

Aus der
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin,
Klinikum Harlaching - Städtisches Klinikum München GmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Chefarzt: Prof. Dr. med. M. Karthaus

**Stadien-adaptierte Therapie des
HIV-assoziierten Hodgkin-Lymphoms.
Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie**

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

vorgelegt von
Elisabeth Seidel, geb. Bockamp

aus
Schongau

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marcus Hentrich

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Rita Draenert

PD Dr. Christof Geldmacher

Prof. Dr. Martin Dreyling

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Hodgkin-Lymphom	7
1.1.1	Definition und Histologie	7
1.1.2	Inzidenz.....	8
1.1.3	Ätiologie	8
1.1.4	Klinik	9
1.1.5	Therapie	10
1.1.6	Prognose.....	11
1.2	HIV	13
1.2.1	Epidemiologie	13
1.2.2	Erreger und Infektion.....	13
1.2.3	Krankheitsverlauf.....	13
1.2.4	Antiretrovirale Therapie (ART).....	16
1.2.5	Prognose.....	18
1.3	HIV-assoziiertes Hodgkin-Lymphom (HIV-HL)	18
1.3.1	Epidemiologie	18
1.3.2	Ätiologie	18
1.3.3	Therapie und Prognose	19
2	Zielsetzung und Fragestellung	20
3	Material und Methoden	21
3.1	Studiendesign.....	21
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	21
3.3	Definition der Patientengruppen.....	22
3.3.1	Tumorstaging nach Ann Arbor und Risikofaktoren	22
3.3.2	CDC-Klassifikation der HIV-Infektion	26
3.3.3	Einteilung der Patientengruppen.....	27
3.3.4	WHO-Performance Status	27
3.4	Geplante Therapie.....	28
3.5	Endpunkte	31
3.6	Kriterien für das Ansprechen	31
3.7	Datenerhebung	32
3.8	Datenverarbeitung und statistische Auswertung.....	32
4	Ergebnisse	33
4.1	Patientenkollektiv	33
4.1.1	Größe und Nachbeobachtungszeit	33
4.1.2	Patientencharakteristik bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms	33
4.1.2.1	Alter und Geschlecht.....	33

4.1.2.2	Ann Arbor Stadium	33
4.1.2.3	Histologischer Subtyp	34
4.1.2.4	B-Symptome.....	34
4.1.2.5	CDC Stadium	35
4.1.2.6	Patientengruppenzuteilung	35
4.1.2.7	WHO-Performance Status.....	36
4.1.2.8	Internationaler Prognosescore	36
4.1.2.9	CD4+ Wert und Viruslast bei Erstdiagnose des Lymphoms	36
4.1.2.10	Zeitspanne Erstdiagnose HIV bis Erstdiagnose Lymphom.....	38
4.1.2.11	cART bei Erstdiagnose des Lymphoms	38
4.1.2.12	EBV-Status bei Erstdiagnose des Lymphoms.....	39
4.2	Verabreichte Chemotherapie und Bestrahlung	39
4.2.1	Frühe Stadien	39
4.2.2	Intermediäre Stadien	40
4.2.3	Fortgeschrittene Stadien	42
4.2.4	Relative Dosis-Intensität.....	45
4.2.5	Toxizitäten	49
4.2.5.1	Hämatologische Toxizität	50
4.2.5.2	Nicht hämatologische Toxizität	52
4.2.5.3	Infektionen und Fieber	53
4.2.5.4	Periphere Neuropathie.....	55
4.2.6	Univariate und multivariate Analyse zur Toxizität.....	56
4.2.7	cART.....	59
4.2.8	CD4+ Wert und Viruslast im Therapieverlauf	60
4.2.9	Therapieassoziierte Todesfälle	62
4.3	Verlauf nach Therapieende	63
4.3.1	Therapieerfolg.....	63
4.3.2	Progress und Rezidiv	65
4.3.2.1	Patienten mit Progressive Disease.....	65
4.3.2.2	Patienten mit Rezidiv	66
4.3.3	Mortalität	68
4.3.4	Sekundärmalignome	68
4.3.5	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	69
5	Diskussion	75
5.1	Das Patientenkollektiv bei Erstdiagnose des Lymphoms	75
5.2	Der Therapieverlauf und Therapieergebnis	80
5.2.1	Frühe Stadien	80
5.2.2	Intermediäre Stadien	80
5.2.3	Fortgeschrittene Stadien	81
5.3	Risikoprofil und Prognosefaktoren.....	84
5.4	cART – Auswirkung und Interaktion	85
5.5	Limitation der Studie	87

6	Beantwortung der Fragestellung	87
7	Zusammenfassung.....	88
A	Anhang.....	90
	Abkürzungsverzeichnis	90
	Tabellenverzeichnis	93
	Bilderverzeichnis.....	95
	Literaturverzeichnis	96
	Darstellung der Eigenleistung.....	109
	Eidesstattliche Versicherung	110
	Danksagung.....	111

Publikation

Teile dieser Arbeit wurden im November 2012 im
Journal of Clinical Oncology
veröffentlicht:

Stage-adapted Treatment of Human Immunodeficiency Virus associated Hodgkin
Lymphoma: Results of a Prospective Multicenter Study.

Marcus Hentrich, Marcel Berger, Christoph Wyen, Jan Siehl, Jürgen K. Rockstroh,
Markus Müller, Gerd Fätkenheuer, Elisabeth Seidel, Maike Nickelsen, Timo Wolf,
Ansgar Rieke, Dirk Schürmann, Ralf Schmidmaier, Manfred Planker, Jürgen Alt,
Franz Mosthaf, Andreas Engert, Keikawus Arasteh and Christian Hoffmann

JCO Nov 20, 2012, Vol. 30, Issue 33:4117-4123;
published online on October 8, 2012; 10.1200/JCO.2012.41.8137.

1 Einleitung

1.1 Hodgkin-Lymphom

1.1.1 Definition und Histologie

Das Hodgkin-Lymphom (syn. Morbus Hodgkin, Lymphogranulomatose), ist ein monoklonales B-Zell-Lymphom. Typisch ist das Auftreten von weniger als 1% mehrkernigen Reed-Sternberg-Zellen und einkernigen Hodgkinzellen auf der Basis eines inflammatorischen Prozesses, an dem T-Lymphozyten, Histiozyten, eosinophile Granulozyten und Plasmazellen beteiligt sind [1, 2, 3]. Histologisch wird das klassische Hodgkin-Lymphom in 4 Typen unterschieden, die unterschiedlich häufig auftreten. In Tabelle 1 sind die vier Typen des klassischen Hodgkin-Lymphoms aufgeführt [3]. Neben dem klassischen Hodgkin-Lymphom, welches ca. 93 % der Fälle ausmacht, wird auch das noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom (NLPHL) in ca. 7% der Fälle beschrieben.

Tabelle 1: Histologische Klassifikation (WHO) des Hodgkin-Lymphoms

Histologie	Häufigkeit
Noduläre Sklerose	70%
Gemischtzelliger Typ	20-25%
Lymphozytenreicher Typ	5%
Lymphozytenarmer Typ	<1%

1.1.2 Inzidenz

Die Inzidenz in Deutschland liegt derzeit bei ca. 3/100.000 Personen. Männer sind im Verhältnis 3:2 häufiger betroffen als Frauen [4].

Es gibt zwei Häufigkeitsgipfel, der erste Gipfel liegt um das 20.-30. Lebensjahr und der zweite Gipfel liegt um das 60.-80. Lebensjahr [4].

1.1.3 Ätiologie

Die Ätiologie des Hodgkin-Lymphoms ist noch weitgehend ungeklärt, jedoch ist auffällig, dass ca. 40% der Hodgkin-Lymphome in Mitteleuropa eine EBV-Assoziation aufweisen. Jedoch variiert die EBV-Positivität der Tumorzellen je nach Alter und Herkunft des Patienten, nach histologischem Subtyp und nach Komorbiditäten [1, 2, 5]. In einer Kohortenstudie aus Dänemark und Schweden war das Risiko nach einer EBV-Infektion an einem EBV-negativem Hodgkin-Lymphom zu erkranken nicht erhöht (relatives Risiko 1,5, 95% CI 0,9 – 2,5), hingegen bestand ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung eines EBV-positiven Hodgkin-Lymphoms (relatives Risiko 4,0, 95% CI 3,4 – 4,5). Die mittlere Inkubationszeit zwischen der EBV-Infektion und der Entwicklung des Hodgkin-Lymphoms betrug 4,1 Jahre (95% CI, 1,8 – 8,3) mit einem Gipfel nach 2,4 Jahren [6]. Neben der Induktion einer B-Zell-Proliferation und malignen Transformation durch EBV scheint eine eingeschränkte zelluläre Immunität eine entscheidende pathogenetische Rolle zu spielen [5]. Genauere Zusammenhänge zwischen einer EBV-Infektion und dem Hodgkin-Lymphom sind Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Forschung.

Diskutiert werden auch genetische Faktoren, da bei Kindern und Geschwistern von Betroffenen ein deutlich erhöhtes Risiko, selbst an einem Hodgkin-Lymphom zu erkranken, festgestellt wurde [4].

1.1.4 Klinik

Das Hodgkin-Lymphom beginnt in der Regel in einer Lymphknotenregion und breitet sich zunächst lymphogen auf benachbarte Lymphknotenregionen, später auch hämatogen, aus [7].

Anamnestisch stehen neben der schmerzlosen Lymphknotenschwellung systemische Allgemeinsymptome (B-Symptome) im Vordergrund. Bei fortgeschrittenen Lymphomstadien treten diese bei über 50% der Patienten auf, während sie mit unter 20% bei frühen Stadien erheblich seltener sind. Als B-Symptome sind nicht anderweitig erklärbares Fieber oder Fieberschübe über 38°C, Nachtschweiß und Gewichtsverlust von mindestens 10% des Körpergewichtes innerhalb der letzten 6 Monate definiert [7].

Des Weiteren wird häufig von Leistungsminderung, generalisiertem Pruritus als Frühsymptom sowie von einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen berichtet [7]. Sehr selten, aber hochspezifisch ist der alkoholinduzierte Schmerz der befallenen Lymphknoten [8].

Bei der körperlichen Untersuchung sind in über 80% der Fälle druckindolente, schlecht verschiebliche Schwellungen der betroffenen Lymphknoten tastbar, wobei mit 60 – 80% am Häufigsten die Lymphknotenregion des Kopf-Hals-Bereiches betroffen ist. Eine weitere häufige Manifestation ist mit 50 – 70% das Mediastinum, nicht selten in Form eines großen Mediastinaltumors (Bulky-Disease), der definiert ist als Lymphknotenpaket von mehr als 1/3 des größten Thoraxquerdurchmessers [9, 10, 11]. Dieser besondere Risikotyp der Bulky-Disease tritt vorwiegend beim Subtyp „noduläre Sklerose“ auf [10]. Ferner liegt in ca. 20% der Fälle eine Hepato-Splenomegalie vor [11].

In 10-15% der Fälle findet sich ein extranodaler Befall, wobei mit 1-5% am häufigsten das Knochenmark befallen ist. Weitere extranodale Manifestationen können die Milz, die Leber, das Skelett, die Lunge und sehr selten das ZNS betreffen [7, 11].

1.1.5 Therapie

Die Therapie des Hodgkin-Lymphoms orientiert sich am Stadium der Erkrankung sowie am Vorliegen von Risikofaktoren [7, 12].

Als Standardtherapie des Hodgkin-Lymphoms ist in den Leitlinien der DHSG und der DGHO derzeit in Deutschland folgender Algorithmus festgelegt:

- frühe Stadien [13, 14]

2 Zyklen ABVD + Involved field Bestrahlung mit 20 Gy

- intermediäre Stadien [15, 16]

2 Zyklen BEACOPP eskaliert + 2 Zyklen ABVD
+ Involved field Bestrahlung mit 30 Gy

Für Patienten mit Komorbiditäten, bei denen auf Grund dieser Komorbiditäten besser auf BEACOPP eskaliert verzichtet werden sollte, stellt die Therapie mit 4 Zyklen ABVD + Involved field Bestrahlung mit 30 Gy eine akzeptable Alternative dar [17].

- fortgeschrittene Stadien [18]

6 Zyklen BEACOPP eskaliert + ggf. Involved field Bestrahlung des Tumorrestes

Das ABVD Schema enthält die Zytostatika Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin und wird alle 28 Tage wiederholt.

Das BEACOPP-eskaliert Schema wird am Tag 22 wiederholt und setzt sich aus den Substanzen Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Oncovin = Vincristin, Procarbazin und Prednison zusammen (plus Gabe von G-CSF ab Tag 8).

Von einer konsolidierenden Radiotherapie scheinen in erstere Linie Patienten zu profitieren, deren bestes Ansprechen nach Ende der Chemotherapie eine PR mit kleinen residualen Tumorherden ist. Hingegen profitieren Patienten mit fortgeschrittenen Stadien, die nach Ende der Chemotherapie bereits eine komplette Remission erreicht haben, nicht von einer anschließenden Radiotherapie [18, 19, 20, 21]. Zudem zeigte die HD15-Studie der DHSG,

dass Patienten, die nach 6 bzw. 8 Zyklen BEACOPP eskaliert noch Lymphomresiduen ≥ 2.5 cm aufweisen, keine konsolidierende Strahlentherapie benötigen, wenn diese Herde als PET-negativ beurteilt werden [18].

Auch wenn BEACOPP eskaliert zu CR Raten von bis zu 96% führt, ist es derzeit nicht als internationaler Standard für Patienten mit fortgeschrittenen Stadien akzeptiert. Grund hierfür ist die im Vergleich zu ABVD höhere Akut- und Spättoxizität. Vor allem die unter BEACOPP eskaliert sehr häufig auftretende Infertilität wird kritisch betrachtet [22]. Zudem besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Sekundärneoplasien oder einer Myelodysplasie von bis zu 15% innerhalb 20 Jahren nach Therapieende [11, 22, 23].

Der Frage, ob die Therapie des Hodgkin-Lymphoms durch den Einsatz einer FDG-PET-Untersuchung nach zwei Zyklen Chemotherapie dahingehend individualisiert werden kann, dass bei PET-Negativität eine Therapie-Deeskalation und bei PET-Positivität evtl. eine Therapie-Eskalation erfolgen kann, wird derzeit in klinischen Studien nachgegangen [22, 24, 25, 26, 27].

1.1.6 Prognose

Die Therapie des Hodgkin-Lymphoms erfolgt in den allermeisten Fällen in kurativer Intention. Derzeit werden bei HIV-negativen Patienten mit Hodgkin-Lymphom Remissionsraten von 65% - 96% erreicht [23, 28]. Die Quote des krankheitsfreien 5-Jahres-Überleben liegt derzeit für die frühen Stadien bei über 90%, für intermediäre Stadien bei ca. 90% und für fortgeschrittene Stadien bei ca.88% [18, 13, 15].

Häufigste Todesursachen bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom sind therapierefraktäre Rezidive, Sekundärneoplasien, Infektionen oder kardiopulmonale Spätschäden [11].

Bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien kann die Prognose der Erkrankung anhand des Internationalen Prognose Scores (IPS) abgeschätzt werden, der folgende prognostisch ungünstige Faktoren zur Risikostratifizierung einbezieht [29]:

- Albumin < 4 g/dl
- Hämoglobin $< 10,5$ g/dl
- männliches Geschlecht
- Alter ≥ 45 Jahre

- Ann Arbor Stadium IV
- Leukozytose $\geq 15.000 /\mu\text{l}$
- Lymphopenie $< 8\%$ bzw. $< 600 /\mu\text{l}$ Lymphozyten absolut

Für jeden zutreffenden Faktor wird ein Punkt vergeben, sodass der IPS im besten Fall bei 0, im schlechtesten Fall, wenn alle Faktoren zutreffen, bei 7 liegt.

In Tabelle 2 ist das Gesamtüberleben (Overall survival, OS) sowie das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) innerhalb eines 5-Jahreszeitraums in Bezug auf den internationalen Prognosescore dargestellt [29].

Tabelle 2: OS und PFS über einen 5-Jahres Zeitraum

IPS	5 Jahre progressionsfreies Überleben Freedom from progression	5 Jahres Gesamtüberleben Rate of overall survival
0	84 %	89 %
1	77 %	90 %
2	67 %	81 %
3	60 %	78 %
4	51 %	61 %
≥ 5	42 %	56 %

Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor bezüglich des Outcomes sowie des PFS der Patienten ist ein FDG-PET nach zwei Zyklen Chemotherapie. Patienten mit negativem PET Befund nach zwei Zyklen Chemotherapie haben ein signifikant geringeres Risiko, ein Rezidiv zu erleiden als Patienten mit positivem PET-Befund [22, 24, 30].

1.2 HIV

1.2.1 Epidemiologie

Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts (RKI) lebten Ende 2014 ca. 83.400 Menschen in Deutschland mit einer Infektion des Human Immunodeficiency Virus (HIV), davon 68.400 Männer und 15.100 Frauen. In 2014 gab es ca. 3.200 Neudiagnosen. Zudem wird davon ausgegangen, dass derzeit in Deutschland ca. 13.200 Menschen mit nicht diagnostizierter HIV-Infektion leben [31].

1.2.2 Erreger und Infektion

Es sind zwei HIV-Typen bekannt, wobei Typ 1 weltweit und auch in Europa vorherrschend ist. HIV ist ein Retrovirus, welches RNA sowie das Enzym Reverse Transkriptase enthält. HIV ist lymphozytotrop und neurotrop, Zielzellen sind alle Zellen mit CD4-Rezeptoren, also Lymphozyten (T-Helferzelle), Makrophagen, Monozyten, Langerhans' Zellen der Epidermis und Zellen der Mikroglia. Dabei bindet HIV über das Glykoprotein gp120 der Virushülle an die CD4 Rezeptoren und dringt mittels Chemokinrezeptoren, insbesondere CCR5- β und CXCR-4- α , in die Wirtszelle ein [11, 32].

Es sind drei Infektionswege bekannt, wobei die sexuelle Übertragung, in Industrienationen insbesondere der gleichgeschlechtliche Sexualkontakt unter Männern (MSM), der häufigste Übertragungsweg ist. An zweiter Stelle steht die parenterale Übertragung bei i.v. Drogenabusus oder sehr selten durch Bluttransfusion, gefolgt von der Übertragung des HI-Virus von einer infizierten Mutter auf deren Kind. Akzidentelle Verletzungen (Nadelstichverletzungen) sind als Infektionsweg sehr selten [11, 31]. Nach erfolgter Infektion sind nach ca. 1-3 Monaten HIV-AK im Serum nachweisbar.

1.2.3 Krankheitsverlauf

Die primäre HIV-Infektion zeigt sich meist durch ein Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild. Mögliche Symptome sind Fieber, Hautausschlag, orale Ulzera, Arthralgien, Pharyngitis, Appetitverlust, Gewichtsverlust, allgemeines Krankheitsgefühl sowie Müdigkeit/Fatigue. Am häufigsten treten Fieber und ein allgemeines Krankheitsgefühl auf. Die Symptome der primären HIV-Infektion klingen nach ca. 7-10 Tagen ab [33, 34].

Tabelle 3: Symptome einer primären HIV-Infektion

Symptom	Häufigkeit (Hecht 2002)	Odds ratio	P value
Fieber	80 %	5,2	<0,0001
Hautausschlag	51 %	4,8	<0,0001
Orale Ulzera	37 %	3,1	0,0003
Allgemeines Krankheitsgefühl	68 %	2,2	0,04
Fieber und Hautausschlag	46 %	8,3	<0,0001

In der akuten Phase der HIV-Infektion steigt die Viruslast explosionsartig an, während die CD4+ Zellzahl kurzfristig stark abfällt. Nach wenigen Wochen steigt die CD4+ Zellzahl wieder an und die Viruslast sinkt bis auf den viralen Setpoint wieder stark ab. Die Höhe des viralen Setpoints bestimmt die Geschwindigkeit des weiteren Progresses der HIV Infektion. Hieran schließt sich die asymptomatische Latenzphase der Infektion an, die jahrelang anhalten kann (Stadium A) [35].

Während in der Latenzphase die Viruslast langsam aber stetig ansteigt, verringert sich die Zahl der CD4+ Zellen ebenso langsam aber stetig. Im Laufe der Zeit kommt es vermehrt zu Krankheitssymptomen, die zwar nicht AIDS definierend sind, aber auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen (Stadium B). Hierzu zählen die bazilläre Angiomatose, Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder rezidivierend, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Listeriose, orale Haarleukoplakie, oropharyngeale Candidosen oder die chronische vulvovaginale Candidose. Des Weiteren zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ, die periphere Neuropathie, konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5°C oder langanhaltende Diarrhoe sowie Entzündungen des kleinen Beckens bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses [35].

Bei einem CD4+ Wert von weniger als 200 / μ l steigt die Gefahr einer opportunistischen Infektion deutlich an und die HIV-Infektion kann in das Vollbild AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) übergehen. Zu den AIDS definierenden Erkrankungen (ADM) zählen

neben den Malignomen (Kaposi-Sarkom, invasives Zervixkarzinom, primäres ZNS-Lymphom und hochmalignes B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom), insbesondere die opportunistischen Infektionen. In der folgenden Tabelle sind verschiedene opportunistische Infektionen zusammengestellt. Das Erreichen bzw. Unterschreiten der entsprechenden CD4+ Zellzahlen ist mit einem deutlich erhöhten Risiko einer opportunistischen Infektion verbunden [35].

Tabelle 4: Opportunistische Infektionen mit korrelierendem CD4+ Wert

Opportunisitsche Infektion	CD4+ Zellen/ μ l
Salmonellen-Septikämie	-
Wasting-Syndrom	-
Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)	-
rezidivierende bakteriellen Pneumonien (> 2 in 12 Monaten)	-
Tuberkulose	50% der Fälle < 200
Kokzidioidomykose	< 250
Pneumocystis Pneumonie (PCP)	< 250
Candidose (Soor-Ösophagitis)	< 250
Isosporiasis	< 150
zerebrale Toxoplasmose	< 100
Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	< 100
Histoplasmose	< 100
Herpes simplex Infektionen (chronisch)	< 100
Kryptokokkose	<100 (Median 30)

CMV-Retinitis	< 50
chronische Kryptosporidiose	< 50
atypische Mykobakterien (MAC)	< 50

1.2.4 Antiretrovirale Therapie (ART)

Die Einführung der hoch wirksamen bzw. kombinierten antiretroviralen Therapie (HAART bzw. cART) Mitte der 90er Jahre hat die Lebenserwartung HIV-Infizierter dramatisch verbessert. Zuvor war die AIDS-Inzidenz hoch und die Mehrzahl der Patienten erkrankte an schwer zu kontrollierenden opportunistischen Infektionen mit entsprechend hoher Letalität bzw. Mortalität. Derzeit stehen in Deutschland ca. 30 Einzel- und Kombinationspräparate aus 5 Wirkstoffklassen zur Verfügung, durch deren Einsatz die HIV-Infektion langfristig kontrolliert werden kann. Die Lebenserwartung HIV-infizierter Personen hat sich zunehmend der normalen Lebenserwartung angenähert [35, 36].

Die fünf derzeit verfügbaren Wirkstoffklassen sind [35]:

Nukleosidische bzw. Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)

NRTIs werden vom HIV-Enzym Reverse Transkriptase anstelle der physiologischen Nukleoside in die DNA eingebaut. Die Folge ist ein Abbruch der DNA-Kette.

NRTIs weisen ein breites Spektrum möglicher Langzeitnebenwirkungen auf, wie z.B. Myelotoxizität, Polyneuropathie oder Lipodystrophie.

Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

NNRTIs inhibieren das HIV-Enzym Reverse Transkriptase direkt in dessen katalytischem Zentrum. Die Resistenzbarriere dieser Substanzgruppe ist relativ gering.

Proteasen-Inhibitoren (PIs)

PIs hemmen die HIV-Protease, wodurch nur nicht-infektiöse Viruspartikel produziert werden.

Nachteile sind das Nebenwirkungsprofil, mögliche Kreuzresistenzen sowie die relativ hohe Tablettenzahl. Deshalb werden PIs durch Gabe von Ritonavir geboostert. Ritonavir hemmt das CYP3A4 Enzym, wodurch ein höherer Serumspiegel der PIs erreicht werden kann.

Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren)

Hier werden die Korezeptorantagonisten von CCR5 und CXCR4, die Fusionsinhibitoren, die die Fusion von Virus und Zelle verhindern, sowie die noch in der klinischen Erprobungsphase befindlichen Attachment-Inhibitoren, welche die Bindung des Hüllproteins gp120 an den CD4 Rezeptor unterbinden, zusammengefasst.

Diese Substanzen wirken nicht intrazellulär und greifen bereits sehr früh in den Replikationszyklus der Viren ein. Der CCR5-Antagonist Maraviroc ist für die Rezidiv-Therapie von Patienten mit CCR5-tropen Viren zugelassen.

Integrase-Inhibitoren

Diese Substanzen inhibieren das virale Enzym Integrase, das die Virus-DNA in die DNA der Wirtszelle integriert.

Integrase-Inhibitoren sind sehr effektiv und gut verträglich. Allerdings gibt es noch keine Erfahrung mit Langzeittoxizitäten, da Raltegravir erst seit 2007 zugelassen ist. Auch bei dieser Substanzgruppe sind Resistenzentwicklungen möglich.

Indikation und Zusammensetzung der antiretroviralen Therapie sollte sich z.B. an der aktuellen deutsch-österreichischen S2k Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion unter Federführung der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) orientieren [37].

1.2.5 Prognose

Seit Einführung der cART Mitte der 90er Jahre ging die AIDS-Inzidenz um mehr als 70% zurück [36, 38]. Während in der prä-cART Ära noch die Beherrschbarkeit diverser Infektionen im Vordergrund stand, spielen Malignome mittlerweile eine immer größere Rolle. Die Todesursachen haben sich von 2000 bis 2010 deutlich verschoben. Starben im Jahr 2000 noch 47% der HIV-Infizierten an AIDS, gingen die Todesfälle aufgrund AIDS bis zum Jahr 2010 auf 25% zurück [36, 39]. Demgegenüber nahmen nicht-AIDS-definierende Malignome als Todesursache deutlich zu [40]. So lag der Anteil Malignom-bedingter Todesfälle in Frankreich im Jahre 2000 bei 11%, in 2010 jedoch bereits bei 22% [36, 39]. Neben der Therapie der HIV-Infektion wird in den kommenden Jahren der Blick vermehrt auch auf die Behandlung von Tumorerkrankungen und auf Langzeit-nebenwirkungen der HIV-Therapie gelenkt werden müssen.

1.3 HIV-assoziiertes Hodgkin-Lymphom (HIV-HL)

1.3.1 Epidemiologie

Das Hodgkin-Lymphom tritt bei HIV-positiven Männern und Frauen ca. 10-15-fach häufiger auf als in der Normalbevölkerung [38, 41, 42, 43, 44]. Es zählt jedoch nicht zu den AIDS-definierenden Erkrankungen. Die Inzidenz des HIV-HL ist in der cART-Ära nicht zurückgegangen, sondern einigen Studien zufolge sogar angestiegen [41, 44, 45, 46, 47, 48]

1.3.2 Ätiologie

Die Ätiologie des HIV-HL ist im Wesentlichen ungeklärt. Da über 90% der HIV-HL EBV-positiv sind, kommt diesem Virus eine besondere, im Einzelnen jedoch noch nicht geklärte Rolle in der Pathogenese zu. Das Risiko, ein Hodgkin-Lymphom zu entwickeln, scheint in den ersten Monaten nach Beginn der ART am höchsten zu sein [47, 49]. Diese Beobachtung könnte Ausdruck einer antiretroviral induzierten Immunrekonstruktion sein [44, 50]. Interessant ist die Tatsache, dass die CD4+ Zahl in dem Jahr vor Auftreten eines Hodgkin-

Lymphoms zu sinken scheint [44, 46, 47, 51]. Allerdings ergeben sich aus dieser Beobachtung derzeit noch keine speziellen diagnostischen Konsequenzen.

1.3.3 Therapie und Prognose

Während vor Einführung der cART mittlere Überlebensraten von unter 20 Monaten berichtet wurden [52, 53], hat sich die Prognose seither erheblich verbessert [54, 55]. In einer Kohortenstudie konnte bei Patienten unter cART eine 2-Jahres-Überlebensrate von 74% gegenüber 30% bei Patienten ohne cART gezeigt werden [56]. Allerdings lagen die Überlebensraten von Patienten mit HIV-HL immer noch deutlich unter denen von HIV-negativen Patienten mit HL [48].

Eine Standardtherapie ist für Patienten mit HIV-HL nicht definiert. Die einzige in der cART-Ära durchgeführte prospektive Therapiestudie untersuchte das Stanford-V-Protokoll [57], dass trotz einer CR-Rate von 81% zu einem 3-Jahresüberleben von lediglich 51% führte. Das international am häufigsten eingesetzte Therapieregime ist ABVD. Einer retrospektiven Studie mit 62 Patienten zufolge ließen sich durch ABVD bei 87% der Patienten eine CR erzielen bei einer projizierten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 76% [58].

Das von der Deutschen Hodgkin Studiengruppe entwickelte BEACOPP basis Protokoll hatte sich in einer kleinen Pilotstudie als gut machbar erwiesen [59]. Neun von 12 eingeschlossenen Patienten befanden sich nach einem medianen Follow-Up von 49 Monaten in kompletter Remission.

