopathie (siehe 2.6.2)
- B. Symptomatisch, aber nicht A oder C (siehe alle bei 2.6.3 aufgeführten Syndrome)
- C. AIDS-Indikator-Krankheiten (siehe 2.6.4)

Tabelle 4. CDC-Klassifikation

Klinische Kategorien			
	A	B	C
Zahl der CD4+-Lymphozyten (/µl)	Asymptomatische oder akute HIV-Krankheit oder LAS *	Symptomatisch, aber nicht A oder C	AIDS-Indikatorkrankheiten
> 500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

* LAS: Lymphadenopathiesyndrom

2.6.1 Klinik und Labor in der Frühphase der Infektion: akutes retrovirales

Syndrom

Es handelt sich um ein „Mononukleose“-ähnliches Krankheitsbild, das bei 30 – 60% der Infizierten um die Zeit der Antikörperkonversion 1 – 6 Wochen post infectionem auftritt. Folgende Symptome stehen im Vordergrund: Fieber, Schwitzen, Schlappeheit, Myalgien, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Durchfall und Pharyngitis. Zudem können neurologische Symptome, Exantheme und Lymphadenopathien auftreten. Laborchemisch fallen niedrige Lymphozytenzahlen auf bei zunächst noch normalem CD4/CD8-Verhältnis, danach Anstieg der Lymphozyten, wobei CD8+-Lymphozyten stärker ansteigen. Daraus resultiert eine Umkehr des CD4/CD8-Verhältnisses. Atypische Lymphozyten treten auf. Nach Abklingen der klinischen Erscheinungen normalisiert sich das Blutbild wieder.

2.6.2 Lymphadenopathiesyndrom (LAS), Synonym: persistierende generalisierende Lymphadenopathie (PGL)

Etwa 50 – 70% aller HIV-seropositiven Patienten entwickeln ein LAS. Es ist definiert als Vorhandensein von mehr als 2 extralingualen Lymphdrüsenanschwellungen, die mindestens 3 Monate lang persistieren. Die häufigsten Lokalisationen finden sich zervikal, submandibulär, okzipital und axillär. Daneben treten auch mesenteriale und retroperitoneale Lokalisationen auf. Bei positivem HIV-Serostatus muß abgeklärt werden, ob zusätzlich eine Infektion mit Mykobakterien, ein Kaposi-Sarkom oder ein malignes Lymphom vorliegt.

2.6.3 Weitere Syndrome bei mäßiger Immundefizienz

Bei mäßiger Immundefizienz können weitere Erkrankungen und Syndrome auftreten wie beispielsweise eine idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), orale oder vulvo-vaginale Candida-Infektionen, eine orale Haar-Leukoplakie, periphere Neuropathien (20 – 40% der HIV-Patienten) oder rheumatische Erscheinungen. Häufig sind reaktivierte Varizella-Zoster-Infektionen (VZV).

2.6.4 AIDS („acquired immune deficiency syndrome“) - opportunistische Infektionen; Indikatorkrankheiten

Die das Vollbild AIDS bedingenden opportunistischen Infektionen werden durch Protozoen (*Toxoplasma gondii*, Kryptosporidien, *Isospora belli*), Pilze (z.B. *Pneumocystis carinii*, invasive Candidosen, *Cryptococcus neoformans*), Bakterien (*Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, schwere Streptokokken und Staphylokokken-Infektionen, etc.) und Viren (Herpes simplex-Virus [HSV], Zytomegalie-Virus [CMV], Varicella-Zoster-Virus [VZV] und JC-Virus (infektiöses Agens für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie, PML) ausgelöst.

Zudem gibt es weitere AIDS-definierende Erkrankungen wie beispielsweise das Kachexie-Syndrom („wasting syndrome“), direkte durch Neurotropie des HI-Virus bedingte Erkrankungen des ZNS und des peripheren Nervensystems sowie die AIDS-definierenden Malignome (Kaposi-Sarkom, aggressive Non-Hodgkin-Lymphome, primäre ZNS-Lymphome, invasives Zervixkarzinom).

Für die hier vorgelegte Studie wurden die Patienten entsprechend der CDC-Klassifikation eingeteilt, um Parameter wie CD4-Zellzahl und CDC-Kategorie auf ihre prognostische Wertigkeit bei Patienten mit HIV-assoziiertem M. Hodgkin überprüfen zu können.

2.7 Therapie

Eine Standardtherapie oder weithin akzeptierte Therapierichtlinien des HIV-assoziierten M. Hodgkin existieren nicht. Analog zur Behandlung des Hodgkin Lymphoms in der HIV-negativen Bevölkerung sind in der Literatur ebenso wie in der vorliegenden Arbeit überwiegend das COPP oder ABVD-Schema zum Einsatz gekommen bzw. deren Kombinationen (Tabelle 5) [8]. Seit Aktivierung der HD9-Studie der Deutschen Hodgkin

Studiengruppe im Jahre 1993 wurde auch bei HIV-Patienten das BEACOPP-basis Protokoll eingesetzt (Tabelle 6) [16; 17].

Tabelle 5. Standard-Chemotherapie-Schemata COPP und ABVD [16; 17]

COPP			
Cyclophosphamid ^a	650 mg/m ²	i.v.	Tag 1 und 8
Vincristin	1,4 mg/m ² (max. 2mg)	i.v.	Tag 1 und 8
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1-14
Prednison	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1-14
ABVD			
Adriamycin	25 mg/m ²	i.v.	Tag 1 und 14
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 1 und 14
Vinblastin	6 mg/m ²	i.v.	Tag 1 und 14
Dacarbacin	375 mg/m ²	i.v.	Tag 1 und 14
^a zusätzlich Uromitexan 20% der Cyclophosphamid-Dosis i.v. Stunde 0, 4 und 8. Am Therapietag vermehrte Flüssigkeitszufuhr (2,5l/die)			

Tabelle 6. BEACOPP-Schema der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe (DHSG) [16; 17]

BEACOPP-basis			
Cyclophosphamid ^a	1250 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	35 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid	200 mg/m ²	i.v.	Tag 1-3
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1-7
Prednison	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1-14
Vincristin	1,4 mg/m ² (max. 2 mg)	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 8
Wiederholung Tag 22			

In einigen Zentren in Deutschland wurde zudem das EBOEP-Schema (Etoposid, Bleomycin, Vincristin, Epirubicin, Prednison) und das EVBD-Schema (Epirubicin, Vinblastin, Bleomycin, Dacarbacin) [49] oder CHOP [42] bevorzugt eingesetzt.

Gängige Rezidivtherapie-Schemata sind IMVP-16 (Ifosfamid, Methotrexat, VP-16) [10] und das Dexa-BEAM-Protokoll (Dexamethason, BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan) [48].

Abhängig von der Verträglichkeit, der Compliance und dem Zeitpunkt der M. Hodgkin-Erstdiagnose wird gleichzeitig zur Chemotherapie die HIV-Infektion mit einer ART bzw. HAART behandelt. Die HAART besteht aus mindestens zwei nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) in Kombination mit einem Proteinaseinhibitor (PI) oder einem nicht nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI).

Tabelle 7 gibt einen Überblick über antiretrovirale Substanzen, die bei den Patienten der Kohortenstudie zum Einsatz gekommen sind.

Tabelle 7. Antiretrovirale Medikamente zur Behandlung der HIV-1-Infektion, die bei den Patienten der Kohortenstudie zum Einsatz kamen.

Substanz	Abkürzung	Handels-Name	Dosierung	Tabletten/d	Klasse
Zidovudin	AZT	Retrovir	200 mg 3 x/d oder 250-300 mg 2 x/d	6	NRTI
Lamivudin	3TC	Epivir	150 mg 2 x/d	2	NRTI
Zidovudin / Lamivudin	AZT/3TC	Combivir	300/150 mg 2 x/d	2	NRTI
Abacavir	ABC	Ziagen	300 mg 2 x/d	2	NRTI
Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir	AZT/3TC/ ABC	Trizivir	300/150/300 mg 2 x/d	2	NRTI
Stavudin	D4T	Zerit	40 mg 2 x/d	2	NRTI
Didanosin	DDI	Videx	400 mg 1 x/d	1 oder 2	NRTI
Zalcitabin	DDC	Hivid	0,75 mg 3 x/d	3	NRTI
Saquinavir	SQV	Fortovase	1200 mg 3 x/d	18	PI
Saquinavir	SQV	Invirase	600 mg 3 x/d	9	PI
Indinavir	IND	Crixivan	800 mg 3 x/d	6	PI
Ritonavir	RTV	Norvir	600 mg 3 x/d	12	PI
Nelfinavir	NFV	Viracept	1250 mg 2 x/d	10	PI
Lopinavir/ Ritonavir	LPV/RTV	Kaletra	400/100 mg 2 x/d	6	PI
Nevirapin	NVP	Viramune	200 mg 2 x/d	2	NNRTI
Efavirenz	EFV	Sustiva	600 mg 1 x/d	1	NNRTI

NRTI, nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor ; PI, Protease-Inhibitor ; NNRTI, Nichtnukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor.

2.8 Evaluation und Definition der Therapieergebnisse

In die statistische Auswertung des Chemotherapie-Ergebnisses wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mindestens zwei Zyklen Chemotherapie erhalten hatten.

Eine komplette Remission (CR) wurde definiert als vollständige Rückbildung aller beschriebenen Krankheitsmanifestationen (klinisch und radiologisch), kombiniert mit dem Ausbleiben sich neu entwickelnder Krankheitszeichen für mindestens vier Wochen nach Beendigung der Chemotherapie.

Als partielle Remission (PR) wurde eine Reduktion von $\geq 50\%$ der zuvor messbaren pathologischen M. Hodgkin-Areale definiert, kombiniert mit dem Ausbleiben sich neu entwickelnder Krankheitszeichen für mindestens vier Wochen nach Beendigung der Chemotherapie.

Eine progrediente Erkrankung (progressive disease, PD) wurde definiert als Reduktion von weniger als 50% oder Zunahme der zuvor messbaren pathologischen M. Hodgkin-Areale.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird auf eine Definition der Kategorien „minimales Ansprechen“ (minimal response) bzw. „stabile Erkrankung“ (stable disease) verzichtet, da in Anlehnung an bisherige Untersuchungen zum HIV-assoziierten Morbus Hodgkin weitere Unterteilungen in Kategorien unzureichenden Ansprechens prognostisch ohne Relevanz sind.

2.9 Statistische Methoden

Die Überlebenskurven wurden gemäß der Methode nach Kaplan-Meier [35], der Vergleich von Überlebensdaten und Patientencharakteristika (Tab. 15) verschiedener Untergruppen nach dem Logrank-Test [47] durchgeführt. Ein p-Wert von unter 0,05 gilt als statistisch signifikant. Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Programm SPSS (Version 11.0.1). Als Testverfahren wurden der χ^2 -Test, falls die Cochran-Kriterien nicht erfüllt wurden, der „Fisher's exact test“ benutzt. Gruppenunterschiede wurden mit dem Mann-Whitney U-Test analysiert. Als progressionsfreies Überleben (PFS, progression free survival) wurde der Zeitraum vom Therapiebeginn des M. Hodgkin bis zur erstmaligen Lymphomprogression, als Gesamtüberleben (OS, overall survival) der Zeitraum von der M. Hodgkin-Erstdiagnose bis zum Todeszeitpunkt definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Anzahl der Patienten

Es wurden 62 männliche und 4 weibliche HIV-positive Patienten aus 10 verschiedenen deutschen Institutionen, bei denen zwischen 06/1984 und 02/2004 ein M. Hodgkin diagnostiziert und/oder behandelt wurde, in die Studie eingeschlossen.

3.2 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum ist definiert als Zeit zwischen M. Hodgkin-Erstdiagnose und letztem Follow-Up.

Die mediane Beobachtungszeit beträgt 13 Monate mit einem Minimum von null Monaten (d.h. die Diagnose wurde erst post mortem durch die Obduktion festgestellt, was bei einer Patientin der Fall war) und einem maximalen Beobachtungszeitraum von 71 Monaten.

3.3 Patientenmerkmale bei M. Hodgkin-Erstdiagnose

In Tabelle 8 sind die Patientenmerkmale bei Erstdiagnose des M. Hodgkin aufgeführt. Die unterschiedliche Gesamt-Anzahl der Patienten ist durch die z. T. fehlende Dokumentation in den Krankenakten begründet. Die angegebene Prozentzahl ist validiert.

Die Patientin, bei der die Diagnose M. Hodgkin erst durch die Obduktion festgestellt wurde, war zu diesem Zeitpunkt 32 Jahre alt und heterosexuell. Eine HIV-Infektion war seit 1,5 Jahren bekannt; sie erhielt eine HAART. Durch die Obduktion wurde ein disseminierter M. Hodgkin im Stadium IV festgestellt mit Befall von Leber, Milz und Knochenmark.

3.3.1 Alter der Patienten

Der Altersmedian bei M. Hodgkin-Erstdiagnose liegt bei 37 Jahren. Die Spanne erstreckt sich von 23 bis 57 Jahren.

Tabelle 8. Patientenmerkmale bei M. Hodgkin-Erstdiagnose

	Anzahl Patienten (n)	Prozent (%), validiert
Risikogruppe i.v. – Drogenabusus	52	100,0
Ja	6	11,5
Nein	46	88,5
Sex. Orientierung	48	100,0
homosexuell	33	68,8
heterosexuell	13	27,1
bisexuell	2	4,2
Histologie	50	100,0
nodulär-sklerosierend	16	32,0
Mischtyp	28	56,0
Lymphozytenarm	6	12,0
Lymphomstadium	66	100,0
Stadium I	7	10,6
Stadium II	12	18,2
Stadium III	13	19,7
Stadium IV	34	51,5
CDC-Stadium	65	100,0
A 1-3	16	24,6
B 1-3	11	16,9
C 1-3	38	58,5
CD4-Zellzahl	64	100,0
>499/ μ l	10	15,6
200-499/ μ l	17	26,6
<200	37	57,8
Viruslast	40	100,0
<50 copies/ml	13	32,5
>50 copies/ml	27	67,5
Median (Spanne)	5000 (0 – 468000)	
LDH	61	100,0
bis 240 U/l	42	68,9
>240 U/l	19	31,1
B-Symptomatik	66	100,0
Ja	53	80,3
Nein	13	19,7
Lymphom- Lokalisation	66	100,0
Nodulär	19	28,8
Extranodulär	8	12,1
beides	39	59,1
Mediastinalbefall	66	100,0
Ja	25	37,9
nein	41	62,1

3.3.2 Verteilung der HIV-Risikogruppen

Angaben zur sexuellen Orientierung lagen für 48 Patienten vor. Die Mehrzahl der Patienten (n= 33; 68,8%) ist homosexuell, eine bisexuelle Orientierung wurde von 2 Patienten (4,2%) angegeben, 13 Patienten (27,1%) sind heterosexuell.

Ein i.v. Drogenabusus lag bei 6 Patienten (11,5%) vor.

3.3.3 Histologieverteilung

In 16 Fällen wurde keine histologische Subtypisierung des Hodgkin Lymphoms gefunden. Ob es sich hierbei lediglich um einen Dokumentationsfehler handelt oder ob eine pathologische Subtypisierung anhand des vorliegenden Gewebes nicht möglich gewesen war bzw. zu keinem Ergebnis geführt hatte, kann nicht sicher geklärt werden. Unter den restlichen 50 eindeutig klassifizierten Fällen war der Mischtyp (mixed-cellularity, MC) mit 28 Patienten (56%) am häufigsten vertreten gefolgt vom nodulär sklerosierenden Typ (NS) (n=16, 32%). Sechs Patienten (12%) hatten einen lymphozytenarmen Typ (lymphozyte-depletion, LD).

3.3.4 Stadienverteilung

Das Stadium I war bei nur 7 Patienten (10,6%) und somit am geringsten vertreten. Ein Stadium II wurde in 12 Fällen (18,2%) diagnostiziert, gefolgt von Stadium III, das bei 13 Patienten (19,7%) auftrat (Tabelle 8).

Am häufigsten, nämlich bei 34 Patienten (51,5%), wurde bereits bei Erstdiagnose ein Stadium IV festgestellt. Zusammengefasst heißt das, dass die niedrigen Stadien I und II in 19 Fällen (28,8%) und die Stadien III und IV in 47 Fällen (71,2%) diagnostiziert wurden.