2 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden prospektiven klinischen Studie ist es, Remissions- und Überlebensraten von Patienten mit HIV-HL durch eine Stadien- und Risiko-adaptierte Therapie zu verbessern. Hierbei wird die Intensität der antineoplastischen Therapie an das Hodgkin-Stadium und an HIV-spezifische Faktoren wie die Schwere der Immunsuppression adaptiert. Durch dieses Vorgehen sollen die Therapieergebnisse bei Patienten mit HIV-HL an bei HIV-negativen Patienten mit HL erreichte Ergebnisse herangeführt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, dreiarmlige multizentrische Studie zur Therapieoptimierung des HIV-assoziierten Hodgkin-Lymphoms.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Vor Studienbeginn war ein Ethikvotum der Ethikkommission der LMU München eingeholt worden. Zudem wurde für jedes teilnehmende Zentrum ein Ethikvotum der jeweils zuständigen Ethikkommission eingeholt.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Studie waren

- eine durch HIV-Elisa-Suchtest und Westernblot-Bestätigungstest gesicherte HIV-Infektion
- die histologisch gesicherte Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms
- das Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- eine unterzeichnete schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

Ausschlusskriterien waren

- manifeste kardiale, hepatische oder pulmonale Insuffizienz
- nicht durch das Lymphom bedingte schwere Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin Wert $> 2,0$ mg/dl
- Knochenmarksinsuffizienz, die nicht durch das Lymphom, cART oder immunologische Mechanismen (z.B. Immunthrombopenie) verursacht ist und mit Granulozyten $< 1000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $< 70.000/\mu\text{l}$ einhergeht
- unkontrollierbare opportunistische Infektion
- Suchtleiden

- psychiatrische Erkrankung
- Schwangerschaft und Stillzeit
- vorausgegangene zytostatische Behandlung des Hodgkin-Lymphoms
- Lebenswartung unter 6 Wochen
- HIV-bedingtes Wasting-Syndrom
- Zweitmalignom, außer adäquat behandeltes Cervixkarzinom in situ, Basaliom oder Kaposi-Sarkom

3.3 Definition der Patientengruppen

Die eingeschlossenen Patienten wurden anhand des Lymphomstadiums und des HIV-Status in 3 Patientengruppen eingeteilt.

Die Stadieneinteilung des HL erfolgte nach dem Ann Arbor Staging System von 1971 mit Cotswolds Modifikation von 1988.

Die HIV-Infektion wurde nach der CDC-Klassifikation (Centers of Disease Control) von 1993 klassifiziert.

3.3.1 Tumorstaging nach Ann Arbor und Risikofaktoren

Tabelle 5: Ann Arbor Staging System von 1971 mit Cotswolds Modifikation von 1988

Stadium nach Ann Arbor	Betroffene Lymphknotenregion
I	Eine einzelne Lymphknotenregion ist befallen (I) <u>oder</u> es liegt ein extranodaler Befall vor (IE)
II	Zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Diaphragmas sind befallen (II) <u>oder</u> es liegt ein lokalisierter Befall eines angrenzenden Organs oder Gewebes an der befallenen Lymphknotenregion auf einer Seite des Diaphragmas vor (IIE)

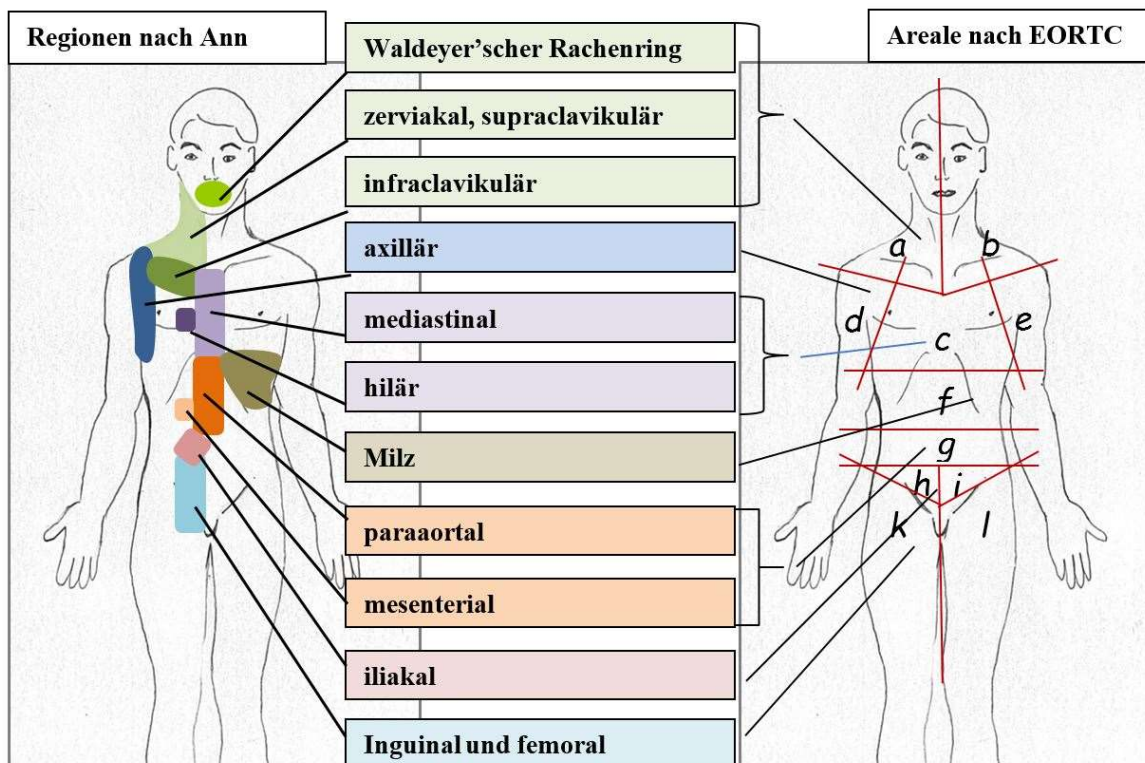
III	Lymphknotenregionen beidseits des Diaphragmas sind befallen (III) <u>oder</u> es liegt ein Befall eines angrenzenden Organs oder Gewebes an der befallenen Lymphknotenregion auf beiden Seiten des Diaphragmas vor (IIIE), ggf. mit Befall der Milz (IIIS)
IV	Disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewebe mit oder ohne Befall von Lymphknoten
X	Bulky Disease mit maximalem Tumordurchmesser > 10cm bzw. mediastinal mehr als 1/3 des größten Thoraxdurchmessers in der Röntgenaufnahme
Organsymbole	Der Befall eines Organs oder Gewebes außerhalb des lymphatischen Systems wird mit dem Zusatz „E“ für „Extranodaler Befall“ beschrieben. Für die einzelnen Organe: N= Lymphknoten; D=Haut; H=Leber, L=Lunge; M=Knochenmark; O=Knochen; P=Pleura; S=Milz Das lymphatische System umfasst: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Appendix und Peyers Plaques.
A / B	A steht für das Fehlen von B-Symptomen B steht für das Vorhandensein von B-Symptomen Als B-Symptome gelten: unklares Fieber >38°C, Gewichtsverlust > 10% des KG innerhalb 6 Monaten sowie Nachtschweiß

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass Lymphknotenareale nach EORTC nicht den Lymphknotenregionen nach Ann Arbor entsprechen. Während die Deutsche Hodgkin-Lymphom Studiengruppe (DHSG) die Lymphknotenareale nach EORTC ausschließlich zur Risikofaktorbestimmung heranzieht, dienen die Lymphknotenregionen nach Ann Arbor der Stadieneinteilung. Ein Lymphknotenareal kann mehrere Lymphknotenregionen umfassen, wie in Tabelle 6 und Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 6: Lymphknotenregionen nach Ann Arbor versus Lymphknotenareale nach EORTC

Regionen nach Ann Arbor	Areale nach EORTC
Waldeyer'sche Rachenring	zervikal, supra- und infraclavikulär
Cervikal/supraclavikulär	
Infraclavikulär	
Axillär	Axillär
Mediastinal	Mediastinal und hilär
Hilär	
Milz	Obere abdominelle LK: zölliakal, Milz und Leberhilus
Mesenterial	Untere abdominale LK: mesenterial und paraaortal
Paraaortal	
Iliakal	Iliakal
Inguinal und femoral	Inguinal und femoral

Abbildung 1: Lymphknotenregionen nach Ann Arbor versus Lymphknotenareale nach EORTC



Für die Zuordnung in eine der drei therapeutisch relevanten Gruppen der frühen, intermediären und fortgeschrittenen Lymphomstadien erfolgt zudem die Bestimmung von Risikofaktoren wie von der DHSG definiert:

- Großer Mediastinaltumor
(Bulky Disease mit $> 1/3$ des größten Thoraxdurchmessers)
- Extranodalbefall
- erhöhte BSG ($>50\text{mm/h}$ ohne B-Symptomen und $>30\text{mm/h}$ bei B-Symptomen)
- Anzahl der befallenen Lymphknotenareale (≥ 3)

Da bei HIV-positiven Patienten häufig eine erhöhte BSG beobachtet wird, kann dieser Parameter nicht als zuverlässiges Kriterium gewertet werden. Im Rahmen dieser Studie wurde deshalb auf die BSG als Risikofaktor verzichtet unter Berücksichtigung der folgenden drei Risikofaktoren:

- Großer Mediastinaltumor
(Bulky Disease mit $> 1/3$ des größten Thoraxdurchmessers)
- Extranodalbefall
- Anzahl der befallenen Lymphknotenareale (≥ 3)

Abbildung 2: Einteilung nach der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG)

		Ann Arbor Stadium			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Risiko- faktoren	Ohne RF	Frühe Stadien		Fortgeschrittene Stadien	
	≥ 3 LK-Areale	Intermediäre Stadien			
	BSG erhöht				
	Großer Mediastinaltumor				
	E-Befall				

3.3.2 CDC-Klassifikation der HIV-Infektion

Die HIV-Infektion wird nach der Klassifikation des Centers of Disease Control, USA, von 1993 eingeteilt. Ein einmalig erreichtes Stadium legt die Klassifikation fest, es wird nicht wieder zurückgestuft.

In die Klassifikation gehen klinische Parameter und die CD4+ Zellzahl ein.

Die Buchstaben stehen für die klinische Einteilung.

A = akute HIV-Infektion, asymptomatisch oder generalisierte Lymphadenopathie

B = Symptomatisch, aber keine AIDS definierende Erkrankung

C = eine AIDS definierende Erkrankung liegt vor

Erkrankungen, die ein Stadium B oder C definieren sind in Kapitel 1.2.3 aufgeführt.

Die numerische Einteilung erfolgt nach der Höhe der CD4+ Lymphozyten:

1 = $> 500/\mu\text{l}$ oder CD4+ Anteil $> 29\%$

2 = $200 - 499/\mu\text{l}$ oder CD4+ Anteil $14\% - 28\%$

3 = $< 200/\mu\text{l}$ oder CD4+ Anteil $< 14\%$

Tabelle 7: CDC-Klassifikation von 1993 vom Center of Disease Control, USA

CD4+ Wert	Asymptomatisch / akute HIV-Infektion	Symptomatisch aber keine ADM	ADM liegt vor: AIDS
$> 500/\mu\text{l}$	1 A	1 B	1 C
$200 - 499/\mu\text{l}$	2 A	2 B	2 C
$< 200/\mu\text{l}$	3 A	3 B	3 C

Als HIV-assoziierte Risikofaktoren wurden eine opportunistische Infektion in der Anamnese, ein CD4+ Wert von $< 50/\mu\text{l}$ und ein WHO-Performance-Status von > 2 gewertet (siehe 3.3.4 WHO-Performance Status).

3.3.3 Einteilung der Patientengruppen

Anhand dieser Eckdaten wurden die Patienten innerhalb der Studie in folgende 3 Patientengruppen eingeteilt:

1. Frühe Stadien:

Frühe Stadien des Hodgkin-Lymphoms (Stadium IA/B; IIA/B ohne Hodgkin-assoziierte Risikofaktoren) und HIV- Standardrisiko (maximal einer von 3 HIV-Risikofaktoren)

2. Intermediäre Stadien:

Intermediäre Stadien des Hodgkin-Lymphoms (Stadium IA/B; IIA/B mit Hodgkin-assoziierten Risikofaktoren) und HIV- Standardrisiko (≤ 1 von 3 HIV-Risikofaktoren)

3. Fortgeschrittene Stadien:

Fortgeschrittene Stadien des Hodgkin-Lymphoms (Stadium IIIA/B; IVA/B) und HIV- Standardrisiko oder HIV- Hochrisiko (>1 der 3 HIV-Risikofaktoren)

3.3.4 WHO-Performance Status

Der Allgemeinzustand bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms und vor Einleitung der Chemotherapie wurde anhand des WHO-Performance Status bewertet [60]:

- Grad 0: Normale körperliche Aktivität; keine besondere Pflege erforderlich
- Grad 1: Geringe eingeschränkte körperliche Aktivität; leichte Arbeit möglich; nicht bettlägerig
- Grad 2: Arbeitsunfähig; meist selbstständige Lebensführung; Pflege und Unterstützung notwendig; weniger als 50% bettlägerig
- Grad 3: Keine Selbstversorgung möglich; kontinuierliche Pflege oder Unterstützung erforderlich; mehr als 50% der Tageszeit bettlägerig
- Grad 4: Vollständig pflegebedürftig; 100% krankheitsbedingt bettlägerig

3.4 Geplante Therapie

Die geplante Therapie orientierte sich an der in Deutschland von der DHTSG definierten Standardtherapie des Hodgkin-Lymphoms bei nicht HIV-Infizierten. Durch den Chemotherapie-bedingten Abfall der CD4+ Zellen weisen Patienten mit HIV ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen auf. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für neutropenische Infektionen und für cART bedingte kumulative Toxizitäten. Da das eskalierte BEACOPP-Regime auch bei HIV-negativen Patienten zu erheblichen Toxizitäten führen kann, wurde im Rahmen der vorliegenden Studie das geringer dosierte BEACOPP basis Protokoll gewählt.

Geplante Therapie:

● Frühe Stadien

2 Zyklen ABVD (Wiederholung an Tag 29)
+ Involved field Bestrahlung mit 30 Gy

Sofern nach 2 Zyklen ABVD lediglich eine PR erreicht wurde, wurden 2 weitere Zyklen ABVD empfohlen.

● Intermediäre Stadien

4 Zyklen BEACOPP basis (Wiederholung an Tag 22)
+ Involved field Bestrahlung mit 30 Gy auf Resttumoren mit ≥ 2 cm bzw. auf initialen Bulk mit mehr als 5cm Tumordurchmesser.

Aufgrund der Ergebnisse der HD 11 Studie der DHTSG [61] wurde im Amendement IV dieser Studie (November 2009) alternativ auch die Behandlung mit 4 Zyklen ABVD + Involved field Bestrahlung mit 30 Gy vorgeschlagen. Im Amendement V (Dezember 2011) wurde die Therapie mit 4 Zyklen ABVD + Involved field Bestrahlung mit 30 Gy als Therapie der ersten Wahl definiert.

● Fortgeschrittene Stadien

Bei HIV-Standardrisiko:

6 - 8 Zyklen BEACOPP basis (Wiederholung an Tag 22)

+ ggf. Involved field Bestrahlung 30 Gy auf Resttumoren mit $\geq 2,5$ cm bzw. auf initialen Bulk mit mehr als 5cm Tumordurchmesser.

Bei HIV-Hochrisiko:

6 -8 Zyklen ABVD-75% oder

bei gutem Allgemeinzustand des Patienten nach Rücksprache auch BEACOPP

Nach Erreichen der CR sollten nach Möglichkeit noch zwei weitere Zyklen gegeben werden, maximal jedoch 8 Zyklen.

Das ABVD Schema setzt sich wie folgt zusammen:

Doxorubicin	25 mg/m ²	i.v.	Tag 1 + 15
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 1 + 15
Vinblastin	6 mg/m ²	i.v.	Tag 1 + 15
Dacarbazin	375 mg/m ²	i.v.	Tag 1 + 15
			Wiederholung am Tag 29

Das BEACOPP basis Schema setzt sich wie folgt zusammen:

Doxorubicin	25 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	650 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid	100 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	i.v.	Tag 8
	(max. 2,0 mg)		
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 8
			Wiederholung am Tag 22

Die eingesetzten Zytostatika und ihre wichtigsten Nebenwirkungen sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Tabelle 8: Zytostatika des ABVD und BEACOPP Schemas im Überblick

Substanz	Wirkstoffgruppe	Wichtigste Nebenwirkung
Doxorubicin	Antracyclin	Kardiotoxizität
Bleomycin	Antibiotikum / Glykopeptid	Lungenfibrose
Vinblastin	Alkaloid	Polyneuropathie
Dacarbazin	Alkylans	Nausea / Emesis Knochenmarkdepression
Etoposid	Glykosid des Podophyllotoxins	Periphere Neuropathie
Cyclophosphamid	Alkylans	Knochenmarkdepression
Vincristin	Alkaloid	Polyneuropathie
Procarbazin	Alkylans	Knochenmarkdepression
Prednison	Glucocorticoid	-

● GCSF

Der Einsatz von GCSF bei Gabe von BEACOPP war obligat, der Einsatz von GCSF bei Gabe von ABVD wurde bei vorheriger Granulozytopenie $< 500/\mu\text{l}$ oder bei einer unzureichenden zeitgemäßen Erholung des Blutbildes empfohlen. Genaue Empfehlungen sind im Protokoll dargelegt.

● Prophylaxe

Eine ZNS-Prophylaxe war nicht vorgesehen, eine PCP Prophylaxe (Cotrim forte oder Pentamidin) wurde während der Chemo und Radiotherapie empfohlen, je nach CD4+ Wert auch darüber hinaus.

● cART

Die kombinierte ART (mindestens zwei antiretrovirale Substanzen unterschiedlicher Substanzklassen) sollte bei allen Patienten während der Chemotherapie fortgeführt werden. Für Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt noch keine cART erhielten, wurde die Einleitung der cART während des ersten Chemotherapie Zyklus empfohlen.

3.5 Endpunkte

Primäre Endpunkte waren die Toxizität und Durchführbarkeit der entsprechenden Therapie sowie die therapieassoziierte Mortalität.

Sekundäre Endpunkte waren Remission sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).

3.6 Kriterien für das Ansprechen

Nach jeweils 2, 4, 6 und 8 Zyklen fand ein Restaging statt, um den Erfolg der Therapie zu dokumentieren. Ein letztes Restaging fand 4 – 8 Wochen nach Ende der Chemotherapie bzw. nach Ende der konsolidierenden Bestrahlung statt. Der endgültige Remissionsstatus wurde 3 Monate nach Therapieende festgelegt. Weitere Verlaufsbeobachtungen erfolgten alle 3 bzw. 6 Monate.

Eine CR (Komplette Remission) wurde als das vollständige Verschwinden aller Krankheitszeichen definiert. Eine CRu (uncertain complete Remission) implizierte eine residuale radiologische Veränderung von maximal 2,5 cm, welche mindestens 3 Monate unverändert und ohne Anhaltspunkt für eine Lymphomaktivität bestehen blieb. In diesem Fall wurde eine CRu als komplette Remission gewertet.

Eine PR (Partielle Remission) war definiert als ein Vorliegen von Lymphomgewebe mit einer Reduktion aller Manifestationen um mindestens 50% im Vergleich zum Ausgangsbefund bzw. eine Rückbildung eines großen Mediastinaltumors um mindestens 25% gemessen im maximalen Thoraxdurchmesser.

Eine PD (Progressive Disease) definierte das Auftreten neuer Läsionen bzw. die Zunahme einer bekannten Läsion um mehr als 25% im größten Durchmesser unter Therapie oder innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapieende.

Als Rezidiv galt jegliches Wiederauftreten von Lymphomgewebe frühestens 2 Monate nach Dokumentation einer CR.

Als therapieassoziierter Todesfall wurde ein nicht Lymphom-bedingter Tod während oder innerhalb von 30 Tagen nach Therapieende gewertet.

3.7 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mittels standardisierter anonymisierter Case Report Forms (CRFs). Toxizitäten wurden nach den WHO –Kriterien bewertet.

3.8 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung und anschließenden Präsentation wurden neben den Programmen Microsoft Excel Versionen 2003/2010 und Microsoft Word, Version 2010 die R Software, Version 2.10.0 (R Development Core Team, Vienna, Austria, 2009) angewandt.

Zusammenhänge zwischen binären Merkmalen wurden mit dem exakten Test von Fisher überprüft, zum Vergleich der CD4+ Werte und der Viruslast wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Das Progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzung dargestellt. Die univariate Analyse der binären Variablen „Toxizitäten Grad 3-4 aufgetreten“ versus „keine Grad 3-4 Toxizitäten aufgetreten“ erfolgte bei sehr unterschiedlichen Covariablen durch den Log-rank-Test. Die hierbei statistisch signifikanten Covariablen wurden anschließend einer multivariaten Analyse unterzogen. Analog dazu erfolgte die univariate und multivariate Analyse diverser Covariablen in Bezug auf das PFS und das OS durch das Cox proportionales Hazard Modell. Als PFS wurde die Zeit von Therapiebeginn bis zum ersten Progress bzw. Rezidiv festgelegt, das OS wurde von Therapiebeginn bis zum letzten Follow up bzw. Todeszeitpunkt gemessen.

Eine statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Größe und Nachbeobachtungszeit

Zwischen März 2004 und Oktober 2010 wurden insgesamt 112 Patienten aus 42 Zentren in Deutschland und Österreich in diese Studie eingeschlossen. Vier Patienten mussten aufgrund von Ausschlusskriterien wieder ausgeschlossen werden. Die Gründe für den Ausschluss waren eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz (n=2), ein Wastingsyndrom (n=1) und eine vorausgegangene Chemotherapie eines Non-Hodgkin-Lymphoms (n=1).

Zum Zeitpunkt der Auswertung betrug die mediane Follow up Zeit 26,2 Monate (Range 0,2 bis 73,4 Monate). Es konnten alle 108 Patienten nachbeobachtet werden.

Die Studie war primär für 60 einzuschließende Patienten geplant. Aufgrund der hohen Akzeptanz des Studienprotokolls mit einer hohen Melderate wurde die Fallzahl jedoch stufenweise erhöht, was zu einer deutlichen Steigerung der Aussagekraft der Arbeit geführt hat.

4.1.2 Patientencharakteristik bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms

4.1.2.1 Alter und Geschlecht

Das mediane Alter der Patienten betrug 43 Jahre (Range 27 – 70 Jahre). Von 108 eingeschlossenen Patienten waren 100 (93%) männlich und 8 (7%) weiblich.

4.1.2.2 Ann Arbor Stadium

Bei Erstdiagnose des HL befanden sich 10 Patienten (9%) im Ann Arbor Stadium I, 27 (25%) im Stadium II, 37 (34%) im Stadium III und 34 Patienten (32%) im Stadium IV. Es waren also 66 % der Patienten bei Erstdiagnose des Lymphoms bereits in einem fortgeschrittenen Stadium III / IV. Das nodale Befallsmuster ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: nodaler Befall bei Erstdiagnose

Befallene Areale	Anzahl Patienten	Anteil in %
Zervikal	75	69
Axillär	58	54
Mediastinal	58	54
Abdominal	69	64
Iliakal/Inguinal	37	34
Mediastinaler Bulk	1	1
Abdominaler Bulk	3	3

Ein extranodaler Befall wurde bei 51 Patienten (47%) dokumentiert. Am häufigsten war das Knochenmark (n=25; 23%) betroffen, gefolgt von einem Befall der Milz (n=24; 22%) und einem Leberbefall (n=17; 16%). Des Weiteren waren die Lunge und das Skelett (jeweils n=6; 6%) sowie das ZNS (n=1; 1%) befallen. Bei 31 Patienten (29%) beschränkte sich der extranodale Befall auf ein einziges extranodales Organ.

4.1.2.3 Histologischer Subtyp

Der Mischtyp war mit 66 Fällen (61%) am häufigsten vertreten, gefolgt vom Typ der nodulären Sklerose in 21 Fällen (19%) und dem lymphozytenarmen Typ in 3 Fällen (3%). Bei 18 Patienten (17%) wurde die histologische Diagnose eines klassischen Hodgkin-Lymphoms ohne weitere Subtypisierung gestellt.

4.1.2.4 B-Symptome

Insgesamt litten 70 (65%) Patienten an B-Symptomen, wobei in den fortgeschrittenen Stadien III und IV öfter B-Symptome auftraten als in den frühen Stadien I und II.

Von den 10 Patienten im Stadium I berichtete einer von B-Symptomen. Von 27 Patienten in Stadium II litten 9 (33%), von 37 Patienten in Stadium III 30 (81%) und von 34 Patienten mit Stadium IV ebenfalls 30 (88%) an B-Symptomen.

4.1.2.5 CDC Stadium

Von den aufgenommenen 108 Patienten befanden sich 32 (30%) Patienten im HIV-Stadium A, 43 (40%) im Stadium B und 33 (30%) Patienten im Stadium C (AIDS). Die genaue Häufigkeitsverteilung des CDC- Stadiums ist in Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der CDC Stadien bei Erstdiagnose des Lymphoms dargestellt.

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der CDC Stadien bei Erstdiagnose des Lymphoms

CDC	Anzahl Patienten	CDC	Anzahl Patienten	CDC	Anzahl Patienten
A 1	6	B 1	2	C 1	1
A 2	18	B 2	24	C 2	3
A 3	9	B 3	18	C 3	27
CDC A	32 (30%)	CDC B	43 (40%)	CDC C	33 (30%)

4.1.2.6 Patientengruppenzuteilung

Von den 108 Studienteilnehmern wurden 23 Patienten (21%) frühen Stadien und 14 (13%) intermediären Stadien zugeordnet. In der Gruppe der fortgeschrittenen Stadien waren insgesamt 71 Patienten (66%), davon 65 Patienten (60%) mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom und HIV-Standardrisiko und 6 Patienten (6%) mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom und HIV-Hochrisiko (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Übersicht der Patientengruppenzuteilung

	Anzahl Patienten	Anteil in %
Frühe Stadien	23	21
Intermediäre Stadien	14	13
fortgeschrittene Stadien	71	66
Summe	108	100

4.1.2.7 WHO-Performance Status

91 Patienten (84%) konnten dem WHO Grad 0 oder 1 zugeordnet werden und befanden sich bei Erstdiagnose in einem weitgehend guten Allgemeinzustand. Der Aktivitätsstatus von 10 Patienten (9%) wurde mit Grad 2 bewertet. Drei respektive zwei Patienten wurden den WHO Graden 3 und 4 zugeteilt und befanden sich somit vor Behandlungsbeginn in einem sehr schlechten Allgemeinzustand.

4.1.2.8 Internationaler Prognosescore

Von den 92 Patienten, die mindestens vier Zyklen Chemotherapie erhielten, wiesen 12 Patienten (13%) einen IPS 0-1 auf, 45 (49%) einen IPS von 2-3 und 29 (32%) einen IPS von 4-7. Wegen fehlender Parameter konnten 6 (7%) Patienten nicht sicher zugeordnet werden.

Tabelle 12: Internationaler Prognose Score (IPS)

IPS	Anzahl Patienten	Anteil in %
IPS \leq 2	40	44
IPS $>$ 2	47	51
nicht ermittelbar	5	5

4.1.2.9 CD4+ Wert und Viruslast bei Erstdiagnose des Lymphoms

Die initialen HIV-1-RNA Werte und die initialen CD4+ Zellzahlen konnten von jeweils 107 Patienten ermittelt werden.

Die absolute mediane CD4+ Lymphozytenzahl bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms lag bei 240/ μ l (Range 7 - 967). 62 Patienten (58%) hatten bei Erstdiagnose einen CD4+ Wert von $\geq 200\mu$ l, 45 Patienten (42%) wiesen CD4+ Werte unter 200 μ l auf.

Die mediane Viruslast betrug < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml mit einer Range von $<10 - 750.000$ Kopien/ml. Bei 59 Patienten (55%) lag die Viruslast bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms unter der Nachweisgrenze, 48 Patienten (45%) wiesen eine messbare Viruslast auf.

Tabelle 13: CD4 Werte und Viruslast bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms

CD4+ Zellen /μl	Anzahl Patienten	Median	Range
Frühe Stadien n=23	22	378	150 – 700
Intermediäre Stadien n=14	14	270	80 – 643
Fortgeschrittene Stadien n=71	71	194	7 – 967
Summe n=108	107	240	7 - 967

HIV-RNA/ml	Anzahl Patienten	Median	Range
Frühe Stadien n=23	23	< 50	$< 20 - 454.000$
Intermediäre Stadien n=14	14	1.775	$< 39 - 166.030$
Fortgeschrittene Stadien n=71	70	< 50	$< 10 - 750.000$
Summe n=108	107	< 50	$< 10 - 750.000$

Eine genauere Auswertung des Hodgkin-Lymphoms und des Subtyps bezogen auf die CD4+ Zahlen bei Erstdiagnose ist in Tabelle 14 dargestellt. Bemerkenswert ist, dass die CD4+ Zahl bei 83 Patienten (77%) $\leq 400/\mu$ l und in 45 Fällen (42%) $\leq 200/\mu$ l lag.

Tabelle 14: CD4+ Zellzahl bei ED des Hodgkin-Lymphoms

CD4+ Zellzahl	Gesamt	Mischtyp	Noduläre Sklerose	Lymphozytenarm	klassisch
0 – 200	45	28	7	2	8
201 - 400	37	22	9	1	5
401 - 600	19	9	5	-	5
600 - 967	6	6	-	-	-

4.1.2.10 Zeitspanne Erstdiagnose HIV bis Erstdiagnose Lymphom

Das Zeitintervall von der Erstdiagnose der HIV-Infektion bis zur Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms konnte bei allen 108 Patienten evaluiert werden. Der Median lag bei 5,83 Jahren mit einer Range von -0,10 bis 26,19 Jahren.

Tabelle 15: Zeitspanne Erstdiagnose HIV bis Erstdiagnose Lymphom

	Anzahl Patienten	Median in Jahren	Range
Frühe Stadien	23	6,01	-0,04 – 19,40
Intermediäre Stadien	14	6,09	-0,10 – 22,96
Fortgeschrittene Stadien	71	5,83	-0,08 – 26,19
Summe	108	5,83	-0,10 – 26,19

4.1.2.11 cART bei Erstdiagnose des Lymphoms

Bereits vor Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms erhielten 85 (79%) Patienten eine cART. Die cART war am häufigsten eine Kombination aus NRTI₁₋₅ und NNRTI₁₋₂ (31 Fälle, 29%) und aus PI₁₋₂ und NRTI₁₋₃ (38 Fälle, 35%).