Bei 53 Patienten (80,3%) waren B-Symptome dokumentiert.

Bezüglich der Lymphomlokalisierung konnte folgende Verteilung evaluiert werden. Ein ausschließlich nodulärer Befall fand sich bei 19 Patienten (28,8%), in 8 Fällen (12,1%) lag ein ausschließlich extranodulärer Befall vor.

In 39 Fällen (59,1%) wurden von Beginn an sowohl noduläre als auch extranoduläre Herde diagnostiziert. Es handelt sich also bei fast 60% der Patienten um einen bereits bei Erstdiagnose disseminierten M. Hodgkin. Davon wiesen 23 Patienten (34,8%) einen Knochenmarkbefall, 20 (30,3%) einen Leberbefall und 27 Patienten (40,9%) einen Milzbefall

auf. Ein Patient hatte einen isolierten Lymphombefall des Nasopharynx. Ein Zweiter wies einen Befall von Nieren, Perikard und Haut auf. Ein mediastinaler Befall lag bei 25 Patienten (37,9 %) vor.

Die Verteilung des Organbefalls ist in den Tabellen 9 und 10 zusammengefasst.

Tabelle 9. Extranodale Lymphom-Manifestation

Organbefall	Anzahl der Patienten	Prozent %
Kein Organbefall	19	28,8
S (allein)	7	10,6
H (allein)	6	9,1
KM (allein)	10	15,2
S / H	4	6,1
S / KM	5	7,6
S / andere	3	4,5
H / KM	1	1,5
H / andere	1	1,5
S / H / KM	4	6,1
S / H / andere	1	1,5
S / H / KM / andere	3	4,5
Andere	2	3,0

S: Milz, H: Leber, KM: Knochenmark, andere: Lunge, Niere, Perikard, Nasopharynx

Tabelle 10. Verteilung des Leber-/Milz-/Knochenmark-Befalls (H/S/KM)

H/S/KM-Befall	Anzahl der Patienten	Prozent %
H	20	30,3
S	27	40,9
KM	23	34,8

3.3.5 HIV-Status, opportunistische Infektionen, CD4-Zellzahl und Viruslast bei M. Hodgkin-Erstdiagnose

Das CDC-Stadium bei M. Hodgkin-Erstdiagnose ist bei 65 Patienten bekannt. 27 Patienten (41,5%) befanden sich im Stadium A oder B der HIV-Infektion. Bei 38 HIV-Infizierten (58,5%) ging der Hodgkin-Diagnose bereits eine AIDS-definierende Erkrankung voraus, wobei sich 29 der 38 Patienten (44,6%) im Stadium C3 befanden.

In 12 Fällen (18,2%) waren Infektionen mit Varizella Zoster Virus (VZV) oder Cytomegalie-Virus (CMV) aufgetreten (10 Patienten: VZV, 1 Patient: VZV+CMV, 1 Patient: CMV). Fünf Patienten (7,6%) hatten eine Herpes Simplex-Virus –Infektion durchgemacht Condylomata acuminata (genitale Feigwarzen), hervorgerufen durch eine Infektion mit dem Humanen Papilloma-Virus Typ 6 (HPV-6), zeigten sich bei 4 Patienten (6,1%). Eine orale Haarleukoplakie (EBV-assoziiert) war bei 2 Patienten (3,0%) beschrieben worden.

Zehn Patienten (15,2%) hatten eine orale oder ösophagiale Candidiasis in der Vorgeschichte.

Bei jeweils 3 Patienten (4,5%) war eine Tuberkulose bzw. eine Pneumozystis-carinii-Pneumonie festgestellt und therapiert worden, bei einem Patient (1,5%) eine interstitielle Pneumonie, hervorgerufen durch Mycobakterium avium intracellulare (MAI).

Zwei Patienten (3,0%) hatten vor der M. Hodgkin-Erstdiagnose eine cerebrale Toxoplasmose, ein weiterer Patient ein Non-Hodgkin-Lymphom. Ein Kaposi-Sarkom wurde bei 5 Patienten (7,6%) diagnostiziert.

Die CD4-Zellzahl bei M. Hodgkin-Erstdiagnose war bei 64 Patienten verfügbar. Hierbei zeigte sich folgende Verteilung:

In 10 Fällen (15,6%) betrug die CD4-Zellzahl mehr als 499/ μ l. Eine CD4-Zellzahl von 200 – 499/ μ l konnte bei 17 Patienten (26,6%) festgestellt werden. Die restlichen 37 Patienten (57,8%) wiesen CD4-Zellen unter 200 / μ l auf.

Daten zur Viruslast bei M. Hodgkin-Erstdiagnose sind bei 40 Patienten bekannt. Die Viruslast betrug im Median 5000 Kopien/ml (Spanne 0 – 468.000). Ein Wert < 50 Kopien/ml zeigte sich bei 13 Patienten (32,5%), eine Viruslast von > 50 Kopien/ml bei 27 Patienten (67,5%).

3.3.6 LDH (Lactatdehydrogenase)

Eine Dokumentation der LDH zum Zeitpunkt der Hodgkin-ED lag bei 61 Patienten vor. Bei 19 Patienten (31,1%) stellte sich die LDH als erhöht heraus (Normwert bis 240 U/l). 42 Patienten (68,9%) hatten normale LDH-Werte.

3.4 Therapie des M. Hodgkin

3.4.1 Chemotherapie und Komplikationen

In den verschiedenen Zentren wurden 6 verschiedene Chemotherapieschemata in teils unterschiedlichen Kombinationen eingesetzt.

In kurativer Absicht wurden im Durchschnitt 4,8 (Range:0 -13) Chemotherapiezyklen durchgeführt. Für einen Einschluss in die statistische Auswertung mussten die Patienten mindestens 2 Zyklen erhalten haben. Am häufigsten wurden insgesamt 4 Zyklen der jeweiligen Chemotherapie verabreicht (n=15, 23,1%).

7 Patienten (10,8%) erhielten aufgrund persönlicher Ablehnung der Therapie (n=1), zu schlechtem Allgemeinzustand bei M. Hodgkin-Erstdiagnose (n=4), lokalem Nasopharynx-Befall mit alleiniger Radiatio (n=1) oder weil der M. Hodgkin erst durch die Obduktion festgestellt wurde (n=1) keine Chemotherapie.

Ein weiterer Patient mit Hodgkin Lymphom im Stadium IV (Erstdiagnose 10/91) erhielt 6 Zyklen Chemotherapie (Ergebnis CR). Es konnten keine genauen Angaben über das bei ihm verwendete Therapieprotokoll in Erfahrung gebracht werden. Dieser Patient verstarb 7

Monate nach Hodgkin-Erstdiagnose an den Folgen einer CMV-Infektion (HIV-Erstdiagnose 09/85).

Somit erhielten 59 Patienten eine Chemotherapie zur Behandlung des M. Hodgkin.

Wegen der fehlenden Daten zur Art der Chemotherapie im Falle des o.g. Patienten wurden in die weitere Auswertung nur 58 Patienten einbezogen.

In Tabelle 11 ist die Verteilung der verwendeten Chemotherapieschemata aufgeführt.

Tabelle 11. Verwendete Chemotherapieschemata in der Studienpopulation

Chemotherapieschema	Anzahl der Patienten (n=66)	Prozent (%)
Keine Chemotherapie *	7	10,6
ABVD	17	25,8
EBVD	1	1,5
BEACOPP-Basis	4	6,1
EBOEP	6	9,1
CHOP	4	6,1
COPP/ABVD	16	24,2
COPP/EBOEP	2	3,0
COPP/ABVD gefolgt von IMVP16 **	1	1,5
COPP/ABVD gefolgt von BEACOPP **	1	1,5
CHOP gefolgt von BEACOPP **	3	4,6
CHOP gefolgt von IMVP16 **	2	3,0
ABVD gefolgt von DEXA-BEAM **	1	1,5
Schema unbekannt	1	1,5

* bei 1 Patientin wurde das Hodgkin-Lymphom erst durch eine Obduktion festgestellt; 1 Patient lehnte eine Chemotherapie ab; 1 Patient wurde aufgrund eines lokalen Nasopharynx-Befalls nur bestrahlt; 4 Patienten erhielten aufgrund eines zu schlechten AZ bei Hodgkin-ED keine Chemotherapie.

** Salvage-Therapie

Mit nur einem Schema, und zwar ABVD, EBVD, BEACOPP-basis, EBOEP oder CHOP, wurden insgesamt 32 Patienten behandelt (Tabelle 11). Hierbei ist anzumerken, dass in 8

Fällen das CHOP-Protokoll (Cyclophosphamid, Doxorubizin, Vincristin, Prednison) Anwendung fand. Dieses Schema wurde in einem Zentrum (AVK Berlin) bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand als Primärtherapie eingesetzt. Die häufigste Kombination bestand aus COPP/ABVD (n= 18). 2 Patienten erhielten die Kombination COPP/EBOEP (Uniklinik Frankfurt). Zudem wurden diverse zentrumsabhängige Kombinationstherapien angewandt.

Als Salvage-Therapie für Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung dienten BEACOPP, IMVP16 oder Dexa-BEAM. In Tabelle 12 sind Primär- und Salvage-Therapien gegenübergestellt.

Tabelle 12. Primärtherapie/Salvage-Therapie

Primärtherapie	Anzahl der Patienten	Salvage-Therapie	Anzahl der Patienten
ABVD	18	BEACOPP	4
EBVD	1	IMVP16	3
BEACOPP-Basis	4	Dexa-BEAM	1
EBOEP	6		
CHOP	9		
COPP/ABVD	18		
COPP/EPOEP	2		
Schema unbekannt	1		

32 von 57 Patienten (56,1%) erhielten prophylaktisch oder therapeutisch G-CSF.

3.4.2 Toxizität unter der Chemotherapie

Nur für einen Teil der chemotherapierten Patienten liegen detaillierte Daten zur Toxizität vor: Eine Dosisreduktion aufgrund einer hochgradigen Knochenmark-Suppression (WHO-Grad III, IV) oder durch Auftreten von opportunistischen Infektionen oder anderer Chemotherapiebedingter Toxizitäten (wie z.B. periphere Polyneuropathie) wurde in 15 von 55 diesbezüglich auswertbaren Fällen (27,3%) vorgenommen.

Bei 18 von 49 Patienten (36,7%) trat während der Chemotherapie eine schwere (WHO-Grad III/IV) Leukopenie auf, in 11 von 46 Fällen (23,9%) eine schwere Anämie und bei 13 von 46 Patienten (28,3%) eine schwere Thrombopenie.

26 von 58 auswertbaren Patienten (44,8%) entwickelten im Verlauf der Chemotherapie opportunistische Infektionen und bei 24 Patienten (41,4%) traten andere AIDS-definierende Krankheiten bzw. toxische Begleiterscheinungen auf, auf die im folgenden weiter eingegangen wird:

Bei 12 Patienten (20,7%) traten Infektionen mit VZV oder CMV auf (10 Patienten: VZV, 1 Patient: VZV+CMV, 1 Patient: CMV). Fünf Patienten (8,6%) entwickelten eine HSV-Infektion.

Mykosen, hier speziell orale oder ösophagiale Candidiasis und ein Fall von Kryptokokkose wurden bei 22 Patienten (37,9%) diagnostiziert.

HPV-6 assoziierte Condylomata acuminata (genitale Feigwarzen) zeigten sich bei 3 Patienten (5,2%).

4 Patienten (6,9%) entwickelten eine Tuberkulose und in 7 Fällen (12,1%) wurde eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie festgestellt und therapiert. 4 Patienten (6,9%) erkrankten an einer interstitiellen Pneumonie, hervorgerufen durch Mycobakterium avium intracellulare (MAI).

Bei einem Patienten wurde im Verlauf der Chemotherapie eine cerebrale Toxoplasmose und bei einem anderen eine HIV-Enzephalopathie festgestellt (3,4%).

2 Patienten (3,4%) entwickelten ein HIV-wasting-syndrom. Schließlich wurde in 6 Fällen (10,3%) ein Kaposi-Sarkom diagnostiziert.

Tabelle 13 vergleicht die prozentuale Verteilung der opportunistischen Infektionen/Begleiterkrankungen bei M. Hodgkin-Erstdiagnose mit der unter Chemotherapie.

3.4.3 Radiatio

Insgesamt wurden 16 Patienten (24,2%) einer Strahlentherapie unterzogen. Davon befanden sich 13 Patienten im Stadium I oder II der Erkrankung; die restlichen 3 Patienten hatten bereits einen M. Hodgkin im Stadium III oder IV.

15 dieser Patienten erhielten eine kombinierte Radio-Chemotherapie und ein Patient wurde aufgrund seines isolierten Lymphombefalls des Nasopharynx nur mit Radiatio (46 Gray) behandelt. Die durchschnittliche Gesamt-Strahlendosis betrug 30-40 Gy.

Tabelle 13. Vergleich der opportunistischen Infektionen (OI) / Begleiterkrankungen vor/bei M. Hodgkin-Erstdiagnose und im Verlauf der Chemotherapie

Opportunistische Infektion/ Erkrankungen	vor/bei Hodgkin-ED (n=66) n (%)	im Verlauf der CT (n=58) n (%)
VZV/CMV	12 (18,2)	12 (20,7)
Mykosen	10 (15,2)	22(37,9)
HSV ½	5 (7,6)	5 (8,6)
HPV Typ 6	4 (6,1)	3 (5,2)
Orale Haarleukoplakie / EBV	2 (3,0)	0
Kaposi-Sarkom	5 (7,6)	6 (10,3)
PCP	3 (4,5)	7 (12,1)
TBC	3 (4,5)	4 (6,9)
MAI	1 (1,5)	4 (6,9)
cerebraleToxoplasmose	2 (3,0)	1 (1,7)
NHL	1 (1,5)	0
HIV-Enzephalopathie	0	1 (1,7)
HIV-wasting-syndrome	0	2 (3,4)

3.5 Primäres Chemotherapieergebnis und Rezidivrate

Der mediane Beobachtungszeitraum der chemotherapierten Patienten beträgt 17 Monate (range 1-71). Die Dokumentation des primären Therapieergebnisses ist bei 56 der 58 chemotherapierten Patienten vorhanden.

Eine komplette Remission (CR) erreichten primär 33 Patienten (58,9%). Bei 14 Patienten (25,0%) wurde eine partielle Remission (PR) erzielt. 9 Patienten (16.1%) erwiesen sich als progredient (PD).

Bei 11 von 47 Patienten (23.4%), die primär eine CR oder PR erreicht hatten, trat ein Rezidiv auf (in 4 Fällen nach vorheriger CR, bei 7 Patienten nach PR).

3.6 Lymphomstatus bei letztem Follow-Up

Bei 4 der 58 chemotherapierten Patienten fehlen Daten zum Lymphomstatus beim letzten Follow-Up. 29 Patienten (53,7%) befanden sich zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up noch in

kompletter Remission (CR). 10 Patienten (18,5%) wiesen den Status der partiellen Remission (PR) auf, bei 15 Patienten (27,8%) zeigte sich eine Progression des M. Hodgkin.

3.7 Therapie der HIV-Infektion

Der früheste dokumentierte Zeitpunkt, zu dem eine antiretrovirale Therapie (ART) in der Studienpopulation begonnen wurde ist September 1989, der späteste August 2002. Ob in der Zeit von 1987 (Verfügbarkeit der ART) bis 1989 ein Patient mit einer ART behandelt wurde, geht aus der für die Studie erfolgten Dokumentation nicht hervor.

11 Patienten (16.6%) erhielten keine antiretrovirale Therapie, entweder weil der Morbus Hodgkin in der Zeit vor 1987 - dem Jahr, in dem erste antiretrovirale Substanzen zur Verfügung standen - diagnostiziert wurde oder weil die Compliance der Patienten unzureichend war.

Bei 5 der 66 Patienten (7.6%) konnte keine ausreichende Dokumentation über eine eventuelle ART in den Krankenakten gefunden werden. Die Hodgkin-Erstdiagnose fiel bei 3 dieser 5 Patienten in die prä-Haart Ära und bei 2 in die HAART-Ära (Hodgkin-ED 2/97 und 11/97).

Die folgende Analyse zum Einsatz einer ART bezieht sich somit auf 50 Patienten.