4.1.2.12 EBV-Status bei Erstdiagnose des Lymphoms

Bei 103 Patienten wurde eine EBV-Assoziation des Hodgkin-Lymphoms getestet. Dabei konnte bei 95 (92%) Patienten eine EBV-Positivität festgestellt werden. Die Assoziation wurde durch das Latente Membran Protein (LMP) (81%), die EBER in situ Hybridisierung (4%), eine Polymerasekettenreaktion (PCR) (3%), oder LMP & EBER (4%) nachgewiesen. In 9% der Fälle wurde das gewählte Nachweisverfahren nicht mitgeteilt.

4.2 Verabreichte Chemotherapie und Bestrahlung

4.2.1 Frühe Stadien

Die Empfehlung für die Patienten der Gruppe der frühen Stadien war 2 Zyklen ABVD + Involved field Bestrahlung mit 30 Gray. Sofern nach 2 Zyklen ABVD lediglich eine PR erreicht wurde, wurden 2 weitere Zyklen ABVD empfohlen.

Tatsächlich erhielten die 23 Patienten der Gruppe der frühen Stadien im Median 2 Zyklen ABDV mit einer Range von einem bis fünf Zyklen ABVD.

15 (65%) Patienten wurden nach Studienplan behandelt, bei 8 (35%) Patienten gab es eine Abweichung von der empfohlenen Therapie.

2 Zyklen ABVD mit Bestrahlung (n=11):

Therapie nach Empfehlung.

4 Zyklen ABVD mit Bestrahlung (n=4):

Therapie nach Empfehlung. 4 Zyklen, da nach 2 Zyklen lediglich eine PR erreicht war.

4 Zyklen ABVD ohne Bestrahlung (n=1):

PR nach 2 Zyklen, nach 4 Zyklen PET negativ, deshalb wurde auf eine Bestrahlung verzichtet.

5 Zyklen ABVD ohne Bestrahlung (n=1):

PR nach 2 Zyklen, nach 4 Zyklen residuale Lymphknoten, sodass ein weiterer Zyklus verabreicht wurde. Eine Bestrahlung hatte der Patient abgelehnt.

4 Zyklen ABVD mit Bestrahlung (n=1):

Der Patient wurde zunächst als Stadium II klassifiziert (ein Lymphknotenareal wurde retrospektiv als Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome gewertet).

3 Zyklen ABVD ohne Bestrahlung (n=1):

PR nach 2 Zyklen. Patient befand sich in einem schlechten Allgemeinzustand, sodass auf den 4 Zyklus und eine Bestrahlung verzichtet wurde.

1 Zyklus ABVD ohne Bestrahlung (n=1):

ein Patient verstarb therapieassoziiert im ersten Zyklus Chemotherapie.

2 Zyklen BEACOPP und 2 Zyklen ABVD ohne Bestrahlung (n=1):

PR nach 2 Zyklen, eine Bestrahlung hatte der Patient abgelehnt. BEACOPP wurde gegeben, da der Patient zunächst als Stadium III nach Ann Arbor klassifiziert wurde (eine inguinale Hernie wurde initial als Lymphomgewebe gewertet).

2 Zyklen BEACOPP mit Bestrahlung (n=1):

Irrtümliche Verabreichung von BEACOPP anstelle von ABVD.

4 Zyklen BEACOPP ohne Bestrahlung (n=1):

PR nach 2 Zyklen, eine Bestrahlung hatte der Patient abgelehnt. BEACOPP wurde gegeben, da der Patient zunächst falsch als Stadium II nach Ann Arbor klassifiziert wurde (es wurden 3 Lymphknotenareale nach EORTC statt 3 Lymphknotenregionen nach Ann Arbor als befallen beurteilt).

Von 22 evaluierbaren Patienten (ein Patient verstarb während der Chemotherapie) erhielten 17 (77%) Patienten eine Involved field Bestrahlung nach Ende der Chemotherapie.

4.2.2 Intermediäre Stadien

Für Patienten der Gruppe intermediären Stadien wurden 4 Zyklen BEACOPP basis und eine Involved field Bestrahlung mit 30 Gy auf Resttumoren ≥ 2 cm bzw. auf initialen Bulk mit mehr als 5cm Tumordurchmesser empfohlen. Im Amendement IV vom November 2009 wurde aufgrund der Ergebnisse der HD-11 Studie der GHSg [61] alternativ auch die Gabe von 4 Zyklen ABVD gefolgt von einer IF-Bestrahlung mit 30 Gy vorgeschlagen.

Im Median erhielten die 14 Patienten dieser Gruppe 4 Zyklen Chemotherapie mit einer Range von 2 bis 5 Zyklen, davon bekamen 8 Patienten ABVD und 6 Patienten BEACOPP. Bereits vor dem Amendement IV wurden 6 Patienten mit ABVD und 4 Patienten mit BEACOPP behandelt.

4 Zyklen BEACOPP mit Bestrahlung (n=3):

Therapie nach Empfehlung.

4 Zyklen BEACOPP ohne Bestrahlung (n=2):

Verzicht auf die Bestrahlung wegen PET-Negativität nach 4 Zyklen.

5 Zyklen BEACOPP mit Bestrahlung (n=1):

PR nach 2 Zyklen, nach 4 Zyklen residuale Lymphknoten, sodass ein weiterer Zyklus verabreicht wurde.

4 Zyklen ABVD mit Bestrahlung (n=3):

Wegen mutmaßlich höherer Toxizität unter BEACOPP erhielten diese drei Patienten ABVD.

4 Zyklen ABVD ohne Bestrahlung (n=2):

- ein Patient war nach 4 Zyklen PET negativ, deshalb wurde auf eine Bestrahlung verzichtet.
- der andere Patient befand sich aufgrund einer Sepsis während der Chemotherapie in einem schlechten Allgemeinzustand und litt an einer Grad 3/4 Candida Stomatitis/Ösophagitis und Enteritis, weshalb auf die Bestrahlung verzichtet wurde.

2 Zyklen ABVD mit Bestrahlung (n=2):

- ein Patient wurde zunächst falsch als Stadium I klassifiziert.
- dem anderen Patienten wurde mutmaßlich höherer Toxizität unter BEACOPP das weniger intensive ABVD Schema verabreicht. Nach 2 Zyklen verweigerte der Patient weitere Zyklen Chemotherapie.

5 Zyklen ABVD ohne Bestrahlung (n=1):

Da der Patient an einer Hepatitis C Koinfektion litt, wurde dem Patienten das weniger intensive ABVD Schema verabreicht. Nach 2 Zyklen PR, nach 4 Zyklen residuale Lymphknoten, sodass ein weiterer Zyklus verabreicht wurde. Da nach 5 Zyklen das PET negativ war, wurde auf eine Bestrahlung verzichtet.

Von 14 Patienten erhielten 9 (64%) Patienten eine Involved field Bestrahlung nach Ende der Chemotherapie.

4.2.3 Fortgeschrittene Stadien

Die Empfehlung für Patienten mit fortgeschrittenen Stadien wurde bezüglich des HIV-Risikos differenziert. Für Patienten mit HIV-Standardrisiko war die Empfehlung 6-8 Zyklen BEACOPP basis und ggf. eine Involved field Bestrahlung mit 30 Gy auf Resttumoren \geq 2,5cm bzw. auf initialen Bulk von mehr als 5cm Tumordurchmesser. Für Patienten mit HIV-Hochrisiko war die Empfehlung 6-8 Zyklen ABVD-75% oder bei gutem Allgemeinzustand des Patienten nach Rücksprache mit der Studienzentrale auch BEACOPP.

Im Median erhielten die 71 Patienten dieser Gruppe sieben Zyklen Chemotherapie mit einer Range von einem bis neun Zyklen. 24 Patienten (34%) erhielten sechs, 8 (11%) erhielten sieben und 31 Patienten (44%) erhielten acht Zyklen Chemotherapie.

9 Patienten (13%) erhielten ausschließlich ABVD, 55 (78%) erhielten ausschließlich BEACOPP. 4 Patienten wechselten in Anlehnung an das Protokoll nach einem Therapiebeginn mit ABVD und einer Verbesserung des Allgemeinzustandes zu BEACOPP. Gewechselt wurde nach einem (n=2), zwei (n=1) und drei (n=1) Zyklen. Zwei Patienten wechselten nach einem bzw. vier Zyklen BEACOPP auf ABVD, nachdem Grad 3/4 Toxizitäten unter BEACOPP aufgetreten waren. Ein Patient verstarb therapieassoziiert am Tag 8 des ersten Zyklus.

6 / 7 / 8 Zyklen BEACOPP (n=19 / 7 / 26):

Therapie nach Empfehlung.

6 Zyklen ABVD (n=3)

- ein Patient mit HIV-Hochrisiko hatte einen CD4+ Wert von 64 μ l und eine Sepsis mit Multiorganversagen, weshalb auf weitere Zyklen verzichtet wurde. Der Patient verstarb an einem Progress des Lymphoms.
- ein weiterer Patient hatte bei Erstdiagnose eine Leukopenie aufgrund einer Knochenmarkinfiltration durch Lymphomzellen. Deshalb wurde das ABVD Schema gewählt.
- beim dritten Patienten wurde aus Bedenken wegen der Toxizität unter BECAOPP ABVD verabreicht.

7,5 Zyklen ABVD (n=1)

Bei Erstdiagnose lag eine Knochenmarkshypoplasie vor, deshalb wurde ABVD gewählt.

8 Zyklen ABVD (n=2)

- bei einem Patienten bestand bereits vor Therapiebeginn eine periphere Polyneuropathie Grad 1, eine Hepatitis B Koinfektion sowie eine Soorösophagitis, deshalb ABVD.
- bei dem anderen Patienten wurde wegen Bedenken bezüglich der Toxizität ABVD gewählt.

3 Zyklen ABVD (n=1)

Der Patient mit HIV-Hochrisiko hatte einen CD4+ Wert von 20 μ l, eine vorbestehende Pneumocystis Pneumonie (PCP) und einen WHO-Performance-Status von 3. Deshalb wurde für ABVD entschieden. Der Patient verstarb therapieassoziiert nach dem 3 Zyklus Chemotherapie.

4 Zyklen ABVD (n=1)

Dieser Patient hatte einen CD4+ Wert von 42 μ l und eine orale Candidose, deshalb ABVD.

5 Zyklen ABVD (n=1)

Der Patient mit HIV-Hochrisiko hatte einen CD4+ Wert von 49 μ l, einen WHO – Performance-Status von 3 und eine periphere Polyneuropathie Grad 1, deshalb ABVD.

1 Zyklus BEACOPP (n=1)

Der Patient verstarb während des ersten Zyklus therapieassoziiert (neutropenische Sepsis)

3 Zyklen BEACOPP (n=1)

Da nach dem dritten Zyklus unverändert ein Lymphombefall des Knochenmarks vorlag, wurde BEACOPP beendet und eine Salvage-Chemotherapie mit einem Zyklus DHAP angeschlossen. Wegen auch hierauf fehlenden Ansprechens Umstellung auf DEXA-BEAM mit vorübergehender Erkrankungsstabilisierung. Nach zwei frustrierten Versuchen, autologe Stammzellen zu mobilisieren, erfolgte eine allogene Stammzelltransplantation. Der Patient verstarb zwei Jahre nach Erstdiagnose am refraktären Lymphom.

4 Zyklen BEACOPP (n=1)

Der Patient wurde nach dem vierten Zyklus tot in seiner Wohnung aufgefunden. Auch nach der Obduktion blieb die Todesursache unklar.

5 Zyklen BEACOPP (n=1)

Der Patient war nach dem 5 Zyklus bereits in einer kompletten Remission.

1 Zyklus ABVD → 8 Zyklen BEACOPP (n=1)

Der Patient hatte vor Therapiebeginn eine lymphombedingte Panzytopenie. Da sich der Zustand des Patienten nach dem ersten Zyklus ABVD-75% jedoch stark verbessert hatte, erfolgte der Wechsel auf BEACOPP.

1 Zyklus ABVD → 7 Zyklen BEACOPP (n=1)

Der Patient mit HIV-Hochrisiko hatte initial einen CD4+ Wert von 59 μ l, litt an einer Toxoplasmose und wies einen WHO-Performance-Status von 4 auf. Da sich der Zustand des Patienten nach dem ersten Zyklus ABVD signifikant verbesserte, wurde auf BEACOPP umgestellt.

2 Zyklen ABVD → 4 Zyklen BEACOPP (n=1)

Der Patient mit HIV-Hochrisiko hatte zunächst einen CD4+ Wert von 80 μ l, litt kurz vor Erstdiagnose an einer Progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) und wies einen WHO-Performance-Status von 4 auf. Da sich der Zustand des Patienten nach dem zweiten ABVD-75% Zyklus signifikant verbessert hatte, wurde auf BEACOPP gewechselt.

3 Zyklen ABVD → 3 Zyklen BEACOPP (n=1)

Der Patient hatte kurz vor Therapiebeginn eine Pneumocystis Pneumonie und eine HIV-assoziierte Enzephalopathie. Da sich der Allgemeinzustand nach drei Zyklen ABVD signifikant verbessert hatte, wurde auf BEACOPP gewechselt.

1 Zyklus BEACOPP → 6 Zyklen ABVD (n=1)

Der Patient entwickelte unter der Therapie mit BEACOPP eine Myelotoxizität Grad 4 und eine Aspergillose, so dass weiter mit ABVD therapiert wurde.

4 Zyklen BEACOPP → 4 Zyklen ABVD (n=1)

da wiederholt Grad 3/4 Toxizitäten aufgrund der Chemotherapie mit BEACOPP aufgetreten waren, wurde ab dem 4 Zyklus auf ABVD umgestellt.

Insgesamt 7 (10%) der 71 Patienten der Gruppe der fortgeschrittenen Stadien erhielten nach Ende der Chemotherapie eine konsolidierende Bestrahlung des initialen Bulks bzw. residualer Lymphommanifestationen.