Da bis 1996 in der sogenannten prä-HAART-Ära auf breiter Basis nur nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und noch keine nichtnukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und Proteinaseinhibitoren (PI) zur Verfügung standen, erhielten 17 Patienten (34%) eine antiretrovirale Therapie ausschließlich mit NRTIs.

In der HAART-Ära, d.h. seit 1997, wurden 33 von 61 auswertbaren Patienten (54,1%) behandelt. In der Regel wurden zwei nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit einem Proteinaseinhibitor (PI) oder einem nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) kombiniert (letztere Kombination bei 1 Patienten).

3.7.1 Antiretrovirale Therapie bei Hodgkin-Diagnose

Bei 32 der 33 mit HAART therapierten Patienten ist der Status der antiretroviralen Therapie zum Zeitpunkt der Hodgkin-ED dokumentiert. 26 der 32 in der HAART-Ära behandelten Patienten (81.3%) standen zu Beginn der Chemotherapie bereits unter einer HAART, 6 Patienten (18.8%) waren zu Beginn der Chemotherapie HAART-naiv.

3.8 Status der HIV-Infektion bei letztem Follow-Up

Die Dokumentation der CD4-Zellzahl beim letzten Follow-Up ist bei 61 Patienten vorhanden. 10 Patienten (16,4%) hatten eine CD4-Zellzahl > 499/ μ l. In 11 Fällen (18,0%) lag die CD4-Zellzahl zwischen 200-499/ μ l und bei 40 Patienten (65,6%) betrug sie weniger als 200/ μ l. Absolute CD4 Zellzahlen liegen nicht vor.

Tabelle 14 vergleicht die CD4-Zellzahl-Verteilung bei M. Hodgkin-Erstdiagnose mit der beim letzten Follow-Up. Es fällt auf, dass die Anzahl der Patienten mit hoher CD4-Zellzahl (\geq 500/ μ l) etwa gleich geblieben ist, und die Anzahl der Patienten mit CD4- Zellen unter 200/ μ l leicht ansteigt.

Tabelle 14. CD4-Zellzahl bei M. Hodgkin-Erstdiagnose und beim letzten Follow-Up

CD4-Zellzahl / μl	bei Hodgkin-Erstdiagnose in % (n=64)	beim letzten Follow-Up in % (n=61)
> 499	15,6	16,4
200 – 499	26,6	18,0
< 200	57,8	65,6

3.9 HAART-Response

Ansprechen auf HAART (HAART-response) bedeutet, dass unter einer mindestens 3-monatigen Behandlung mit einer HAART die CD4-Zellzahl zumindest einmal um > 100/ μ l angestiegen ist oder zumindest einmal eine Viruslast von < 500 copies/ml erreicht wurde. Bei 29 der 33 Patienten, die mit einer HAART behandelt wurden, liegt eine ausreichende Dokumentation über den CD4-Zellverlauf bzw. die Viruslast zur Beurteilung des Ansprechens auf HAART vor. Eine HAART-response zeigten 21 der 29 Patienten (72,4%).

3.10 Vergleich pre-HAART-Ära versus post-HAART-Ära

Tabelle 15 zeigt den Vergleich einiger Merkmale bei M. Hodgkin-Erstdiagnose in der prä-HAART-Ära mit denen der post-HAART-Ära.

Aus der prä-HAART-Ära sind 28 Patienten dokumentiert. Darunter befinden sich auch die 11 Patienten, die aufgrund einer AIDS-Erkrankung vor 1987 keine ART bekamen bzw. die aufgrund einer zu schlechten Compliance nicht mit einer ART behandelt wurden.

In der post-HAART-Ära sind 33 Patienten dokumentiert (siehe auch 3.7.1).

**Tabelle 15. Vergleich von Patienten-Charakteristika bei Lymphom-Erstdiagnose
(prä-HAART-Ära versus post-HAART-Ära)**

Parameter bei Erstdiagnose des M. Hodgkin	Prä-HAART-Ära (n=28), n (%)	Post-HAART-Ära (n=33), n (%)	Signifikanz (p)
Altersmedian (range)	39 (23-57)	36 (23-50)	n.s.
Geschlecht m / w	27 / 1	30 / 3	n.s.
Lymphom-Stadium III/ IV	21 (75)	23 (70) **	n.s.
Extranodale Manifestation	20 (71)	23 (70)	n.s.
Mediastinalbefall	8 (29)	14 (42)	n.s.
LDH > Norm	7 (27)	11 (37)	n.s.
B-Symptome	26 (93)	23 (70)	0.023
CDC-Stadium C 1-3	18 (67)*	18 (55)	n.s.
CD4-Zellzahl <200/ μ l	19 (70)*	16 (50)	n.s.
Chemotherapie durchgeführt	20 (74)*	33 (100)	0.002
CR	12 (44)*	22 (67)	0.08

* n=27; ** n=32

Mit Ausnahme von B-Symptomen, die bei Patienten unter HAART seltener beobachtet wurden, finden sich keine signifikanten Unterschiede in den Patienten-Charakteristika. Allerdings erhielten signifikant mehr Patienten in der HAART-Ära eine Chemotherapie (Tab. 15).

3.11 Überlebensdaten

3.11.1 Mortalität

Insgesamt verstarben 34 Patienten (54%), wobei Angaben über den Exitus bei 63 der 66 Patienten vorhanden sind. 17 Patienten (27%) verstarben an einer progredienten HIV-Infektion. Die Progression des M. Hodgkin war bei 9 Patienten (14,3%) und beides – progrediente HIV-Infektion und progredienter M. Hodgkin - bei 7 Patienten (11,1%) der ursächliche Faktor. Ein Patient verstarb durch Suizid (1,6%).

Die Gesamtmortalität beträgt somit 54% (34 von 63), die Lymphom-bedingte Mortalität 25.4% (16 von 63).

3.11.2 Überlebensraten

3.11.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Bei 7 der 58 chemotherapierten Patienten fehlen genaue zeitliche Angaben zum PFS. Die 51 auswertbaren Patienten hatten ein PFS von median 12 Monaten (Range 0-69 Monate,

Standardabweichung 15,99).

3.11.2.2 Gesamtüberlebensrate (OS)

Die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate der 63 Patienten, zu denen Angaben zum Überleben vorliegen, beträgt unabhängig vom Lymphomstadium und Stadium der HIV-Infektion 42%. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 22 Monaten (Range 1-71 Monate) (Abbildung 1).

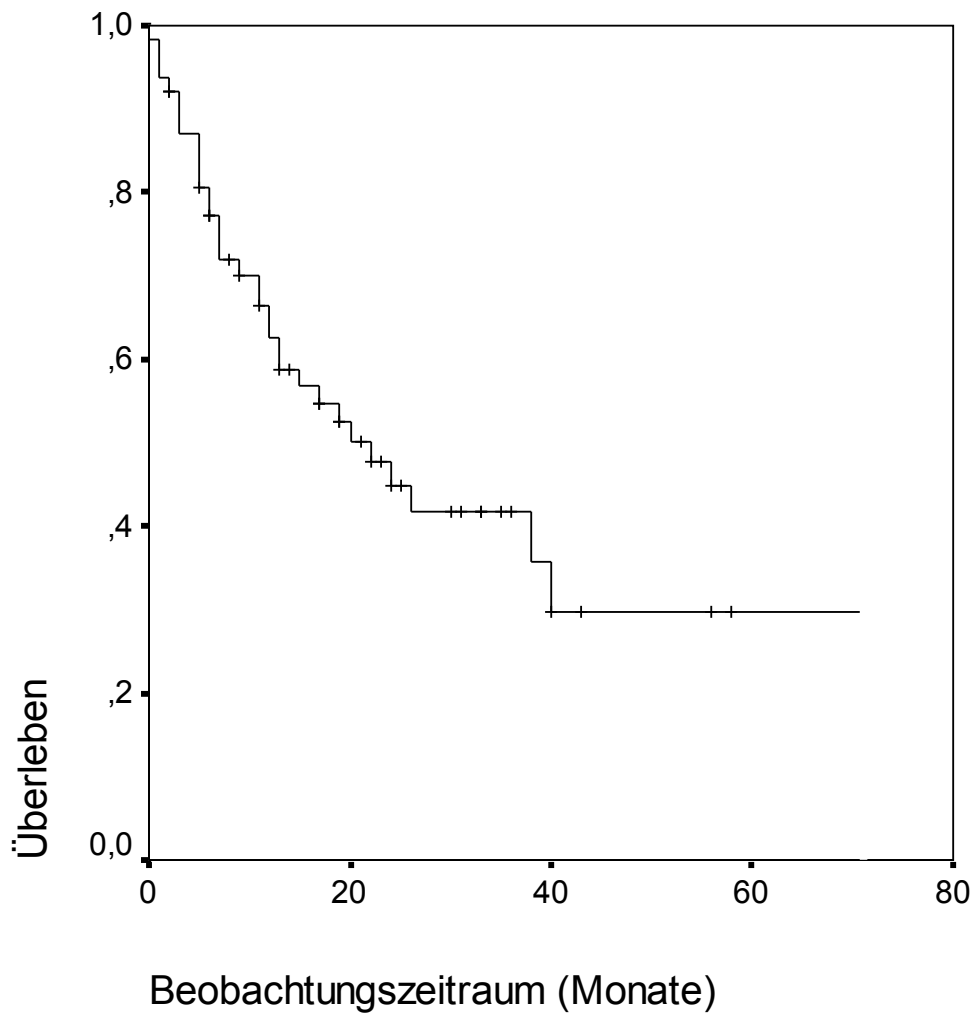


Abbildung 1. Gesamtüberleben (n=63)

3.11.2.3 Überlebensraten in Bezug auf die Lymphom -Histologie

Abbildung 2 zeigt die Überlebensraten in Bezug auf die Lymphom-Histologie (n=47).

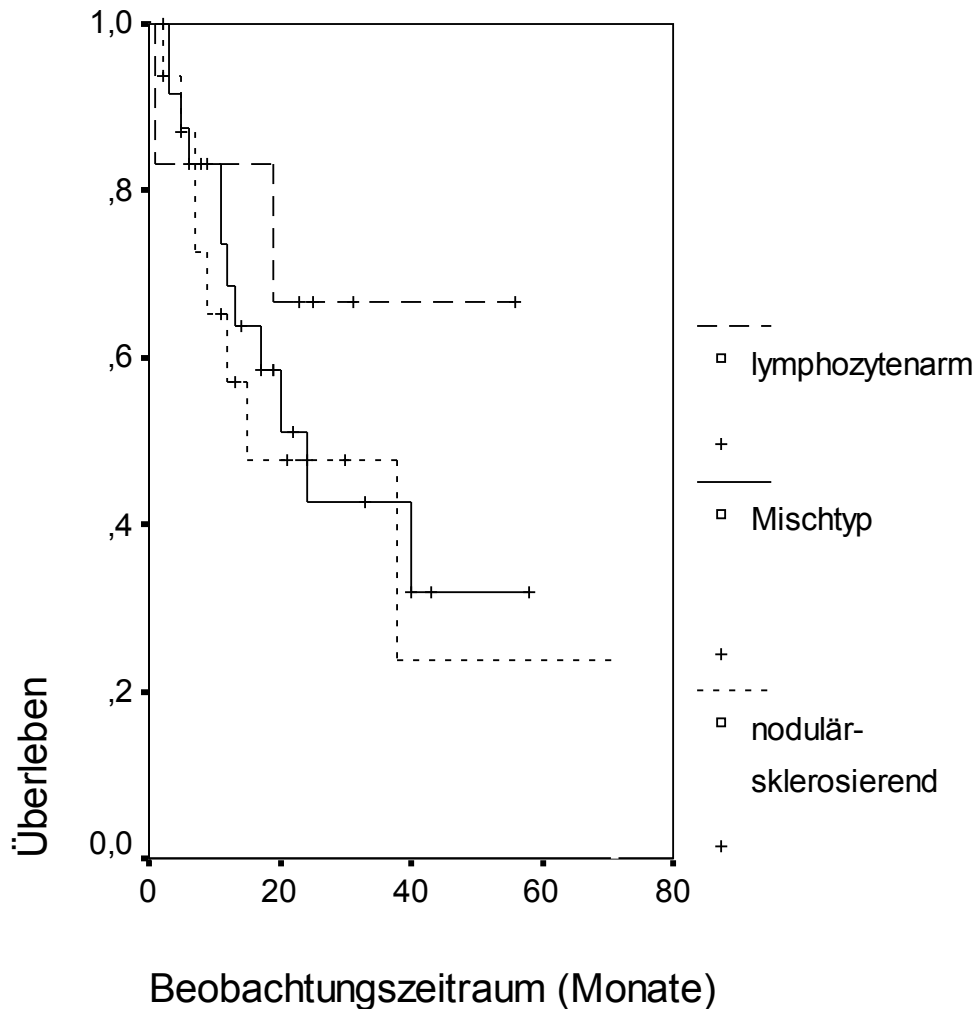


Abbildung 2. Überlebensraten in Bezug auf die Lymphomhistologie (n=47); nodulär-sklerosierend: n=16, Mischtyp: n=25, Lymphozytenarm: n=6

Patienten mit dem histologischen Typ der nodulären Sklerose (n=16) erreichen eine 3-Jahres-Überlebensrate von circa 24% (medianes Überleben 15 Monate). Patienten, die histologisch den Mischtyp (mixed-cellularity) aufweisen (n=25), haben eine 3-Jahres-Überlebensrate von circa 42% (medianes Überleben 24 Monate). Eine 3-Jahres-Überlebensrate von circa 68% erreichen Patienten des lymphozytenarmen Typs (n=6); das mediane Überleben wurde hier nicht erreicht. Der unerwartet gute Verlauf dieser Patienten könnte damit erklärt werden, dass 5 der 6 Patienten eine HAART erhielten. Es ergibt sich nach dem Logrank-Test bei einem p-

Wert von 0,58 keine statistische Relevanz.

3.11.2.4 Überlebensraten in Bezug auf das Stadium des M. Hodgkin

Beim direkten Vergleich der M. Hodgkin-Stadien I / II versus III / IV, liegt die 3-Jahres-Überlebensrate in den Stadien I / II bei ca. 72%. Die 3 Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Stadium III / IV beträgt 32% (n=63). Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Stadium I / II beträgt 38 Monate (n=17), die der Patienten mit Stadium III / IV liegt bei 17 Monaten (n=46). Nach dem Logrank-Test ergibt sich jedoch keine statistische Signifikanz (p=0,13).

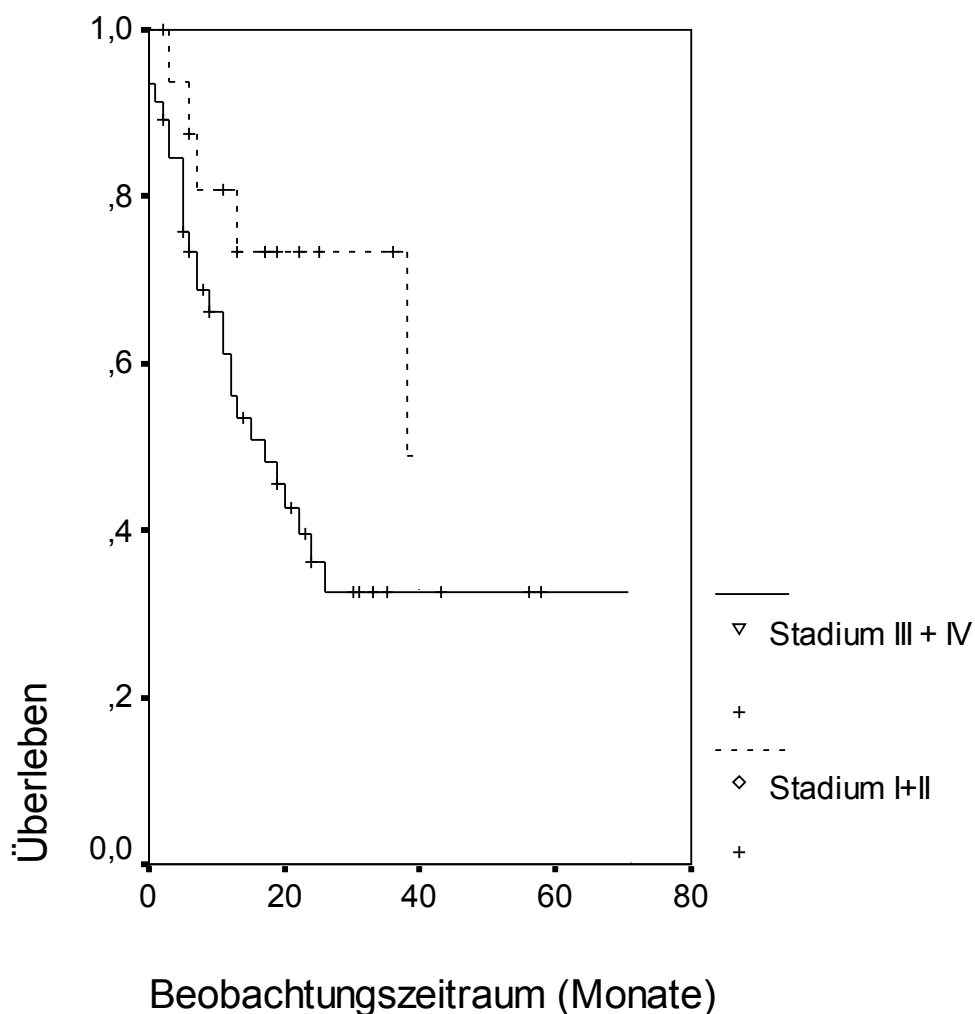


Abbildung 3. Überlebensraten in Bezug auf das Stadium des M. Hodgkin bei Erstdiagnose (n=63); Stadium I+II: n=17, Stadium III+IV: n=46

3.11.2.5 Überlebensraten in Bezug auf CDC-Stadien (bei M. Hodgkin -ED)

Vergleicht man die Überlebensraten der Patienten (n=62), die bei M. Hodgkin-Erstdiagnose ein CDC-Stadium A oder B hatten, mit denen, die bereits ein CDC-Stadium C erreichten, so

ergeben sich folgende statistisch signifikante Daten ($p=0,01$): die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit CDC-Stadium A oder B ($n=25$) beträgt ca. 58% mit einem medianen Überleben von 40 Monaten. Hingegen erreichen Patienten mit CDC-Stadium C ($n=37$) nur eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 33% und ein medianes Überleben von 11 Monaten.

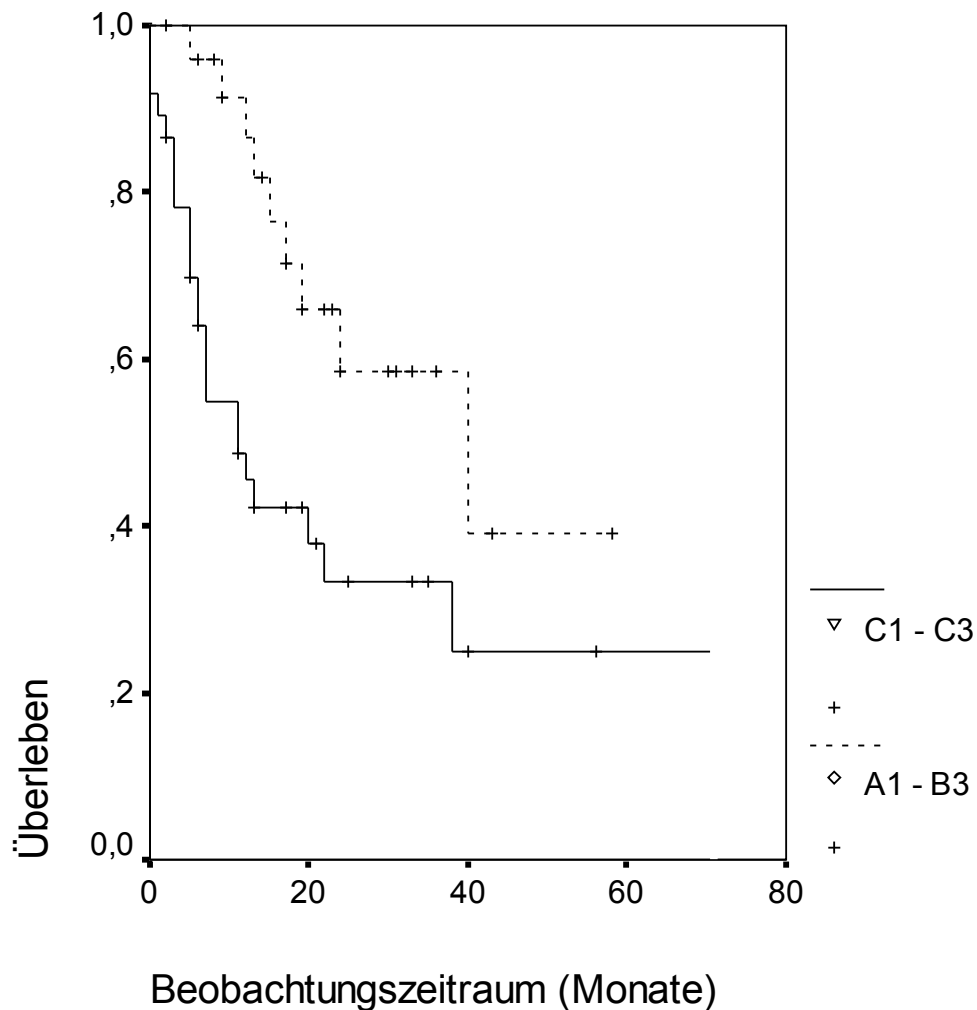


Abbildung 4. Überlebensraten in Bezug auf das CDC-Stadium bei M. Hodgkin-Erstdiagnose ($n=62$), A1-B3: $n=25$, C1-C3: $n=37$

3.11.2.6 Überlebensraten in Bezug auf das Chemotherapie-Schema

Abbildung 5 zeigt einen Vergleich der Überlebensraten in Bezug auf das eingesetzte Chemotherapie-Protokoll (ABVD, CHOP, COPP/ABVD, keine Chemotherapie oder eines der

anderen zentrumsabhängigen Schemata). Zugrunde gelegt sind verfügbare Daten von 62 Patienten.

Bei den Patienten, die ABVD erhielten, betrug die 2-Jahres-Überlebensrate 75%, allerdings beträgt hier der Beobachtungszeitraum nur 2 Jahre. Patienten, die mit CHOP behandelt wurden, hatten ein maximales Follow-Up von 12 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate dieser Patientengruppe betrug 0%, d.h. nach 12 Monaten war der letzte beobachtete Patient verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 2 Monate.

Patienten, die eine COPP/ABVD-Kombinationstherapie erhielten, erreichten eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 60% und eine mediane Überlebenszeit von 71 Monaten. Dagegen erzielte die Patientengruppe, die mit anderen Chemotherapieschemata, d.h. zum Beispiel mit EBOEP- oder EVBD u. a. (siehe Tabelle 11), behandelt wurde, eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 34% und eine mediane Überlebenszeit von 17 Monaten.

Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, wiesen eine 1-Jahres-Überlebensrate von 0% auf; ihre mediane Überlebenszeit betrug 3 Monate ($p < 0,0001$).

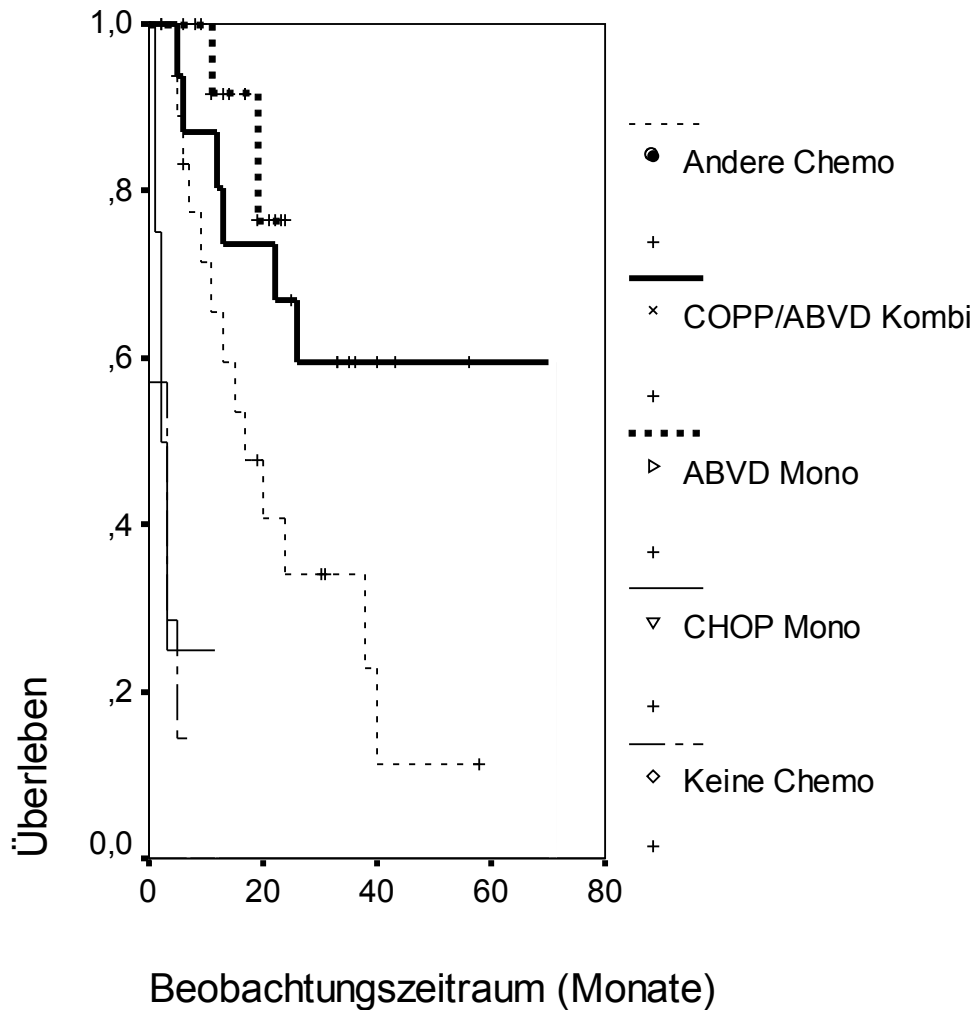


Abbildung 5. Überlebensraten in Bezug auf das Chemotherapie-Regime (n=62); keine Chemo (n=7), CHOP (n=4), ABVD (n=16), COPP/ABVD (n=16), andere Chemo (n=19)

3.11.2.7 Überlebensraten in Bezug auf den Einsatz des BEACOPP-Protokolls

In Abbildung 6 werden die Überlebensraten der Patienten (n=62), die BEACOPP erhielten, mit den Überlebensraten derer verglichen, bei denen das BEACOPP-Protokoll nicht eingesetzt wurde.

Patienten mit BEACOPP erreichten eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 83%. Die mediane Überlebenszeit dieser Patientengruppe betrug 51 Monate.

Dagegen betrug die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten, die nicht mit dem BEACOPP-Protokoll behandelt wurden, ca. 42%. Sie erzielten eine mediane Überlebenszeit von 22 Monaten (p = 0,0001).

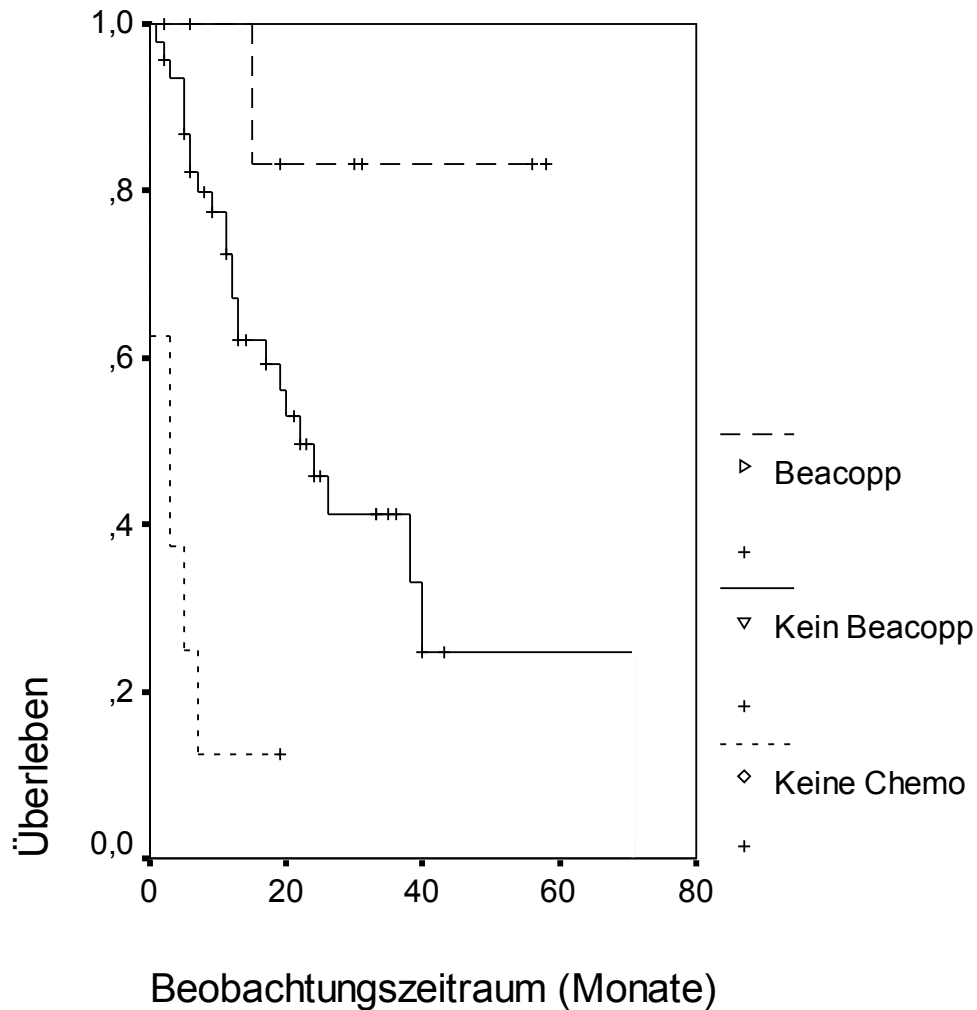


Abbildung 6. Überlebensraten in Bezug auf den Einsatz von BEACOPP (n=62); keine Chemo (n=8), BEACOPP (n=8), kein BEACOPP (n=46)

3.11.2.8 Überlebensraten in Bezug auf Leukopenie (WHO-Grad III/IV)

Vergleicht man die Überlebensrate der Patienten, die während der Chemotherapie unter einer schweren Leukopenie (WHO-Grad III/IV) litten (n=18), mit der Überlebensrate der Patienten ohne Grad III/IV-Leukopenie (n=30), so ergibt sich folgendes statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p = 0,45$): Patienten mit schwerer Leukopenie erreichen eine 4-Jahres-Überlebensrate von ca. 22% und eine mediane Überlebenszeit von 19 Monaten im Vergleich zu einer ca. 40%-igen 4-Jahres-Überlebensrate und einer medianen Überlebenszeit von 38 Monaten bei Patienten ohne schwere Leukopenie.