4.2.4 Relative Dosis-Intensität

Die Dosisintensität (DI) ist die verabreichte Dosis (ED) eines Medikamentes pro m² Körperoberfläche bezogen auf den Beginn eines Zyklus bis zum Beginn des nächsten Zyklus (t).

$$DI = \frac{ED}{t}$$

Die relative Dosisintensität (RDI) berechnet sich aus der tatsächlich gegebenen Dosisintensität eines Medikamentes geteilt durch die vorgesehene Dosisintensität für dieses Medikament innerhalb eines Zyklus. [62] [63]

Entsprechend wurde die relative Dosisintensität nach der Formel von Hryniuk berechnet:

$$RDI = \frac{ED \times t_{\text{soll}}}{ED_{\text{soll}} \times t}$$

Legende:

DI	=	Dosisintensität
RDI	=	Relative Dosisintensität
ED	=	tatsächliche Einzeldosis
ED _{soll}	=	Soll-Einzeldosis
t	=	tatsächliche Intervalldauer
t _{soll}	=	Soll-Intervalldauer

Die jeweiligen Mediane der Dosisintensität und die zugehörige Range für die gegebenen Zytostatika pro Zyklus ist in Tabelle 16, Tabelle 17 und Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 16: relative Dosisintensität für das ABVD Schema

	Doxorubicin	Bleomycin	Vinblastin	Dacarbazin
Zyklus	Median (Range)	Median (Range)	Median (Range)	Median (Range)
1	0,96 (0,00 – 1,50)	0,93 (0,00 – 1,98)	0,93 (0,28 – 1,46)	0,96 (0,35 – 1,50)
2	0,99 (0,51 – 1,41)	0,95 (0,00 – 1,07)	0,95 (0,00 – 1,42)	0,99 (0,52 – 1,43)
3	0,96 (0,41 – 1,96)	0,86 (0,00 – 1,96)	0,87 (0,00 – 1,96)	0,96 (0,49 – 1,96)
4	1,00 (0,60 – 1,32)	0,95 (0,00 – 1,01)	0,99 (0,00 – 1,38)	1,00 (0,53 – 1,35)
5	1,04 (0,80 – 1,32)	0,99 (0,33 – 1,01)	1,00 (0,00 – 1,34)	1,01 (0,80 – 1,35)
6	1,07 (0,72 – 1,32)	0,82 (0,44 – 1,01)	0,73 (0,00 – 1,13)	1,00 (0,72 – 1,35)
7	1,18 (0,88 – 1,32)	0,90 (0,88 – 1,01)	0,00 (0,00 – 0,00)	1,20 (0,87– 1,35)
8	0,53 (0,52 – 1,32)	0,50 (0,40 – 1,01)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,54 (0,50 – 1,35)

Tabelle 17: relative Dosisintensität für das BEACOPP Schema – Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid

	Doxorubicin	Cyclophosphamid	Etoposid
Zyklus	Median (Range)	Median (Range)	Median (Range)
1	1,00 (0,42 – 1,76)	1,00 (0,00 – 1,16)	1,00 (0,00 – 1,16)
2	1,00 (0,60 – 1,55)	1,00 (0,00 – 1,52)	0,99 (0,34 – 1,52)
3	0,99 (0,53 – 1,52)	0,99 (0,00 – 1,52)	0,99 (0,53 – 1,52)
4	1,00 (0,46 – 1,12)	1,00 (0,00 – 1,12)	1,00 (0,46 – 1,12)
5	0,99 (0,40 – 1,55)	0,99 (0,00 – 1,54)	0,98 (0,40 – 1,53)
6	0,99 (0,29 – 1,18)	0,99 (0,00 – 1,16)	0,99 (0,00 – 1,16)
7	0,98 (0,47 – 1,12)	0,99 (0,00 – 1,12)	0,99 (0,47 – 1,12)
8	0,98 (0,64 – 1,10)	1,00 (0,00 – 1,10)	0,99 (0,64 – 1,10)

Tabelle 18: relative Dosisintensität für das BEACOPP Schema – Procarbazin, Prednison, Vincristin, Bleomycin

	Procarbazin	Prednison	Vincristin	Bleomycin
Zyklus	Median (Range)	Median (Range)	Median (Range)	Median (Range)
1	0,99 (0,60 – 1,07)	1,00 (0,55 – 1,15)	0,75 (0,00 – 1,00)	0,99 (0,59 – 1,46)
2	0,98 (0,28 – 1,50)	1,00 (0,29 – 1,95)	0,75 (0,00 – 1,52)	0,99 (0,00 – 1,52)
3	0,98 (0,53 – 1,21)	0,99 (0,49 – 2,15)	0,74 (0,00 – 1,52)	0,98 (0,00 – 1,52)
4	0,98 (0,43 – 1,20)	1,00 (0,34 – 1,40)	0,72 (0,00 – 1,12)	0,99 (0,00 – 1,12)
5	0,98 (0,17 – 1,53)	0,99 (0,09 – 1,90)	0,71 (0,00 – 1,52)	0,98 (0,64 – 1,52)
6	0,99 (0,29 – 1,20)	0,99 (0,12 – 1,36)	0,72 (0,00 – 1,01)	0,99 (0,00 – 1,18)
7	0,95 (0,39 – 1,09)	0,98 (0,29 – 1,12)	0,74 (0,00 – 1,00)	0,99 (0,00 – 1,09)
8	0,98 (0,52 – 1,09)	0,99 (0,28 – 1,36)	0,75 (0,00 – 0,99)	0,99 (0,64 – 1,10)

Insgesamt konnte 41 Patienten (38%) die Chemotherapie ohne Dosisreduktion und ohne Zeitverzögerung verabreicht werden. In der Gruppe der frühen Stadien waren dies 11 von 23 Patienten (48%), in der Gruppe der intermediären Stadien waren 5 von 14 Patienten

(36%) und in der Gruppe der fortgeschrittenen Stadien konnten 25 von 71 Patienten (35%) streng nach Protokoll ohne Dosisreduktion und ohne Zeitverzögerung ihre Chemotherapie erhalten.

Bei 46 Patienten mit fortgeschrittenen Stadien (65%) war eine Polyneuropathie bzw. eine Myelotoxizität Grund für eine Dosisreduktion. 39 Patienten (55%) erhielten den nachfolgenden Chemotherapie-Zyklus deshalb zeitverzögert.

4.2.5 Toxizitäten

Es wurde bei insgesamt 85 Patienten (74%) WHO-Toxizitäten der Grade 3 oder 4 gemeldet. Zwischen ABVD und BEACOPP gab es hierbei keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der nachfolgenden Tabelle sind alle Patienten aufgeführt, bei denen in mindestens einem Zyklus eine WHO-Toxizität 3. oder 4. Grades aufgetreten war.

Tabelle 19: Überblick über aufgetretene WHO- Toxizitäten Grad 3-4 innerhalb der Patientengruppen

WHO-Toxizität Grad 3-4			
	Anzahl Patienten	Anteil in Prozent	p-Wert
Frühe Stadien n=23 (ein Patient erhielten sowohl ABVD als auch BEACOPP)			
ABVD n=21	9	43	
BEACOPP n=3	3	100	0,22
Intermediäre Stadien n=14			
ABVD n=8	4	50	
BEACOPP n=6	4	67	0,63
Fortgeschrittene Stadien n=71 (sechs Patienten erhielten sowohl ABVD als auch BEACOPP)			
ABVD n=15	13	87	
BEACOPP n=62	52	84	1,00

4.2.5.1 Hämatologische Toxizität

Am häufigsten wurden bei beiden Regimen hämatologische Toxizitäten 3. oder 4. Grades gemeldet. Dabei waren 53 der 71 BEACOPP Patienten (75%) und 26 der 44 ABVD Patienten (59%) von hämatologischen Toxizitäten Grad 3-4 betroffen. Auch hier liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Regimen vor.

Tabelle 20: Häufigkeit der aufgetretenen hämatologischen Toxizitäten 3-4 Grades

Hämatologische WHO-Toxizität Grad 3-4			
	Anzahl Patienten	Anteil in Prozent	p-Wert
Frühe Stadien n=23 (ein Patient erhielten sowohl ABVD als auch BEACOPP)			
ABVD n=21	9	43	
BEACOPP n=3	3	100	0,22
Intermediäre Stadien n=14			
ABVD n=8	4	50	
BEACOPP n=6	4	67	0,63
Fortgeschrittene Stadien n=71 (sechs Patienten erhielten sowohl ABVD als auch BEACOPP)			
ABVD n=15	13	87	
BEACOPP n=62	46	74	0,50

Als häufigste hämatologische Toxizität trat in beiden Regimen eine Leukopenie auf, von der insgesamt 51 der BEACOPP Patienten (72%) und 18 der ABVD Patienten (41%) betroffen waren. Eine Anämie unter BEACOPP wurde bei 29 Patienten (41%), unter ABVD bei 7 Patienten (16%) dokumentiert. 27 BEACOPP Patienten (38%) und 4 ABVD Patienten (9%) hatten eine Thrombopenie Grad 3-4.

Schwergradige Neutropenien bei Patienten, die gleichzeitig Protease-Inhibitoren und ein Vinca-Alkaloid (Vinblastin bzw. Vincristin) erhielten, sind in Tabelle 20 und Tabelle 21 zusammengestellt.

Tabelle 21: Lebensbedrohliche Neutropenie unter der Gabe von Vinblastin und Protease-Inhibitoren

unter Gabe von Vinblastin (n=44):	Protease-Inhibitor appliziert (n=18)	Protease-Inhibitor nicht appliziert (n=26)
Grad 3-4 Neutropenie aufgetreten 26 (59%)	16* (89%)	10 (38%)
Grad 3-4 Neutropenie nicht aufgetreten 18 (41%)	2 (11%)	16 (62%)

* 2 Patienten sind verstorben, ein Patient aufgrund einer Sepsis im Nadir und der andere Patient im Frührezidiv

Tabelle 22: Lebensbedrohliche Neutropenie unter der Gabe von Vincristin und Protease-Inhibitoren

unter Gabe von Vincristin (n=69)**	Protease-Inhibitor appliziert (n=31)	Protease-Inhibitor nicht appliziert (n=38)
Grad 3-4 Neutropenie aufgetreten 49 (71%)	22 (71%)	27 (71%)
Grad 3-4 Neutropenie nicht aufgetreten 20 (29%)	9 (29%)	11 (29%)

** bei 2 Patienten wurde wegen vorbestehender Neuropathie BECAOPP primär ohne Vincristin appliziert (BEACPP)

4.2.5.2 Nicht hämatologische Toxizität

Nicht hämatologische Toxizitäten sind in allen Gruppen und beiden Regimen aufgetreten. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Chemotherapie Schemata.

Tabelle 23: Häufigkeit der aufgetretenen nicht-hämatologischen Toxizitäten 3-4 Grades

Nicht hämatologische WHO-Toxizität Grad 3-4			
	Anzahl Patienten	Anteil in Prozent	p-Wert
Frühe Stadien n=23 (ein Patient erhielten sowohl ABVD als auch BEACOPP)			
ABVD n=21	6	29	
BEACOPP n=3	1	33	1,00
Intermediäre Stadien n=14			
ABVD n=8	3	38	
BEACOPP n=6	1	17	0,58
Fortgeschrittene Stadien n=71 (sechs Patienten erhielten sowohl ABVD als auch BEACOPP)			
ABVD n=15	6	40	
BEACOPP n=62	34	55	0,40

Unter den nicht-hämatologischen Toxizitäten sind Infektionen und periphere Neuropathien am häufigsten aufgetreten (siehe auch Kapitel 4.2.5.3 Infektionen und Fieber und 4.2.5.4 Periphere Neuropathie). Des Weiteren wurden acht Fälle von Stomatitis und drei Fälle von schwerer Übelkeit berichtet. Weitere drei Patienten entwickelten einen Ileus bzw. Subileus und vier Patienten eine schwerwiegende Hautreaktion. Ein akutes prärenales Nierenversagen mit Restitutio ad integrum wurde in einem Fall berichtet.

Tabelle 24: Art der aufgetretenen nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3-4

	Frühe Stadien		Intermediäre Stadien		Fortgeschrittene Stadien	
	ABVD	BEACOPP	ABVD	BEACOPP	ABVD	BEACOPP
	n=21	n=3	n=8	n=6	n=15	n=62
Übelkeit	1	-	-	-	1	1
Stomatitis	2	-	1	-	-	5
Ileus / Subileus	1	-	1	-	1	-
Nierenversagen	1	-	-	-	-	-
Haut	-	-	1	1	1	1
Infektion/Fieber	6	1	3	1	6	24
Neurotoxizität	2	-	2	-	4	17
Betroffenen Patienten	6 / 21	1 / 3	3 / 8	1 / 6	6 / 15	24 / 62

4.2.5.3 Infektionen und Fieber

Infektionen und Fieber waren die häufigsten Toxizitäten unter den nicht-hämatologischen Toxizitäten. Eine Aufstellung der verschiedenen Infektionen innerhalb der einzelnen Patientengruppen ist in Tabelle 25 erfolgt.

Tabelle 25: Infektionen und Fieber während Chemotherapie

	Frühe Stadien		Intermediär		Fortgeschritten	
	ABVD n=21	BEACOPP n=3	ABVD n=8	BEACOPP n=6	ABVD n=15	BEACOPP n=62
Schwere Infektion der oberen Luftwege	-	1	-	-	1	1
Interstitielle / Lobärpneumonie	-	-	-	-	2	6
Aspergillose / Pilzpneumonie	-	-	-	-	2	1
Bleomycin induzierte Pneumonie	-	-	-	-	-	1
respiratorische Insuffizienz, nicht weiter spezifiziert	-	-	-	-	-	1
Sepsis mit / ohne Multiorganversagen	1	-	1	-	-	5
SIRS	-	-	-	-	-	2
Myokarditis	-	-	-	-	-	1
CMV-Infektion	-	-	-	-	-	3
Herpes Genitales / Glutealis	1	-	-	-	-	-
Herpes Stomatitis	-	-	1	-	-	-
Herpes Zoster	-	-	-	-	-	1
PML	-	-	-	-	-	1
Soorösophagitis	1	-	1	-	-	-
Pseudomembranöse Kolitis	-	-	-	-	1	-
Divertikulitis	1	-	-	-	-	-
Enteritis	1	-	1	-	1	2
Fieber unklarer Genese	2	-	1	1	-	7
Betroffene Patienten	6 / 21	1 / 3	3 / 8	1 / 6	6 / 15	24 / 62

4.2.5.4 Periphere Neuropathie

Eine periphere Neuropathie (Polyneuropathie, PNP) mit den Toxizitätsgraden 3 oder 4 wurde in insgesamt 25 (23%) Fällen berichtet. Bei den frühen und intermediären Stadien wurden jeweils 2 Fälle einer schweren PNP unter ABVD dokumentiert. Bei den fortgeschrittenen Stadien waren dies 4 Fälle unter ABVD und 17 Fälle unter BEACOPP.

Aufgrund einer PNP wurde bei 31 Patienten (29%) im Verlauf der Chemotherapie ganz auf die Gabe von Vincristin (n=23) bzw. Vinblastin (n=8) verzichtet. Von diesen 31 Patienten bestand die cART bei 24 Patienten unter anderem aus einem oder mehreren NRTI's. Es ist nicht auszuschließen, dass die Vincristin bzw. Vinblastin-induzierte periphere Polyneuropathie hierdurch in einzelnen Fällen noch verstärkt wurde.

In Tabelle 26 und Tabelle 27 sind Patienten mit Grad 3-4 Neurotoxizität in Bezug auf die gleichzeitige Einnahme eines Protease-Inhibitors und Vinblastin bzw. Vincristin zusammengestellt. Hier zeigt sich, dass eine Neurotoxizität insgesamt nicht sehr häufig auftritt, jedoch häufiger bei Patienten unter Vinblastin bzw. Vincristin zusammen mit Protease-Inhibitoren als bei Patienten, die keinen Protease-Inhibitor erhalten haben.