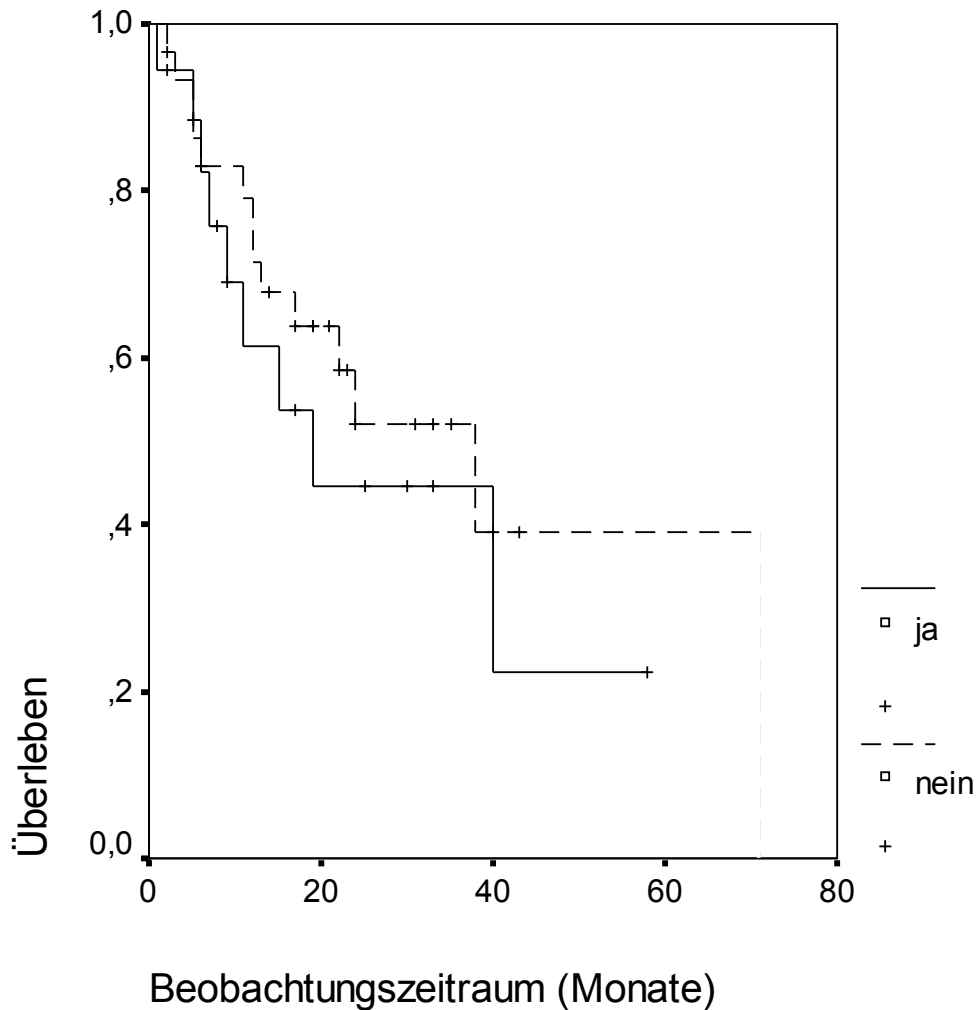


Abbildung 7 Überlebensraten in Bezug auf Leukopenie III/IV während der Chemotherapie (n=48); keine Leukopenie III/IV: n=30, Leukopenie III/IV: n=18

3.11.2.9 Überlebensraten in Bezug auf CD4-Zellzahl bei M. Hodgkin-ED

In Abbildung 8 werden die Überlebensraten der Patienten in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl bei M. Hodgkin-Erstdiagnose verglichen (n=61).

Patienten, die eine CD4-Zellzahl >499/ μ l haben, erreichen eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 78% und eine mittlere Überlebenszeit von 34 Monaten (n=10). Patienten, bei denen die CD4-Zellzahl zwischen 200 und 499/ μ l liegt, weisen eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 58% auf. Sie erreichen eine mittlere Überlebenszeit von 40 Monaten (n=15). Eine 3-Jahres-Überlebensrate von nur noch ca. 31% und eine mittlere Überlebenszeit von 12 Monaten erzielen die Patienten, bei denen die CD4-Zellzahl bei M. Hodgkin-Erstdiagnose <200/ μ l beträgt (n= 36) (p = 0,025).

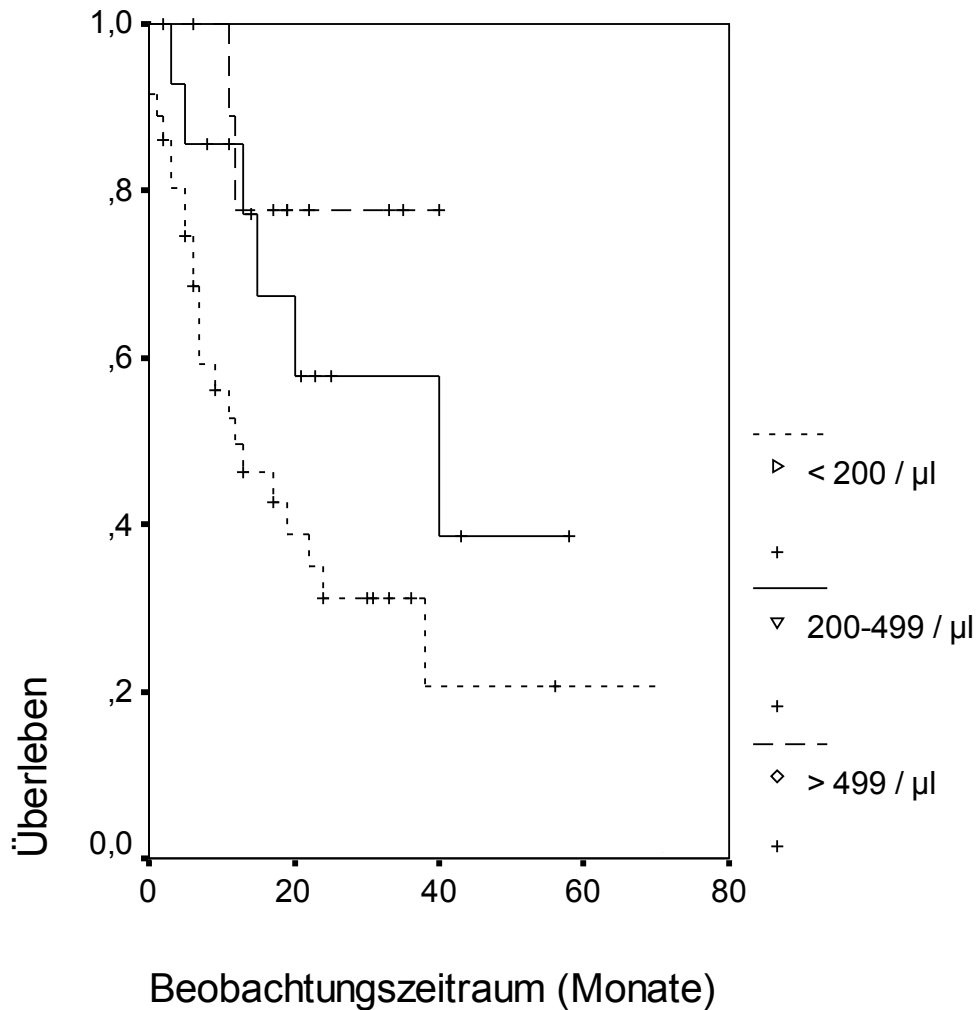


Abbildung 8. Überlebensraten abhängig von CD4-Zellzahl bei M. Hodgkin-ED (n=61); CD4-Zellzahl >499/ μ l: n=10, CD4-Zellzahl 200-499/ μ l: n=15, CD4-Zellzahl <200/ μ l: n=36

3.11.2.10 Überlebensraten in Bezug auf das primäre Therapieergebnis (CR, PR, PD)

In Abbildung 9 werden die Überlebensraten in Bezug auf das primäre Chemotherapie-Ergebnis verglichen (n=54).

Patienten, die primär eine komplette Remission (CR) erreichten (n=32), haben eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 67% und eine mediane Überlebenszeit von 45 Monaten.

Demgegenüber weisen Patienten mit einer partiellen Remission (PR) (n=13) eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 37% und eine mediane Überlebenszeit von 19 Monaten auf. Patienten, die eine Progression (PD) der Lymphomerkkrankung erfuhren (n=9), haben eine 3-Jahres-Überlebensrate von 0%. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten beträgt lediglich 5 Monate (p = 0,0001).

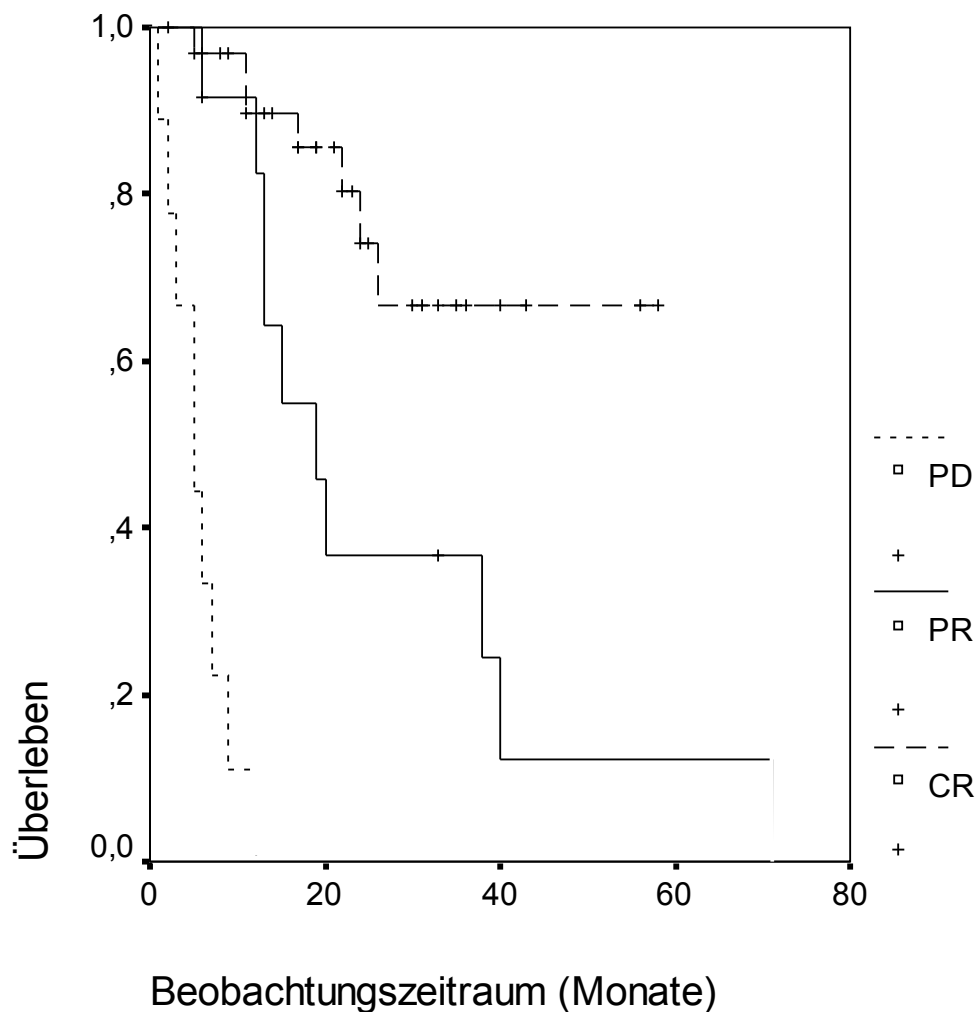


Abbildung 9. Überlebensraten in Bezug auf das primäre Chemotherapieergebnis (n=54); CR: n=32, PR: n=13,PD: n=9

3.11.2.11 Überlebensraten in Bezug auf die Kombination von Chemotherapie und HAART

In Abbildung 10 werden die Überlebensraten der Patienten in Bezug auf einen kombinierten Einsatz von Chemotherapie und HAART verglichen (n=58).

Patienten, die chemotherapiert wurden und gleichzeitig eine HAART erhielten (n=31), erreichen eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 72% und eine mediane Überlebenszeit von 71 Monaten. Patienten, die nicht kombiniert behandelt wurden (n=27), weisen eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 15% auf. Die mediane Überlebenszeit dieser Patientengruppe beträgt 11 Monate (p = 0,0001).

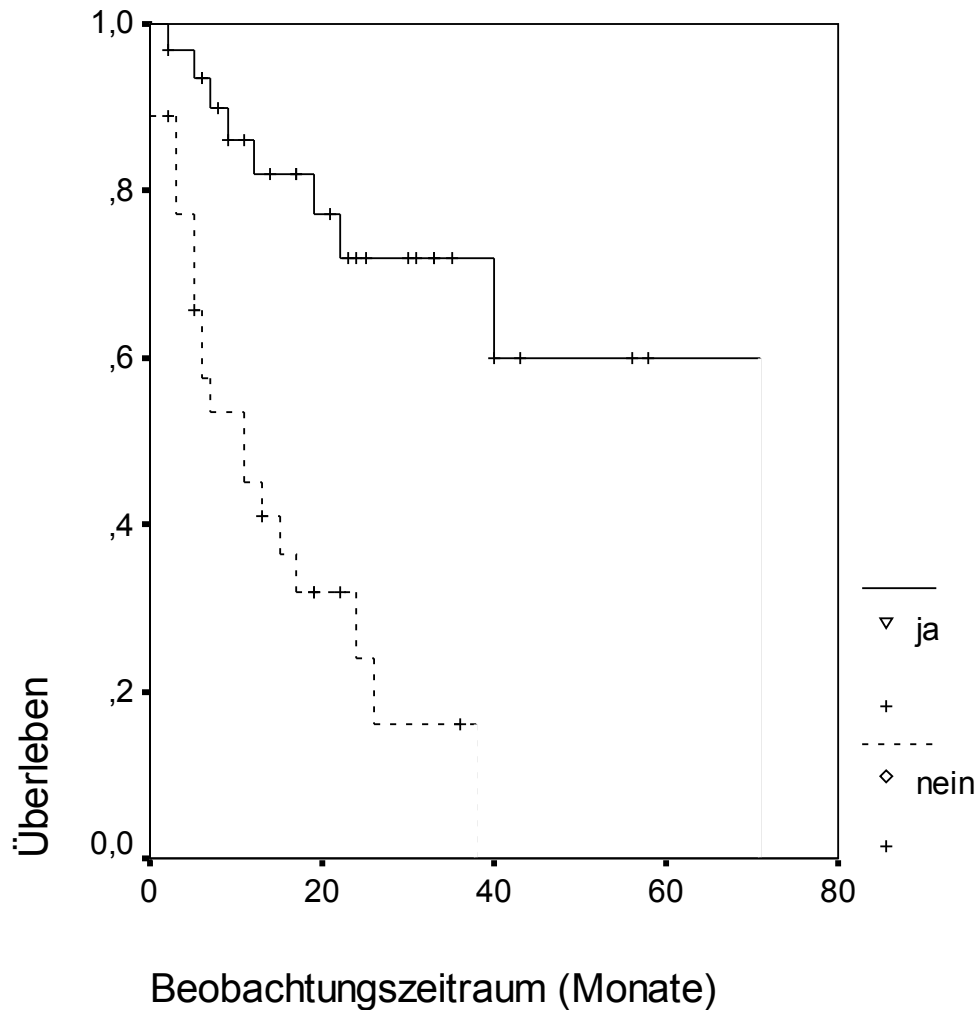


Abbildung 10. Überlebensraten abhängig von der Kombination Chemotherapie und HAART (n=58); Chemo+HAART: n=31, keine Chemo/HAART-Kombination: n=27

3.11.2.12 Überlebensraten in Bezug auf einen Einsatz von HAART

In Abbildung 11 werden die Überlebensraten der Patienten in Bezug auf einen Einsatz von HAART (ja/nein) verglichen (n=59).

Patienten, die eine HAART erhielten (n=32), erreichen eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 72% und eine mediane Überlebenszeit von 71 Monaten. Demgegenüber zeigen Patienten, die nicht mit einer HAART behandelt wurden (n=27), eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 15% mit einer medianen Überlebenszeit von 7 Monaten ($p = 0,0001$).

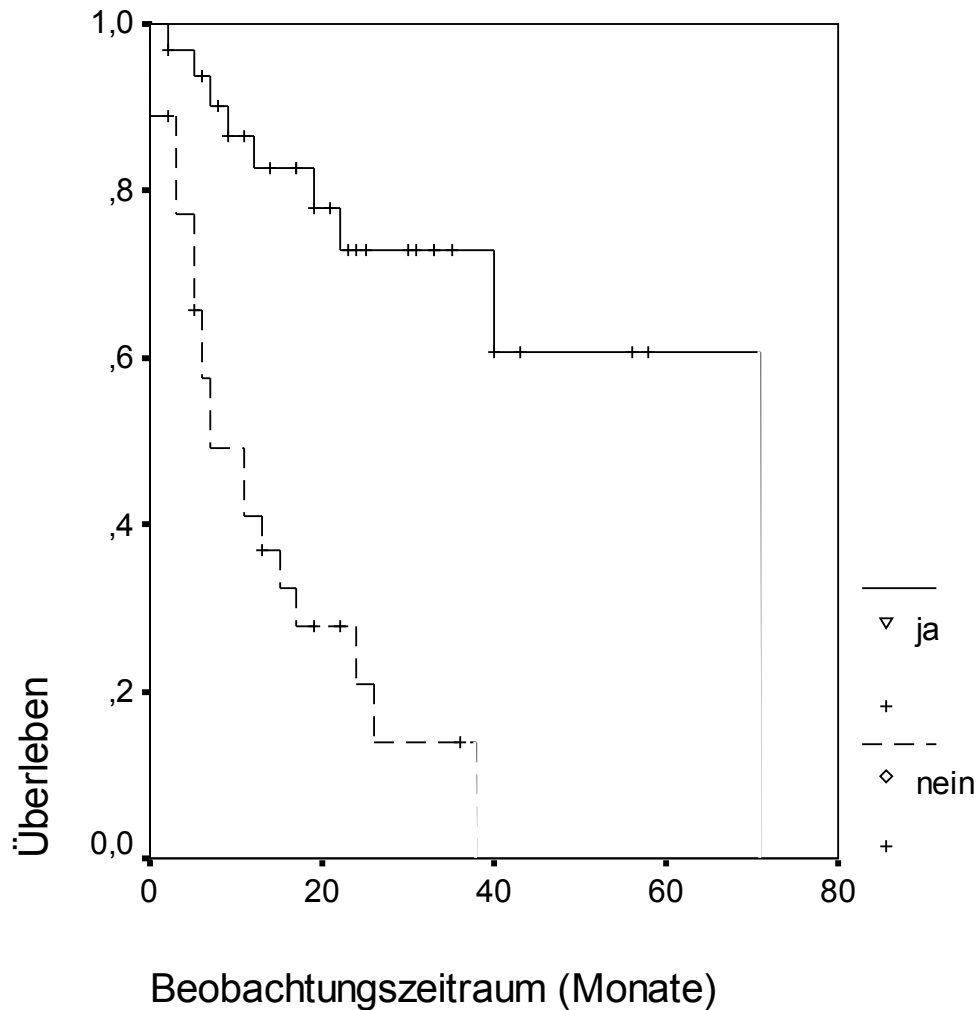


Abbildung 11. Überlebensraten in Bezug auf den Einsatz von HAART (n=59); HAART-Einsatz: n=32, keine HAART: n=27

3.11.2.13 Überlebensraten in Bezug auf das Ansprechen auf HAART (HAART-response)

In Abbildung 12 werden die Überlebensraten der Patienten in Bezug auf eine HAART-response (ja/nein) verglichen (n=28).

Patienten, die auf eine HAART ansprachen, d.h. innerhalb von 2 Jahren einmal eine Erhöhung der CD4-Zellzahl >100/ μ l oder einmal eine Viruslast <500cop./ml aufwiesen, erreichen eine 2-Jahres-Überlebensrate von ca. 92% und eine mediane Überlebenszeit von 71 Monaten (n=21). Patienten, die nicht auf eine HAART ansprachen (n=7), weisen eine 2-Jahres-Überlebenszeit von ca. 17% und eine mediane Überlebenszeit von 12 Monaten auf (p = 0,0001).

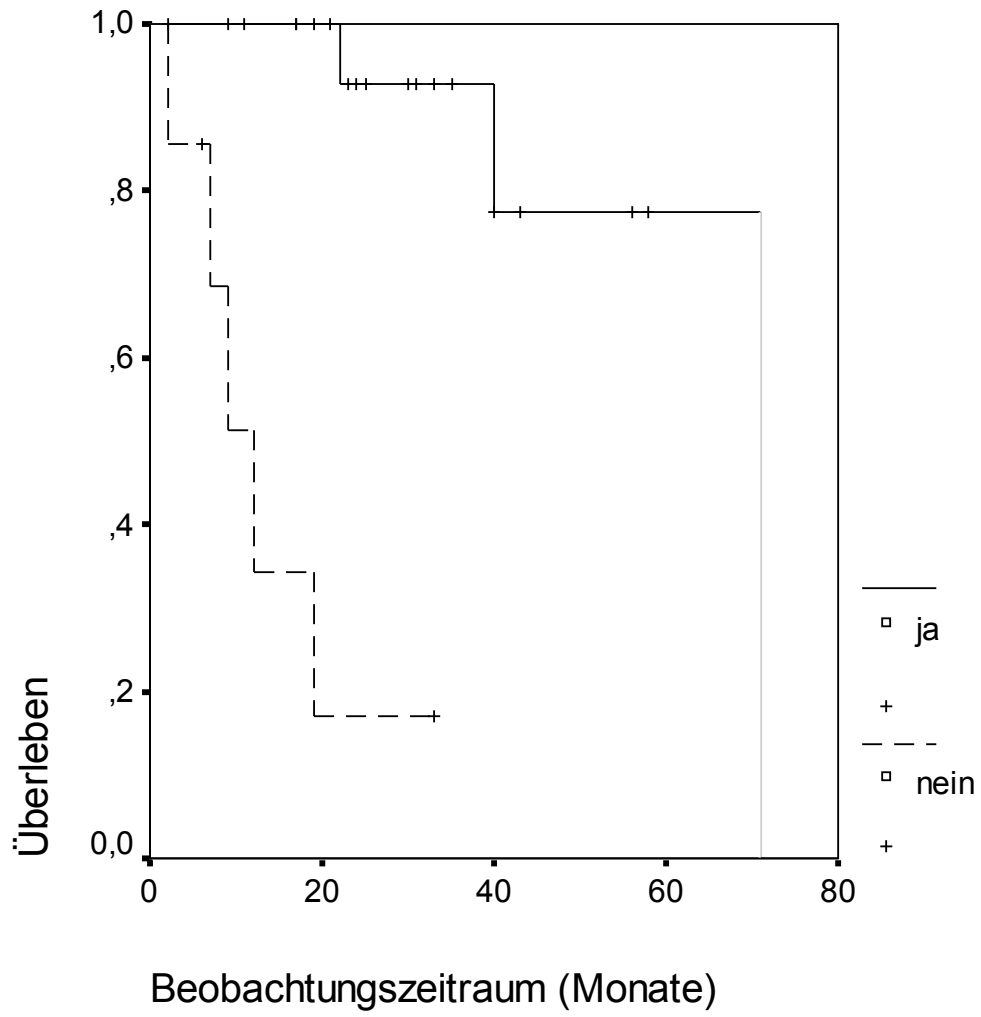


Abbildung 12. Überlebensraten in Bezug auf eine HAART-response (n=28); HAART-response: n=21, keine HAART-response: n=7

4 Diskussion

4.1 Inzidenz und Prävalenz

Da der HIV-assoziierte Morbus Hodgkin nicht zu den AIDS-definierenden Malignomen gezählt wird und zudem relativ selten ist, gibt es zu dieser Entität nur eine begrenzte Zahl von auf großen Populationen basierenden epidemiologischen Studien. Allerdings wurde in allen publizierten Untersuchungen eine ca. 10-fach (Spanne 2.5 – 38) erhöhte Inzidenz des M. Hodgkin bei HIV-Infizierten im Vergleich zur HIV-negativen Bevölkerung gezeigt (Tabelle 16). Seit Einführung der HAART in den Jahren 1996/1997 ist die Inzidenz des HIV-assoziierten M. Hodgkin nicht zurückgegangen [3]. Neuere Arbeiten weisen sogar auf eine ansteigende Inzidenz hin [31].

Tabelle 16. Epidemiologische Studien zur Inzidenz und Prävalenz des HIV-assoziierten M. Hodgkin

Land	Zeitraum	HIV+Pat. (n)	SIR (RR)*	Autor
USA	1973-85	n.a.**	2.5 ***	Biggar 1989 [7]
USA	1984-93	430	19.8	Lyter 1995 [40]
Italien	1980-95	1255	37.9	Serraino 1997 [60]
Italien	1976-94	6067 (AIDS)	8.9	Franceschi 1998 [21]
USA/ Puerto Rico	n.a.	98336 (AIDS)	7.6	Goedert 1998 [24]
Australien	1980-93	3616 (AIDS)	18.3 (CI 8.4-34.8)	Grulich 1999 [28]
Italien/ Frankreich	1982-98	8385	8.7	Serraino 2000 [58]
USA	1987-96	302834	11.5	Frisch 2001 [22]
Italien	1983-98	12104 (AIDS)	16	Dal Maso 2003 [14]
Australien	1985-99	13067	7.85	Grulich 2002 [27]
USA	1990-96	94901 (AIDS)	11	Mbulaiteye 2003 [41]
Frankreich	1992-99	77025	22.7 (m,1992-95) 31.66 (m,1996-99) 9.62 (w,1992-95) 14.29 (w,1996-99)	Herida 2003 [31]

* Standardisierte Inzidenz-Ratio (Verhältnis beobachtete versus zu erwartende Fälle) oder relatives Risiko; ** n.a., nicht angegeben; die Kohorte bestand aus nicht bzw. niemals verheirateten Männer im Alter von 20 bis 49 Jahren, New York, USA; *** 1985 versus 1973-76

4.2 Patientenmerkmale bei Primärdiagnose des M. Hodgkin

Die in der vorgelegten Untersuchung dargestellten Patienten-Charakteristika bei Hodgkin-Erstdiagnose bestätigen Ergebnisse früherer Studien (Tabelle 17). Insbesondere fallen der hohe Anteil fortgeschrittener Stadien, das häufige Auftreten von B-Symptomatik und eine Dominanz des Mischtyps auf. Tabelle 17 vergleicht Daten der vorgelegten Studie mit 6 zuvor veröffentlichten Patientenserien.

Was das mediane Erkrankungsalter von 37 Jahren in der hier vorgelegten Studie betrifft, entspricht es den epidemiologischen Daten in der Normalbevölkerung, die ein erstes Erkrankungsmaximum zwischen dem 2. und 4. Lebensjahrzehnt beschreiben. Vor allem in den USA findet man ähnliche Altersmediane, im Gegensatz zu Daten aus Südeuropa, wo das mediane Erkrankungsalter ca. 10 Jahre früher liegt. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass über 90% der HIV-assoziierten M. Hodgkin-Patienten aus Italien und Spanien drogenabhängig (i.v.-drug-abuser) und somit in der Regel jüngeren Alters sind [43; 59; 65; 19].

In der vorgelegten Studie stellt die Gruppe der Homosexuellen mit 50% das am stärksten vertretene Risikokollektiv dar (in den USA sind es ca. 70-85%). Hingegen zählen nur 9% zur Risikogruppe der Drogenabhängigen, im Vergleich zu 86% bzw. 100% in Spanien und Italien. Auch in den USA und in Frankreich sind Drogenabhängige mit einem Anteil von bis zu 38% seltener vertreten als in den südeuropäischen Ländern [57; 65].

Betrachtet man die Verteilung der histologischen Subtypen, so zeigt sich nahezu einheitlich eine klare Dominanz des Mischtyps (42% in unserer Studie), gefolgt vom nodulär-sklerosierenden Typ (24% in unserer Studie). Einzig in zwei amerikanischen Studien [36; 38] ist dieses Verhältnis umgekehrt. Am dritthäufigsten wird der lymphozytenarme Typ (10% in unserer Studie) diagnostiziert. Der lymphozytenreiche Typ ist bei HIV-infizierten Patienten eine Rarität. Bisher wurde lediglich ein Fall in einer Serie aus Spanien dokumentiert [61]. Im Gegensatz hierzu ist bei HIV-negativen Patienten der nodulär-sklerosierende Subtyp mit 52-62% am häufigsten, gefolgt von Mischtyp (23-25%), lymphozytenreichen (6-7%) und lymphozytenarmen Typ (3-6%) [15].

Tabelle 17. Vergleich der Patienten-Charakteristika bei Erstdiagnose des HIV-HD (7 Studien)

Land	Deutschland (aktuelle Studie)	Frankreich [4]	Italien [43]	Spanien [61]	USA [36]	USA [38]	USA [52]
Patienten (n)	66	45	63	22	13	10	24
Alter (Median)	37	30	27	27	38	33	34
Männer (%)	62 (94)	39 (87)	59 (94)	22 (100)	13 (100)	10 (100)	23 (96)
Histologie (%)							
LP	0	0	0	1 (4)	0	0	0
NS	16 (24)	18 (40)	14 (23)	5 (22)	7 (53)	5 (50)	0
MC	28 (42)	22 (49)	30 (48)	12 (54)	5 (38)	4 (40)	24 (100)
LD	6 (10)	2 (4)	14 (23)	3 (14)	1 (8)	0	0
n.k.	16 (24)	3 (7)	5 (7)	1 (4)	0	1 (10)	0
Klinisches Stadium (%)							
I + II	19 (29)	11 (25)	11 (18) ^a	2 (10)	1 (8)	1 (10)	2 (8)
III + IV	47 (71)	34 (75)	51 (82)	20 (90)	12 (92)	9 (90)	22 (92)
B-Symptome	53 (80)	36 (80)	n.b. ^b	18 (82)	11 (85)	8 (80)	24 (100)
HIV-Status (%)							
Kein AIDS	27 (41) ^d	40(89)	50(93)	18(82)	7(54)	7(70)	n.b. ^c
AIDS	38 (58)	5(11)	4(7)	4(18)	6(46)	3(30)	n.b. ^c
Risikogruppe (%)							
Homosexuell	33 (50)	18(40)	0(0)	2(9)	11(85)	7(70)	19(79)
i.v.-Drogen	6 (9)	17(38)	63(100)	19(86)	2(15)	3(30)	4(17)
Beides	0	1(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(4)
Nicht bekannt / Keine	27 (41)	9(20)	0(0)	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)

LP: lymphocyte predominance, lymphozytenreicher Typ; NS: nodular sclerosis, nodulär-sklerosierender Typ; MC: mixed cellularity, Mischtyp; LD: lymphocyte depletion, lymphozytenarmer Typ; n.k. Histologietyp nicht klassifiziert; ^a klinisches Stadium in einem Fall nicht berichtet;

^b n.b. nicht berichtet; ^c HIV-Status in 9 Fällen nicht berichtet;

^d HIV-Status in einem Fall nicht berichtet

Vergleicht man die Häufigkeiten der klinischen Stadien, so findet sich in allen Studien eine Dominanz fortgeschrittener Stadien (III und IV), die in der vorgelegten Studie mit 71% vertreten sind. In der HIV-negativen Population wird dagegen nur in ca. 40% das Auftreten der Stadien III und IV bei Erstdiagnose beschrieben [13].

Das relativ geringe Auftreten eines mediastinalen Befalls von ca. 38% ähnelt den Daten aus vorangegangenen Studien (12%-23%) und spiegelt wahrscheinlich die Dominanz des histologischen Mischtyps wider, der sich seltener mediastinal manifestiert [56; 65; 5; 64].

Interessanterweise scheinen Mischtyp und fortgeschrittene klinische Stadien in Entwicklungsländern auch bei HIV-negativen Patienten mit M. Hodgkin gehäuft aufzutreten [54]. Dieses Phänomen hängt möglicherweise mit einer erhöhten Immunsuppression zusammen.

Auch ein extranodales Befallsmuster tritt beim HIV-assoziierten M. Hodgkin deutlich häufiger auf als bei HIV-negativen Patienten. So wiesen beispielsweise ca. 35% der Patienten in unserer Studie bei Erstdiagnose einen Knochenmarksbefall auf. In einer großen Untersuchung an 659 HIV-negativen Patienten mit M. Hodgkin betrug diese Rate hingegen lediglich 3,5% [13].

Auffällig ist, dass in unserer deutschen Studie lediglich 41% der Patienten bei M. Hodgkin-Erstdiagnose kein AIDS aufwiesen im Vergleich zu 54-93% der Studienpopulation aus Südeuropa und den USA. Möglicherweise hängt dies mit dem niedrigeren medianen Erkrankungsalter in diesen Ländern zusammen (27-33 Jahre versus 37 Jahre in der hier vorgelegten Untersuchung). 60% unserer Patienten hatten bei Erstdiagnose bereits ein CDC-Stadium C bzw. eine CD4-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$. Im Gegensatz dazu haben HIV-negative Patienten mit aktivem M. Hodgkin zwar eine funktionelle Beeinträchtigung ihres Immunsystems, jedoch zeigen sie keinen relevanten quantitativen Abfall der T-Lymphozyten im peripheren Blut [50].

Bei ca. 33% der Patienten befand sich die Viruslast zum Zeitpunkt der Hodgkin-Diagnose unterhalb der Nachweisgrenze. Dies entspricht in etwa Berichten anderer Arbeitsgruppen. So kommt eine Publikation aus dem Jahre 2000 zu dem Ergebnis, dass seit Einführung der HAART im Jahre 1997 40% der Patienten keine nachweisbare periphere Viruslast zum Zeitpunkt der Hodgkin-Erstdiagnose aufwiesen [46].