Tabelle 26: Neurotoxizität unter der Gabe von Vinblastin und Protease-Inhibitoren

unter Gabe von Vinblastin (n=44):	Protease-Inhibitor appliziert (n=18)	Protease-Inhibitor nicht appliziert (n=26)
Grad 3-4 Neurotoxizität aufgetreten 8 (18%)	5 (28%)	3 (12%)
Grad 3-4 Neurotoxizität nicht aufgetreten 36 (82%)	13 (72%)	23 (88%)

Tabelle 27: Neurotoxizität unter der Gabe von Vincristin und Protease-Inhibitoren

unter Gabe von Vincristin (n=69)*:	Protease-Inhibitor appliziert (n=31)	Protease-Inhibitor nicht appliziert (n=38)
Grad 3-4 Neurotoxizität aufgetreten 16 (23%)	10 (32%)	6 (16%)
Grad 3-4 Neurotoxizität nicht aufgetreten 53 (77%)	21 (68%)	32 (84%)

* 2 Patienten wurde BECAOPP primär ohne Vincristin appliziert.

4.2.6 Univariate und multivariate Analyse zur Toxizität

Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von GCSF, dem Abfall des CD4+ Wertes und dem Auftreten einer Toxizität mit dem Grad 3 oder 4 (Tabelle 28 und Tabelle 29). Kein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte hingegen für das Alter, die Viruslast, das HIV-Stadium, die Einnahme der cART und den Allgemeinzustand bei Diagnose des Hodgkin-Lymphoms festgestellt werden. In der univariaten Analyse konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von B-Symptomen und dem Auftreten einer Grad 3-4 Toxizität aufgezeigt werden.

Tabelle 28: Univariate Analyse verschiedener Faktoren in Bezug auf Grad 3-4 Toxizität

Variable	Anzahl Patienten	OR	95% CI	p-Wert
Alter				
≤ 45	61			
> 45 < 60	42	1,535	0,612 – 3,851	0,361
≥ 60	5	1,674	0,175 – 16,035	0,655
CD4 Zellen/μl				
≥ 200	62			
< 200	45	3,575	1,309 – 9,764	0,0129
CD4 Zellen/μl numerisch	107	0,996	0,993 – 0,998	<0,01
HIV-RNA, copies/ml				
< 50	59			
≥ 50	48	0,756	0,318 – 1,793	0,525
HIV-Stadium, CDC				
A / B	75			
C	33	1,444	0,545 – 3,829	0,46
cART bei HL-Diagnose				
Nein	23	1,011	0,354 – 2,887	0,984
Ja	85			
cART während Therapie				
Nein	6	3	0,402 – 22,368	0,284
Ja	102			
GCSF – Gabe				
Nein	22	9	3,18 – 25,472	< 0,001
Ja	86			
WHO Performance Status				
< 2	91			
≥ 2	15	5,906	0,739 – 47,181	0,094
B - Symptome				
Nein	38			
Ja	70	3,515	1,436 – 8,604	0,006

Tabelle 29: Multivariate Analyse verschiedener Faktoren in Bezug auf Grad 3-4 Toxizität

Variable	Anzahl Patienten	OR	95% CI	p-Wert
CD4 Zellzahl gruppiert				
CD4 Zellen/μl				
≥ 200	62			
< 200	45	2,39	0,786 – 7,268	0,125
GCSF - Gabe				
Nein	22	6,483	2,169 – 19,376	$< 0,001$
Ja	86			
B - Symptome				
Nein	38	1,976	0,701 – 5,516	0,199
Ja	70			
CD4 Zellzahl numerisch				
CD4 Zellen/μl numerisch				
	107	0,997	0,994 – 0,999	0,02
GCSF - Gabe				
Nein	22	5,759	1,87 – 17,735	0,002
Ja	86			
WHO Performance Status				
< 2	91			
≥ 2	15	1,759	0,612 – 5,06	0,295

4.2.7 cART

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms erhielten 85 von 108 Patienten (79%) eine cART. Während der Chemotherapie wurden 102 Patienten (94%) antiretroviral therapiert.

Bei 9 Patienten wurde die cART mit Beginn der Chemotherapie geändert, bei 2 Patienten wurde die cART während der Chemotherapie geändert und bei 2 Patienten nach Ende der Chemotherapie. Ein weiterer Patient pausierte die cART während der Chemotherapie aus Sorge vor kumulativer Toxizität.

20 der 23 cART naiven Patienten erreichten eine CR. Von diesen 20 Patienten starteten 15 Patienten die ART mit bzw. unmittelbar nach dem ersten Zyklus. Drei Patienten begannen erst nach Abschluss der Chemotherapie und ein Patient ca. 1 Jahr nach Ende der Chemotherapie. Von einem Patienten konnte kein genauer cART-Startzeitpunkt evaluiert werden, er erhielt jedoch nach Ende der Chemotherapie auch eine cART.

Drei der cART naiven Patienten erreichten keine CR. Einer dieser Patienten startete nach dem 6. Zyklus mit einer cART und verstarb therapieassoziiert an einer neutropenen Sepsis nach dem 7. Zyklus. Ein weiterer Patient begann die antiretrovirale Therapie nach dem ersten Zyklus, verstarb jedoch nach dem vierten Zyklus, ohne dass die Todesursache geklärt werden konnte. Der dritte Patient startete ebenfalls nach dem ersten Zyklus mit der cART, verstarb jedoch am progredienten Hodgkin-Lymphom.

Von den insgesamt 11 Todesfällen dieser Studie erhielten 4 Patienten bei Diagnose des Hodgkin-Lymphoms keine cART. Drei dieser Patienten erreichten keine CR (s.o.). Der vierte Patient bekam bis 2 Jahre vor Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms eine cART, startete die antiretrovirale Therapie 7 Wochen nach Ende der Chemotherapie erneut und verstarb 7 Monate nach Ende der Chemotherapie an einer Progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML).

Es erhielten 18 der insgesamt 44 ABVD-Patienten zeitgleich Vinblastin und einen Protease-Inhibitor. In dieser Gruppe wurde eine WHO Grad 3-4 Neutropenie-Rate von 89% beobachtet, dagegen lag die Rate der Grad 3-4 Neutropenien unter den 26 Patienten, die Vinblastin erhielten, zeitgleich aber keinen Protease-Inhibitor einnahmen, nur bei 38%. Wenngleich der Unterschied bezüglich der Neurotoxizität nicht so deutlich war und die Neurotoxizität grundsätzlich wesentlich seltener als die Neutropenie beobachtet wurde,

konnte auch hier eine leicht erhöhte Rate unter den Patienten mit der Einnahme beider Substanzen festgestellt werden. So waren unter den 18 ABVD-Patienten mit Vinblastin und Protease-Inhibitoren 28% von einer Neurotoxizität betroffen, von den 26 Patienten mit Vinblastin ohne Protease-Inhibitor waren es dagegen nur 12%.

Es waren unter den 69 Patienten, die Vincristin erhielten, 31 Patienten, die zeitgleich einen Protease-Inhibitor erhielten und 38 Patienten, welche keinen Protease-Inhibitor erhielten. Die Rate der Neurotoxizitäten lag bei den Patienten, die sowohl Vincristin als auch Protease-Inhibitoren erhielten, bei 32% versus 16% bei den 38 Patienten, die Vincristin ohne einen Protease-Inhibitor erhielten. Dagegen war die Rate der Grad 3 bis 4 Neutropenien in beiden Gruppen genau gleich bei 71%, so dass hier von keinem signifikanten Zusammenhang ausgegangen wird.

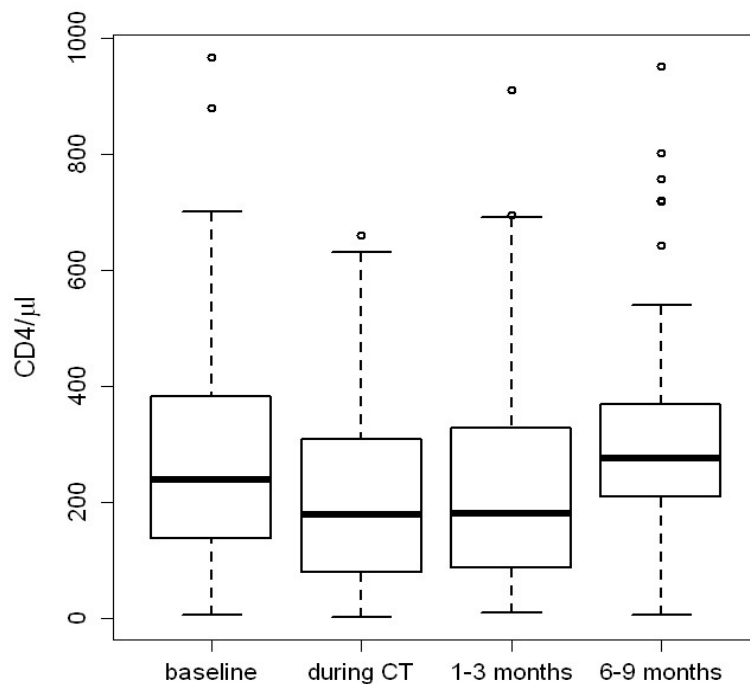
4.2.8 CD4+ Wert und Viruslast im Therapieverlauf

Wie zu erwarten, fielen die CD4+ Werte während der Therapie signifikant ab. Insbesondere in der Gruppe der fortgeschrittenen Stadien erholten sich die CD4+ Werte im weiteren Verlauf, um bis zur Nachsorge 6-9 Monate nach Therapieende wieder das Ausgangsniveau zu erreichen (Tabelle 30) (Abbildung 3).

Tabelle 30: CD4+ Wert im Verlauf

	Während Therapie		1-3 Monate nach CT		6-9 Monate nach CT	
	Anzahl Patienten	Median (Range)	Anzahl Patienten	Median (Range)	Anzahl Patienten	Median (Range)
Frühe Stadien n=23	10	427 (90 – 660)	20	364 (30 – 910)	20	345 (100 – 757)
Intermediäre Stadien n=14	11	270 (70 – 470)	11	250 (86 – 690)	10	247 (108– 410)
Fortgeschrittene Stadien n=71	53	137 (2 – 584)	58	126 (10– 690)	60	276 (7– 950)
Summe n=108	74	180 (2 – 660)	89	181 (10– 910)	90	276 (7 – 950)

Abbildung 3: CD4+ Zellzahl im Verlauf

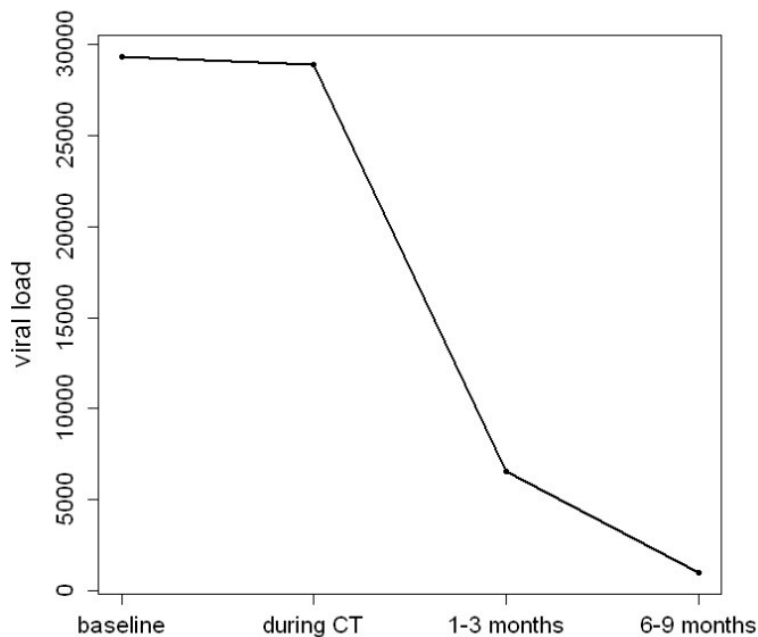


Die Viruslast sank während der Therapie und auch im weiteren Verlauf deutlich ab und blieb dann auf konstant niedrigem Niveau (Tabelle 31) (Abbildung 4).

Tabelle 31: Viruslast im Verlauf

	Während Therapie		1-3 Monate nach CT		6-9 Monate nach CT	
	Anzahl Patienten	Median (Range)	Anzahl Patienten	Median (Range)	Anzahl Patienten	Median (Range)
Frühe Stadien n=23	4	262 (<50 - 16.600)	20	< 50 (<25 - 31.425)	19	< 50 (<25 - 31.000)
Intermediäre Stadien n=14	11	< 50 (<50 - 16.600)	13	< 50 (<39 - 49.700)	11	< 50 (<39 - 12.900)
Fortgeschrittene Stadien n=71	54	< 50 (<50 - 16.600)	60	< 50 (<16-203.400)	58	< 50 (<20 - 31.800)
Summe n=108	69	< 50 (<50 - 16.600)	93	< 50 (<16-203.000)	88	< 50 (<20 - 31.800)

Abbildung 4: Viruslast im Verlauf



4.2.9 Therapieassoziierte Todesfälle

Insgesamt gab es 6 therapieassoziierte Todesfälle. Ein Patient mit frühem Stadium und Alkoholabusus in der Vorgeschichte starb nach einem Zyklus ABVD an einer neutropenen Sepsis, vier Patienten mit fortgeschrittenen Stadien starben an einer neutropenen Sepsis nach dem ersten (n=1), dem siebten (n=2) bzw. nach dem achten (n=1) Zyklus BEACOPP. Ein weiterer Patient aus der Gruppe der fortgeschrittenen Stadien wurde nach dem vierten Zyklus BEACOPP tot zu Hause aufgefunden, auch eine Obduktion konnte keine Klarheit bezüglich der Todesursache bringen.

Somit ergibt sich eine therapieassoziierte Mortalität von 5,6% für die gesamte Studienpopulation. Für die Gruppe der frühen Stadien betrug diese 4% (1 von 23) für die intermediären 0% und für die fortgeschrittenen Stadien 7% (5 von 71).

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem initialen CD4+ Wert und einer neutropenen Sepsis bzw. einer therapieassoziierten Mortalität gefunden werden.

4.3 Verlauf nach Therapieende

4.3.1 Therapieerfolg

Insgesamt erreichten 97 Patienten (90%) eine komplette Remission (CR). Bei Patienten mit frühen Stadien lag die CR-Rate bei 96%, bei den intermediären Patienten bei 100% und Patienten im fortgeschrittenen Stadium erreichten zu 86% eine CR (Tabelle 32).

Tabelle 32: Therapieerfolg in Bezug auf das Lymphomstadium

	Anzahl Patienten	Anteil in Prozent	95% CI
Frühe Stadien (n=23)			
CR (inkl. CRu)	22	95,7	87,3 – 100
Therapieassoziiert verstorben	1	4,3	0 – 12,7
Intermediäre Stadien (n=14)			
CR (inkl. CRu)	14	100	
Fortgeschrittene Stadien (n=71)			
CR (inkl. CRu)	61	85,9	77,8 - 94
PD/Frührezidiv	5	7	1,1 – 13
Therapieassoziiert verstorben	4	5,6	0,3 – 11
Verstorben, Todesursache unklar	1	1,4	0 – 4,1

Der Internationale Prognose Score (IPS) konnte bei 87 von insgesamt 92 Patienten (94.6%), die mindestens vier Zyklen Chemotherapie erhielten, berechnet werden. Fünf Patienten waren wegen fehlender Parameter nicht zuordenbar.