4.3 Pathogenese

Die Pathogenese des HIV-assoziierten Hodgkin-Lymphoms ist noch weitgehend ungeklärt. Möglicherweise hängen die speziellen histopathologischen und klinischen Charakteristika des HIV-assoziierten M. Hodgkin mit einer veränderten CD4-Zellzahl dieser Patienten zusammen. Bei HIV-negativen Hodgkin-Patienten wird die Mikro-Umgebung („micro environment“) von CD4-Zellen dominiert. Offensichtlich beeinflussen diese T-Helferzellen

zum Teil die Entwicklung des Hodgkin-Phänotyps [11] und damit möglicherweise auch sein klinisches Verhalten [45; 62].

Im Gegensatz dazu wird berichtet, dass bei HIV-Infizierten der typische hohe Anteil an CD4-Zellen, die die Tumorzellen und ihr umgebendes Gewebe unter Kontrolle halten, in der Tumor-Mikro-Umgebung fehlt. Dies könnte den ungewöhnlich hohen Anteil maligner Zellen erklären [36; 2]. Ob diese Beobachtung allerdings tatsächlich zum aggressiveren Erkrankungsverlauf beiträgt, kann gegenwärtig nicht sicher beurteilt werden.

Die Frage, inwieweit die HIV-induzierte Immunsuppression an der Pathogenese des Hodgkin-Lymphoms beteiligt ist, kann derzeit nicht klar beantwortet werden. Einerseits weist die erhöhte Inzidenz des M. Hodgkin bei HIV-Infizierten auf die immunologische Dysbalance als pathogenetischen Faktor hin. Da sich allerdings Inzidenz und Prävalenz des HIV-assoziierten M. Hodgkin in der HAART-Ära nicht entscheidend geändert haben, kann davon ausgegangen werden, dass zumindest ein wichtiger Teil der pathogenetisch relevanten Faktoren keiner entscheidenden Modulation durch HAART unterliegen.

Im Gegensatz hierzu weisen mehrere Studien darauf hin, dass die Inzidenz der HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphome in der HAART-Ära rückläufig ist [34; 6; 68]. Hierbei wurde der stärkste Rückgang bei den primär cerebralen Lymphomen beobachtet [26]. Der Grund für diese im Vergleich zum HIV-assoziierten M. Hodgkin unterschiedliche Entwicklung ist nicht klar. Kürzlich wurde die Hypothese geäußert, dass es möglicherweise eines noch längeren Beobachtungszeitraums bedarf, bis sich eine rückläufige Inzidenz auch des Hodgkin-Lymphoms in der HAART-Ära zeigen wird [23].

Eine Anfang der neunziger Jahre geäußerte Vermutung, dass ein nicht näher definiertes infektiöses Agens zur Pathogenese des HIV-assoziierten M. Hodgkin beiträgt [57], ist nicht weiter verfolgt worden und erscheint als pathogenetisches Prinzip wenig wahrscheinlich.

Während Hodgkin-Lymphome in der HIV-negativen Bevölkerung zu ca. 40% Epstein Barr Virus (EBV)- positiv sind, liegt diese Rate beim HIV-assoziierten M. Hodgkin bei 80% - 100% [32; 11; 18]. Somit dürfte dem EBV eine kausale Bedeutung zumindest als Co-Faktor in der Entstehung des HIV-assoziierten M. Hodgkin zukommen. Insbesondere das EBV latente Membran Protein 1 (LMP-1) fungiert als ein dem aktivierten Tumor Nekrose Faktor (TNF) Rezeptor ähnliches Molekül. Hieraus ergeben sich verschiedene Signal-Aktivierungen, die zu Zellwachstum und Überlebensvorteil der EBV-infizierten Zellen führen [11; 9; 16].

Wegen des retrospektiven und klinischen Charakters der hier vorgelegten Studie konnten Informationen über den EBV-Status nur bei einem kleinen Teil der Patienten eingeholt werden. Relevante Schlussfolgerungen zum Stellenwert von EBV sind anhand unserer Kohorte somit nicht möglich.

4.4 Therapieergebnisse, Überlebensraten

Tabelle 18 gibt eine Übersicht über 18 Studien, die aktuelle Serie eingeschlossen, zu Therapie und Outcome von Patienten mit HIV-assoziiertem M. Hodgkin.

Tabelle 18 Klinisches Outcome von HIV-positiven M. Hodgkin-Patienten: publizierte Studienergebnisse ^a

Autor / Jahr	Design	n	Chemotherapie	ART	CR (%)	Medianes Überleben (Monate)	DFS (%)
Knowels et al, 1988 [36]	Retrosp.	13	MOPP/ABVD	n.b.	54	14	n.b.
Lowenthal et al, 1988 [38]	Retrosp.	10	MOPP, ABVD, Radiatio	n.b.	57	n.b.	n.b.
Gold et al, 1991 [25]	Retrosp.	18	MOPP, ABVD, COPP ± Radiatio	n.b.	83	14	n.b.
Ree et al, 1991 [52]	Retrosp.	22	MOPP, ABVD	n.b.	63	n.b.	n.b.
Andrieu et al, 1993 [4]	Retrosp.	45	MOPP, ABVD, MOPP/ABVD ± Radiatio	n.b.	79	20	n.b.
Rubio et al, 1994 [57]	Retrosp.	46	MOPP, ABVD, MOPP/ABVD, COPP, COPP/ABVD	n.b.	44	15	22 ^b
Tirelli et al, 1995 [65]	Retrosp.	114	MOPP, ABVD (oder modif. EBVP)	Ja	58	15	n.b.
Tirelli et al, 1997 [66]	Prospekt.	29	EBVP	Ja	69	14	58 ^c
Levine et al, 2000 [37]	Prospekt.	16	ABVD + G-CSF	Ja	56	20	n.b.
Errante et al, 1999 [20]	Prospekt.	35	EBV, EBVP	Ja	74	16	53 ^b
Tsimberidou et al, 2001 [67]	Retrosp.	14	ABVD, NOVP, CVPP/ABDIC	n.b.	79	n.b.	64 ^c
Re et al, 2001 [51]	Retrosp.	18	Pro-MACE- CytaBOM, ACVBP, ABVD, Stanford V	Nein; HAART ab 1997	58	11	56
Ribera et al, 2002 [53]	Retrosp.	45	n.b.	HAART	n.b.	n.b.	13

Autor / Jahr	Design	n	Chemotherapie	ART	CR (%)	Medianes Überleben (Monate)	DFS (%)
				Nein vs. Ja			vs. 83 ^f
Spina et al, 2002 [63]	Prospekt.	59	Stanford V + G-CSF + Radiatio	Ja (HAART)	81	n.b.	68 ^d
Gerard et al, 2003 [23]	Retrospt.	108	MOPP, ABVD, MOPP/ABV, CHOP	Nein versus Ja	69	19 vs. nicht erreicht	n.b. ^g
Hartmann et al, 2003 [29]	Prospekt.	12	BEAOPP	HAART, zum Teil	100	n.b.; 3/12 verst.	92
Hoffmann et al, 2003 [33]	Retrospt.	57	ABVD (EBVP), COPP, COPP/ABVD, EBOEP, BEACOPP	Nein vs. Ja	66	18.6 vs. nicht erreicht ^h	n.b.
Aktuelle Studie	Retrospt.	66	CHOP, ABVD, COPP/ABVD, BEACOPP, EBOEP, EVBD	Ja (72%); HAART Nein vs. Ja	59	22 (alle Patienten)	n.b.

CR: komplette Remission; DFS: disease free survival; n. b.: nicht berichtet

^a Studien mit ≥ 10 Patienten; ^b nach 30 Monaten; ^c nach 2 Jahren; ^d nach 3 Jahren; ^e nach 5 Jahren;

^f 4-Jahres -Überleben mit oder ohne HAART; ^g signifikant besseres DFS bei Patienten unter HAART;

^h HAART-response versus keine HAART-response;

EBV: Epirubicin, Bleomycin, Vinblastin; EBVP – EBV plus Prednison;

MOPP: Mechlorethamin, Vincristin, Procarbacin, Prednison;

ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbacin;

ACVBP: Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison;

CVPP: Cyclophosphamid, Vinblastin, Procarbacin, Prednison;

NOVP: Mitoxantron, Vincristin, Vinblastin, Prednison;

CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison;

Stanford V: Mechlorethamin, Doxorubicin, Vinblastin, Vincristin, Bleomycin, Etoposid, Prednison;

Pro-MACE-CytaBOM: Prednison, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin,

Vincristin, Methotrexat;

Der Vergleich in Tabelle 18 zeigt, dass trotz hoher CR-Raten von 44-100% die mediane Überlebenszeit mit 14 bis 22 Monaten relativ gering ist (meist unter 20 Monate). Das disease free survival (DFS) variiert stark zwischen 22 und 68%.

Hierfür gibt es im Wesentlichen zwei Gründe: zum einen weist das Hodgkin-Lymphom, wie bereits beschrieben, im HIV-setting eine Reihe prognostisch ungünstiger Faktoren auf. Zum anderen führt jede Chemotherapie zu einer weiteren Immunsuppression mit dem Risiko für schwere bakterielle und andere opportunistische Infektionen. Wie in den neueren Arbeiten zum Ausdruck kommt, scheint sich erst mit dem Einsatz von HAART eine entscheidende Verbesserung des Überlebens von Patienten mit HIV-assoziiertem Morbus Hodgkin zu ergeben (Tabelle 18).

Auffällig ist, dass in den Studien, in denen viele unterschiedliche Chemotherapie-Regime angewandt wurden, wie z.B. in der von Rubio et al [57], die CR-Raten unter 50 % liegen. Dies ist am ehesten Ausdruck eines breiten Querschnitts von Patienten, die zum Teil sehr ungünstige Faktoren aufwiesen. Eine ähnliche Beobachtung findet sich auch in der vorgelegten Arbeit: so wurden beispielsweise in einem an der Studie beteiligten Zentrum Patienten, die sich in einem sehr schlechten Allgemeinzustand befanden, mit CHOP behandelt, ein in der Chemotherapie des M. Hodgkin ungewöhnliches Vorgehen. Betrachtet man jedoch nur die Patienten, die mit COPP/ABVD (n=18) behandelt wurden, ergibt sich mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 60% und einer medianen Überlebenszeit von 71 Monaten ein deutlich besseres Ergebnis. Bei den 8 Patienten unserer Studie, die sich einer Mono- oder Kombinationstherapie mit BEACOPP unterzogen, konnte sogar eine 3-Jahres-Überlebensrate von 83% festgestellt werden. Allerdings handelt es sich hier um bivariate Vergleiche, bei denen andere Faktoren, wie die gleichzeitige Einnahme von HAART nicht berücksichtigt wurden.

Dass das Überleben der Patienten mit dem erreichten Remissionsstatus zusammenhängt, ist nicht überraschend [3-Jahres -Überleben 67% (CR) versus 37% (PR) versus 0% (PD)]. Die komplette Remission ist eine entscheidende Voraussetzung für ein erkrankungsfreies Überleben. Patienten, die eine dauerhaft anhaltende partielle Remission erreicht haben, befinden sich mit größter Wahrscheinlichkeit ebenfalls in einer CR. Der Resttumor dürfte in diesen Fällen avitalem Bindegewebe entsprechen. Positronen-Emissions-Tomographien (PET-scans), die über noch aktives Tumorgewebe Auskunft geben können, waren noch nicht Bestandteil der Diagnostik unserer Studie.

Erwartungsgemäß ist das 3-Jahres-Überleben von Patienten in den Hodgkin-Stadien I/II höher als bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien (72% versus 32% im Stadium III/IV). Als Grund für die fehlende statistische Signifikanz dieser Differenz kommt am ehesten die relativ geringe Fallzahl in Frage.

Der Vergleich der Überlebensraten in Bezug auf den histologischen Subtyp ergibt ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Allerdings zeigte sich, dass Patienten des lymphozytenarmen Typs die beste 3-Jahres-Überlebensrate aufweisen (68% versus 24% bei nodulärer Sklerose). Diese Beobachtung überrascht insofern, als der lymphozytenarme Typ bei HIV negativen Patienten in früheren Serien als prognostisch ungünstig beschrieben wurde. Allerdings kommt dem histologischen Subtyp heutzutage keine relevante prognostische Bedeutung mehr zu. Das günstige Outcome der Patienten mit lymphozytenarmem M. Hodgkin in der hier vorgelegten Untersuchung dürfte am ehesten zufälliger Natur sein und ist mit der geringen Fallzahl erklärbar.

Die schlechte Prognose von Patienten mit HIV-assoziiertem Hodgkin-Lymphom geht im Wesentlichen auf Daten, die vor Einführung der HAART in den Jahren 1996/97 erhoben wurden, zurück. Wie in Tabelle 18 dargelegt, sind die Überlebensdaten neuerer Studien unter Einbezug von HAART ermutigend. So wurde in einigen Arbeiten das mediane Überleben von Patienten unter HAART bzw. mit Ansprechen auf HAART zum Zeitpunkt der Publikation als noch nicht erreicht angegeben. Auch die hier vorgelegte Studie zeigt ein signifikant besseres 3-Jahres-Überleben von Patienten, die sich einer Chemotherapie und HAART unterzogen, im Vergleich zu denen, die eine Chemotherapie ohne HAART erhielten (72% versus 15%). Dieser Unterschied hängt maßgeblich mit der durch HAART verbesserten Immunsituation zusammen. Patienten, die bei Lymphom-Erstdiagnose niedrige CD4-Zellzahlen oder bereits zurückliegende AIDS-definierende Erkrankungen aufwiesen, hatten ein signifikant kürzeres 3-Jahres-Überleben im Vergleich zu Patienten mit Helferzellen $>500/\mu\text{l}$ bzw. ohne vorherige AIDS-definierende Erkrankungen.

HAART verbessert die Toleranz gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie maßgeblich und führt zu einer deutlich reduzierten AIDS-assoziierten Mortalität. Was die simultane Verabreichung von HAART und Chemotherapie angeht, sollten mögliche kumulative Toxizitäten unbedingt beachtet werden. Dies gilt insbesondere für den Einsatz einiger hämato- oder neurotoxisch wirkender nukleosidischer RTI wie Zidovudin oder Stavudin.

Unsere Studie ebenso wie andere publizierte Untersuchungen zeigen, dass der kombinierte Einsatz von HAART und Chemotherapie machbar und effektiv ist [19; 63; 23; 33].

Trotz des durch HAART gewonnenen Fortschritts in der Therapie des HIV-assoziierten M. Hodgkin sind die Überlebensraten dieser Patienten immer noch geringer als in der HIV-negativen Population. Eine Standard-Chemotherapie ist auch derzeit nicht definiert.

Vor diesem Hintergrund sollten Patienten mit HIV-assoziiertem M. Hodgkin nach Möglichkeit im Rahmen von prospektiven Therapieoptimierungsstudien behandelt werden. Hierdurch lassen sich am ehesten Wege für weitere Fortschritte in der Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung finden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden multizentrischen Kohortenstudie wurden Charakteristika und Therapieergebnisse von Patienten mit HIV-assoziiertem Morbus Hodgkin (HIV-HD) über einen Zeitraum von 20 Jahren (06/1984 bis 02/2004) retrospektiv analysiert.

Von 66 in die Studie eingeschlossenen Patienten (62 Männer und 4 Frauen; medianes Alter 37 Jahre) wiesen bei Lymphom-Erstdiagnose 47 (71%) ein fortgeschrittenes Stadium (III/IV) auf. Eine B-Symptomatik lag bei 53 Patienten (80%), ein Extranodalbefall bei 39 Patienten (59%) vor. Als häufigster histologischer Subtyp wurde in 56% der Fälle ein Mischtyp diagnostiziert. Die Mehrzahl der Patienten (58%) wies bei Hodgkin-Erstdiagnose eine CD4-Zellzahl < 200/ μ l auf. Eine AIDS-definierende Erkrankung (CDC-Kategorie C) lag bei 59% der Patienten vor.

Sieben Patienten (11%) erhielten aufgrund persönlicher Ablehnung der Therapie (n=1), zu schlechtem Allgemeinzustand (n=4), lokalem Nasopharynx-Befall mit alleiniger Radiatio (n=1) oder weil der M. Hodgkin erst durch die Obduktion festgestellt wurde (n=1) keine Chemotherapie. Demgegenüber wurden in kurativer Intention 59 Patienten (89%) mit einer zytostatischen Chemotherapie (median 4.8 Zyklen) behandelt. Als häufigste Protokolle kamen ABVD (n=18) oder COPP/ABVD (n=18) zum Einsatz. BEACOPP-basis wurde in der Primärtherapie bei 4 Patienten eingesetzt.

Durch die Chemotherapie erreichten 33 von 56 auswertbaren Patienten (59%) eine komplette und 14 Patienten (25%) eine partielle Remission. Neun Patienten (16%) erwiesen sich trotz Chemotherapie als progredient. Unter der Behandlung entwickelten 45% opportunistische Infektionen.

In der Ära der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) wurden 33 Patienten, in der sogenannten prä-HAART-Ära (d.h. vor 1997) 17 Patienten antiretroviral behandelt. Die übrigen 16 Patienten hatten wegen mangelnder Compliance oder wegen einer Hodgkin-Erstdiagnose vor 1987 entweder keine antiretrovirale Therapie (ART) erhalten (n=11) oder es konnten wegen fehlender Daten keine Angaben zur ART gemacht werden (n=5). Im Vergleich zu Patienten, die in der prä-HAART-Ära behandelt wurden, wiesen Patienten unter HAART

signifikant seltener B-Symptome auf (70% vs. 93%, $p = 0.023$), erhielten aber häufiger eine Chemotherapie (100% vs. 74%, $p = 0.002$). Ansonsten ergaben sich in Bezug auf die Patienten-Charakteristika zwischen beiden ART-Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Die Gesamtmortalität der Kohorte beträgt 54% (34 von 63 für die Mortalität auswertbare Patienten). Todesursachen waren eine progrediente HIV-Infektion ($n=17$), ein progredienter M. Hodgkin ($n=9$) oder die Progression beider Erkrankungen ($n=7$). Ein Patient verstarb durch Suizid.

Das mediane Überleben (ÜL) aller Patienten beträgt 22 Monate bei einer 3-Jahres-Überlebensrate (3-J-ÜL) von 42%. Das mediane progressionsfreie Überleben der Kohorte liegt bei 12 Monaten.

In der statistischen Analyse erwiesen sich folgende Faktoren als signifikant mit einem günstigeren Überleben assoziiert: die CDC-Kategorie A/B gegenüber C (3-J-ÜL 58% vs. 33%; $p=0.01$), die CD4-Zellzahl $\geq 500/\mu\text{l}$ vs. $< 500/\mu\text{l}$ vs. $< 200/\mu\text{l}$ (3-J-ÜL 78% vs. 58% vs. 31%; $p=0.025$), der Remissionsstatus (3-J-ÜL von Patienten in CR 67% vs. 37% in PR und 0% bei PD; $p=0.0001$) sowie der Einsatz von HAART (3-J-ÜL 72% vs. 15% bei Patienten ohne HAART; $p=0.0001$). Patienten, die auf HAART ansprachen, hatten ein 2-Jahres-Überleben von 92% im Vergleich zu 17% bei HAART-Nonrespondern.

Die vorliegende Studie bestätigt somit bisherige Berichte, denen zufolge die Prognose des HIV-assoziierten M. Hodgkin deutlich ungünstiger ist als bei HIV-negativen Patienten. Andererseits wird deutlich, dass Patienten mit HIV-HD in erheblichem Maße von einer HAART profitieren.

Aus den Ergebnissen der Arbeit ist zu folgern, dass alle Patienten mit HIV-assoziiertem Morbus Hodgkin einer HAART zugeführt werden sollten. Die verbesserte immunologische Situation führt zu einer besseren Toleranz der Chemotherapie und zu signifikant höheren Überlebensraten.

6 Literaturverzeichnis

1. (1992). "1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults." MMWR Recomm Rep **41**(RR-17): 1-19.
2. (1996). "Human immunodeficiency virus and human T cell lymphotropic viruses." IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans **67**(International Agency for Research on Cancer).
3. (2000). "Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults." Journal of the National Cancer Institute **92**(22): 1823-30.
4. Andrieu, J. M., S. Roithmann, et al. (1993). "Hodgkin's disease during HIV1 infection: the French registry experience. French Registry of HIV-associated Tumors." Ann Oncol **4**(8): 635-41.
5. Bellas, C., A. Santon, et al. (1996). "Pathological, immunological, and molecular features of Hodgkin's disease associated with HIV infection. Comparison with ordinary hodgkin's disease." Am J Surg Pathol **20**(12): 1520-4.
6. Besson, C., A. Goubar, et al. (2001). "Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy." Blood **98**(8): 2339-44.
7. Biggar, R. J., W. Burnett, et al. (1989). "Cancer among New York men at risk of acquired immunodeficiency syndrome." Int J Cancer **43**(6): 979-85.
8. Bonadonna G, Zucalli R, et al. (1975) Combination chemotherapy of Hodgkin`s disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. Cancer **36**: 252-9.
9. Butel, J. S. (2000). "Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease." Carcinogenesis **21**(3): 405-26.
10. Cabanillas, F., Hagemester, F.B. (1982). „IMVP 16: an effective regimen for patients with lymphoma who have relapsed after initial combination chemotherapy.” Blood **60**:693-7.
11. Carbone, A., A. Gloghini, et al. (1998). "Expression status of BCL-6 and syndecan-1 identifies distinct histogenetic subtypes of Hodgkin's disease." Blood **92**(7): 2220-8.
12. Carbone, P. P., H. S. Kaplan, et al. (1971). "Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification." Cancer Res **31**(11): 1860-1.
13. Colby, T. V., R. T. Hoppe, et al. (1982). "Hodgkin's disease: a clinicopathologic study of 659 cases." Cancer **49**(9): 1848-58.
14. Dal Maso, L., S. Franceschi, et al. (2003). "Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985-1998." Br J Cancer **89**(1): 94-100.
15. Davis, S., S. Dahlberg, et al. (1987). "Hodgkin's disease in the United States: a comparison of patient characteristics and survival in the Centralized Cancer Patient Data System and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program." J Natl Cancer Inst **78**(3): 471-8.
16. Diehl, V. and e. al. (1998). "Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe. Therapiestudien für Erwachsene."
17. Diehl, V., Franklin J, et al. (2003). "Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin`s disease." New Engl J Med **348**:2386-95.
18. Dolcetti, R., M. Boiocchi, et al. (2001). "Pathogenetic and histogenetic features of HIV-associated Hodgkin's disease." Eur J Cancer **37**(10): 1276-87.

19. Errante, D., J. Gabarre, et al. (1999). Feasibility of the Integration of Stanford V Chemotherapy (CT) Regimen with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and G-CSF in Patients (pts) with Hodgkin's Disease and HIV Infection (HD-HIV), 1999 ASCO Annual Meeting.
20. Errante, D., J. Gabarre, et al. (1999). "Hodgkin's disease in 35 patients with HIV infection: an experience with epirubicin, bleomycin, vinblastine and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF." Ann Oncol **10**(2): 189-95.
21. Franceschi, S., L. Dal Maso, et al. (1998). "Risk of cancer other than Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in persons with AIDS in Italy. Cancer and AIDS Registry Linkage Study." Br J Cancer **78**(7): 966-70.
22. Frisch, M., R. J. Biggar, et al. (2001). "Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults." Jama **285**(13): 1736-45.
23. Gerard, L., L. Galicier, et al. (2003). "Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy." Aids **17**(1): 81-7.
24. Goedert, J. J., T. R. Cote, et al. (1998). "Spectrum of AIDS-associated malignant disorders." Lancet **351**(9119): 1833-9.
25. Gold, J. E., D. Altarac, et al. (1991). "HIV-associated Hodgkin disease: a clinical study of 18 cases and review of the literature." Am J Hematol **36**(2): 93-9.
26. Grulich, A. E. (1999). "AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy." J Acquir Immune Defic Syndr **21** Suppl 1: S27-30.
27. Grulich, A. E., Y. Li, et al. (2002). "Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis." Aids **16**(8): 1155-61.
28. Grulich, A. E., X. Wan, et al. (1999). "Risk of cancer in people with AIDS." Aids **13**(7): 839-43.
29. Hartmann, P., U. Rehwald, et al. (2003). "BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection." Ann Oncol **14**(10): 1562-9.
30. Hasenclever, D. and V. Diehl (1998). "A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease." N Engl J Med **339**(21): 1506-14.
31. Herida, M., M. Mary-Krause, et al. (2003). "Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients." J Clin Oncol **21**(18): 3447-53.
32. Herndier, B. G., H. C. Sanchez, et al. (1993). "High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of HIV-associated Hodgkin's disease." Am J Pathol **142**(4): 1073-9.
33. Hoffmann, C., K. U. Chow, et al. (2004). "Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease." Br J Haematol **125**(4): 455-62.
34. Jones, J. L., D. L. Hanson, et al. (1999). "Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIV-infected persons. Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group." J Acquir Immune Defic Syndr **21** Suppl 1: S11-7.
35. Kaplan, E. and P. Meier (1958). "Nonparametric Estimation from Incomplete Observations." Journal of the American Statistical Association **53**(282): 457-81.
36. Knowles, D. M., G. A. Chamulak, et al. (1988). "Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center experience with 105 patients (1981-1986)." Ann Intern Med **108**(5): 744-53.
37. Levine, A. M., P. Li, et al. (2000). "Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colony-stimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: a prospective, multi-

- institutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149)." J Acquir Immune Defic Syndr **24**(5): 444-50.
38. Lowenthal, D. A., D. J. Straus, et al. (1988). "AIDS-related lymphoid neoplasia. The Memorial Hospital experience." Cancer **61**(11): 2325-37.
 39. Lukes, R. J. and J. J. Butler (1966). "The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease." Cancer Res **26**(6): 1063-83.
 40. Lyter, D. W., J. Bryant, et al. (1995). "Incidence of human immunodeficiency virus-related and nonrelated malignancies in a large cohort of homosexual men." J Clin Oncol **13**(10): 2540-6.
 41. Mbulaiteye, S. M., R. J. Biggar, et al. (2003). "Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS." J Acquir Immune Defic Syndr **32**(5): 527-33.
 42. McKelvey, E.M., Gottlieb, J.A., et al. (1976). „Hydroxyldaunomycin (adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma.“ Cancer **38**: 1484-93.
 43. Monfardini, S., U. Tirelli, et al. (1991). "Hodgkin's disease in 63 intravenous drug users infected with human immunodeficiency virus. Gruppo Italiano Cooperativo AIDS & Tumori (GICAT)." Ann Oncol **2 Suppl 2**: 201-5.
 44. Mueller, N. (1999). "Overview of the epidemiology of malignancy in immune deficiency." J Acquir Immune Defic Syndr **21 Suppl 1**: S5-10.
 45. Munker, R., D. Hasenclever, et al. (1995). "Bone marrow involvement in Hodgkin's disease: an analysis of 135 consecutive cases. German Hodgkin's Lymphoma Study Group." J Clin Oncol **13**(2): 403-9.
 46. Peter, J. B. (2000). "High, low, and very low viral loads of HIV in the United States." J Acquir Immune Defic Syndr **24**(1): 83-4.
 47. Peto, R., M. C. Pike, et al. (1977). "Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples." Br J Cancer **35**(1): 1-39.
 48. Pfreundschuh, M., Koch, P., et al. (1994). „Dexa-BEAM as salvage therapy for COPP+ABVD refractory Hodgkin`s disease: a phase II study of the German Hodgkin Study Group.“ J Clin Oncol **12**: 580-6.
 49. Pogliani, E.M., Deliliers, G.L., et al. (1996). “EBVD and alternating MOPP/ABVD with or without localized field radiotherapy in advanced or unfavourably presenting Hodgkin`s disease.” Haematologica **81**(1): 8-14.
 50. Posner, M. R., E. L. Reinherz, et al. (1981). "Lymphoid subpopulations of peripheral blood and spleen in untreated Hodgkin's disease." Cancer **48**(5): 1170-6.
 51. Re, A., S. Casari, et al. (2001). "Hodgkin disease developing in patients infected by human immunodeficiency virus results in clinical features and a prognosis similar to those in patients with human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma." Cancer **92**(11): 2739-45.
 52. Ree, H. J., J. A. Strauchen, et al. (1991). "Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. Clinicopathologic studies of 24 cases and preponderance of mixed cellularity type characterized by the occurrence of fibrohistiocytoid stromal cells." Cancer **67**(6): 1614-21.
 53. Ribera, J. M., J. T. Navarro, et al. (2002). "Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease." Aids **16**(14): 1973-6.
 54. Riyat, M. S. (1992). "Hodgkin's disease in Kenya." Cancer **69**(4): 1047-51.
 55. Roboz, G. J. and J. H. Godwin (1999). "HIV/AIDS case histories: diagnostic problems. Hodgkin's disease, mixed cellularity type." AIDS Patient Care STDS **13**(1): 57-8.
 56. Roithmann, S. and J. M. Andrieu (1992). "Clinical and biological characteristics of malignant lymphomas in HIV-infected patients." Eur J Cancer **28A**(8-9): 1501-8.

57. Rubio, R. (1994). "Hodgkin's disease associated with human immunodeficiency virus infection. A clinical study of 46 cases. Cooperative Study Group of Malignancies Associated with HIV Infection of Madrid." Cancer **73**(9): 2400-7.
58. Serraino, D., A. Boschini, et al. (2000). "Cancer risk among men with, or at risk of, HIV infection in southern Europe." Aids **14**(5): 553-9.
59. Serraino, D., A. Carbone, et al. (1993). "Increased frequency of lymphocyte depletion and mixed cellularity subtypes of Hodgkin's disease in HIV-infected patients. Italian Cooperative Group on AIDS and Tumours." Eur J Cancer **29A**(14): 1948-50.
60. Serraino, D., P. Pezzotti, et al. (1997). "Cancer incidence in a cohort of human immunodeficiency virus seroconverters. HIV Italian Seroconversion Study Group." Cancer **79**(5): 1004-8.
61. Serrano, M., C. Bellas, et al. (1990). "Hodgkin's disease in patients with antibodies to human immunodeficiency virus. A study of 22 patients." Cancer **65**(10): 2248-54.
62. Smolewski, P., T. Robak, et al. (2000). "Prognostic factors in Hodgkin's disease: multivariate analysis of 327 patients from a single institution." Clin Cancer Res **6**(3): 1150-60.
63. Spina, M., J. Gabarre, et al. (2002). "Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection." Blood **100**(6): 1984-8.
64. Tirelli, U., A. Carbone, et al. (1999). The epidemiology of Hodgkin's disease. P. Mauch, J. Armitage, V. Diehl, R. Hoppe and L. Weiss. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins.
65. Tirelli, U., D. Errante, et al. (1995). "Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors." Journal of clinical oncology **13**(7): 1758-67.
66. Tirelli, U., D. Errante, et al. (1997). "Epirubicin, bleomycin, vinblastine, and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF for patients with Hodgkin's disease and HIV infection." J AIDS and Human Retrovirol **14**(A32).
67. Tsimberidou, A. M., A. H. Sarris, et al. (2001). "Hodgkin's disease in patients infected with human immunodeficiency virus: frequency, presentation and clinical outcome." Leuk Lymphoma **41**(5-6): 535-44.
68. Vilchez, R. A., C. A. Kozinetz, et al. (2001). "The changing incidence of four AIDS-related malignancies in a large urban center." AIDS Patient Care STDS **15**(8): 405-6.

7 Verzeichnis der Abkürzungen

ABVD	Adriblastin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriblastin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Procarbazin
CDC	Center of disease control
COPP	Cyclophosphmid, Vincristin, Prednison, Procarbazin
CHOP	Cyclophosphmid, Adriblastin, Vincristin, Prednison
CMV	Cytomegalie Virus
CR	Komplette Remission
EBVD	Epirubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
EBOEP	Etoposid, Bleomycin, Vincristin, Epirubicin, Prednison
EBV	Epstein-Barr Virus
FFTF	Freedom from treatment failure
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HSV	Herpes-Simplex Virus
MAI	Mycobakterium avium intracellulare
PD	Progrediente Erkrankung
PR	Partielle Remission
VZV	Varizella-Zoster Virus
WHO	World Health Organization