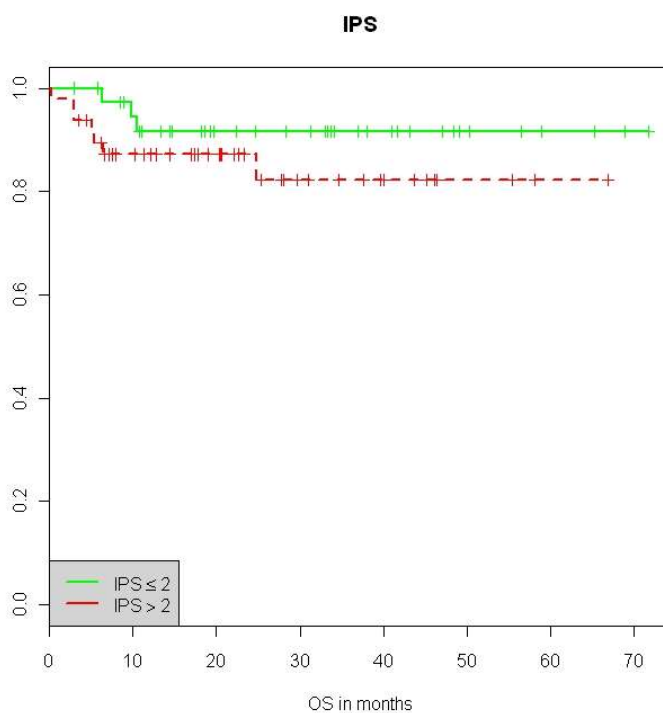
In Tabelle 33 ist das Outcome von Patienten mit einem $IPS \leq 2$ bzw. > 2 dargestellt.

Tabelle 33: Outcome der Patienten nach $IPS \leq 2$ versus $IPS > 2$

IPS	Anzahl Patienten	CR	PR, dann PD, CR durch Salvage-therapie	PR, dann PD, verstorben	Therapie-assoziiert verstorben	Rezidiv
≤ 2	40	38 (95%)	0	1 (2,5%)	1 (2,5%)	3 (7,5%)
> 2	47	40 (85%)	1 (2%)	2 (4%)	4 (8,5%)	1 (2%)

Bemerkenswert ist, dass der Internationale Prognose Score (IPS) in dieser Studienpopulation keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für das 2 Jahres-Gesamtüberleben in Bezug auf den IPS



4.3.2 Progress und Rezidiv

Bis zum Zeitpunkt der Auswertung verlief die Erkrankung bei 5 Patienten progredient und weitere 5 Patienten erlitten ein Rezidiv. Auffällig ist, dass alle diese 10 Patienten bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms einen CD4+ Wert unter 200/ μ l aufwiesen.

4.3.2.1 Patienten mit Progressive Disease

Alle fünf Patienten mit Progress waren aus der Gruppe der fortgeschrittenen Stadien. Vier Patienten verstarben, ein Patient befand sich zum Zeitpunkt der Auswertung in einer anhaltenden kompletten Remission. Der Verlauf der fünf Patienten mit Progress ist in der Tabelle 34 dargestellt und im Folgenden kurz erläutert.

Tabelle 34: Verlauf der Patienten mit Progressive Disease

Ann Arbor/ CDC	Therapie	Best Response	Zeit zum Progress (Monate)	Salvage Therapie	Best Response / Outcome
IIIB/ A3	1x BEACOPP 6x ABVD	PR	3	3 x DHAP 1 x R-IMV autologe SZT	CR seit > 45 Monaten
IVB/A3	3x BEACOPP	NC		1 x DHAP 1x DEXA-BEAM, Frührezidiv, 2x DEXA-BEAM, allogene SZT	CR No Response Verstorben
IVB/B3	6x ABVD	PR 4 Zyklus PD 6 Zyklus		Keine	Verstorben
IVB/C3	3x ABVD	PD 3 Zyklus		Keine	Verstorben
IIIB/ C3	8x BEACOPP	PR	2	1 x DHAP	Verstorben

Der erste Patient hatte bei Erstdiagnose ein Ann Arbor Stadium IIIB und wies eine CDC Kategorie A3 auf. Nach einem Zyklus BEACOPP und 6 Zyklen ABVD erreichte er eine PR. Drei Monate nach Therapieende war das Lymphom progredient. Es folgte eine Therapie mit 3 Zyklen DHAP, ein Zyklus R-IMV und eine autologe Stammzelltransplantation. Der Patient erreichte dann eine CR und ist seit über 45 Monaten in stabiler Remission.

Der zweite Patient wurde im Ann Arbor Stadium IVB und mit einer CDC Kategorie A3 diagnostiziert. Nach drei Zyklen BEACOPP erwies er sich als therapierefraktär und zeigte auch kein Ansprechen auf einen Zyklus DHAP. Eine vorübergehende CR wurde nach Gabe eines Zyklus Dexamethason-BEAM erreicht, der Patient erlitt jedoch ein Frührezidiv. Zwei weitere Zyklen Dexamethason-BEAM zeigten keinen Erfolg. Trotz einer allogenen Stammzelltransplantation verstarb der Patient am Progress des Lymphoms.

Der dritte Patient hatte bei Erstdiagnose ein Ann Arbor Stadium IVB und war in die CDC Kategorie B3 eingestuft. Nach vier Zyklen ABVD zeigt sich eine PR, nach zwei weiteren Zyklen ABVD stellte sich ein Progress des Hodgkin-Lymphoms heraus. Der Patient verstarb wenige Wochen nach Ende der Chemotherapie an der progredienten Erkrankung.

Der vierte Patient wies bei Erstdiagnose ein Ann Arbor Stadium IVB und eine CDC Kategorie C3 auf. Nach drei Zyklen ABVD zeigt sich ein Progress des Hodgkin-Lymphoms. Der Patient verstarb wenige Wochen nach Ende der Chemotherapie am progredienten Hodgkin-Lymphom.

Der fünfte Patient hatte bei Erstdiagnose ein Ann Arbor Stadium IIIB und war in die CDC Kategorie C3 eingestuft. Nach acht Zyklen BEACOPP zeigte sich eine PR. Zwei Monate nach Ende der Therapie kam es zum Frührezidiv mit u.a. ausgeprägtem Befall des Knochenmarkes. Der Patient verstarb nach einem Zyklus DHAP an einer neutropenen Sepsis bei progredientem Hodgkin-Lymphom.

4.3.2.2 Patienten mit Rezidiv

Von den fünf Patienten mit Rezidiven waren vier aus der Gruppe der fortgeschrittenen Stadien und ein Patient hatte ein intermediäres Stadium. Vier Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Auswertung noch in der Rezidivtherapie, ein Patient erreichte erneut eine komplette Remission. Auch der Verlauf der fünf Patienten mit Rezidiv ist im Folgenden kurz geschildert sowie in

Tabelle 35 dargestellt.

Tabelle 35: Verlauf der Patienten mit Rezidiv

Ann Arbor/ CDC	Therapie	Best Response	Zeit zum Rezidiv (Monate)	Salvage Therapie	Best Response / Outcome
IIIB/ C3	6x BEACOPP	CR	8	DHAP	Noch in Therapie
IVB/C3	3x ABVD 3x BEACOPP	CR	41	DHAP	Noch in Therapie
IIIB/B3	8x BEACOPP	CR	62	DHAP / IGEV	Noch in Therapie
IIIB/C3	6x BEACOPP	CR	13	DEXA-BEAM	CR
IIIB/B3	4x BEACOPP	CR	15	DHAP	Noch in Therapie

Der erste Patient wurde mit einem Ann Arbor Stadium IIIB diagnostiziert und wurde in die CDC Kategorie C3 eingestuft. Nach sechs Zyklen ABVD erreichte er eine CR. 8 Monate nach Therapieende entwickelte sich ein Rezidiv. Zum Zeitpunkt der Auswertung befand sich der Patient in der Rezidivtherapie mit DHAP.

Der zweite Patient hatte bei Erstdiagnose ein Ann Arbor Stadium IVB und war der CDC Kategorie C3 zugeordnet. Nach 3 Zyklen ABVD und 3 Zyklen BEACOPP erreichte er eine CR. Das Rezidiv entwickelte sich nach 41 Monaten. Auch dieser Patient befand sich zum Zeitpunkt der Auswertung in der Rezidivtherapie mit DHAP.

Der dritte Patient wurde mit einem Ann Arbor Stadium IIIB diagnostiziert und wies eine CDC Kategorie B3 auf. Nach 8 Zyklen BEACOPP erreichte er eine CR. Das Rezidiv entwickelte sich nach 62 Monaten und er wurde zum Zeitpunkt der Auswertung mit DHAP/IGEV therapiert.

Der vierte Patient hatte bei Erstdiagnose ein Ann Arbor Stadium IIIB und war in die CDC Kategorie C3 eingestuft. Nach 6 Zyklen BEACOPP erreichte er eine CR.

Das Rezidiv entwickelte sich nach 13 Monaten, wurde zum Zeitpunkt der Auswertung mit Dexa-BEAM therapiert.

Schließlich noch der Patient aus der Gruppe der intermediären Patienten, der sich bei Erstdiagnose im Ann Arbor Stadium IIB befand und in der CDC Klassifikation B3 eingestuft wurde. Nach 4 Zyklen BEACOPP zeigt sich eine CR. Das Rezidiv entwickelte sich nach 15 Monaten und wurde zum Zeitpunkt der Auswertung mit DHAP therapiert.

4.3.3 Mortalität

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 11 Patienten (10%) verstorben. Fünf der 11 Patienten verstarben an einer neutropenen Sepsis (siehe auch Kapitel 4.2.9 Therapieassoziierte Todesfälle), weitere 4 Patienten an einem Progress der Erkrankung (siehe auch Kapitel 4.3.2 Progress und Rezidiv). Ein Patient verstarb nach 4 Zyklen BEACOPP, die Todesursache konnte jedoch auch durch eine Obduktion nicht ermittelt werden (siehe auch Kapitel 4.2.9 Therapieassoziierte Todesfälle). Schließlich verstarb ein Patient sieben Monate nach Ende der Chemotherapie an einer opportunistischen Infektion (progressive multifokale Leukenzephalopathie, PML).

4.3.4 Sekundärmalignome

Im ausgewerteten Zeitraum wurden insgesamt 3 (3%) Sekundärmalignome gemeldet. Alle betroffenen Patienten hatten ein fortgeschrittenes Lymphom-Stadium.

Bei einem Patienten mit initialem Ann Arbor Stadium IVB und CDC C3 wurde 4 Jahre nach Therapieende (8 Zyklen BEACOPP ohne Bestrahlung) ein Analkarzinom diagnostiziert und erfolgreich mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt. Fünf Jahre nach Therapieende des HL entwickelte sich ein Rezidiv des Lymphoms. Zum Zeitpunkt der Auswertung unterzog sich der Patient einer Rezidivtherapie mit DHAP/IGEV.

Ein Patient mit Ann Arbor Stadium IVB (KM Befall) und CDC C3 entwickelte 11 Monate nach Therapieende (6 Zyklen ABVD ohne Bestrahlung) ein peripheres T-Zell-Lymphom mit Stadium IVB. Es wurde eine Therapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und

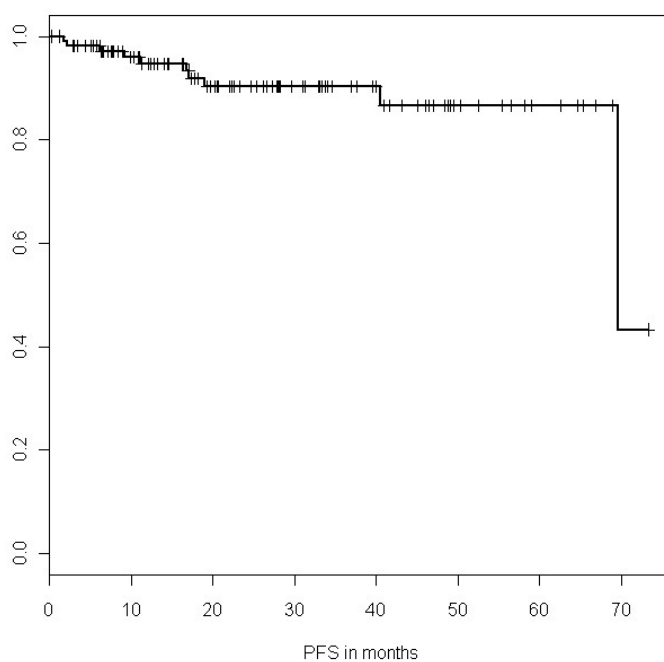
Mitoxantron eingeleitet, womit nach 6 Zyklen eine partielle Remission erreicht werden konnte. Nach weiteren 2 Jahren rezidierte das T-Zell-Lymphom und zum Zeitpunkt der Auswertung befand sich der Patient in einer weiteren Therapie mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison). Bezüglich des Hodgkin-Lymphoms befand sich der Patient in einer anhaltenden kompletten Remission.

Im dritten Fall wurde bei einem Patienten mit initialem Ann Arbor Stadium IIIB und CDC B2 21 Monate nach Therapieende (7,5 Zyklen ABVD ohne Bestrahlung) ein Urothelkarzinom der Harnblase durch Punktion einer Lebermetastase diagnostiziert. Der Patient verstarb 6 Monate nach Diagnose des Urothelkarzinoms. Bezüglich des Hodgkin-Lymphoms bestand zu diesem Zeitpunkt eine anhaltende komplette Remission.

4.3.5 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

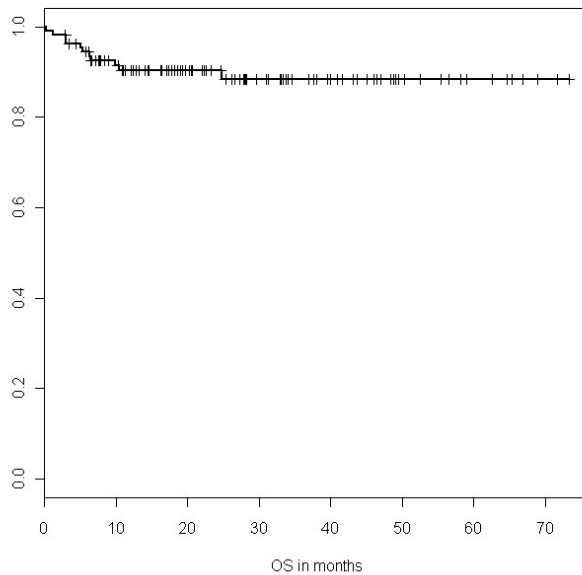
Nach einer medianen Beobachtungszeit von 26,2 Monaten (Range 0,2 bis 73,4 Monate) betrug das progressionsfreie Überleben (PFS) der gesamten Studienpopulation 91,7% (95% CI, 86,2 bis 97,4).

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Progressionsfreie Überleben der gesamten Studienpopulation



Die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate (OS) aller Patienten betrug 90,7% (95% CI, 85,4 bis 96,4).

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das 2 Jahres-Gesamtüberleben der gesamten Studienpopulation



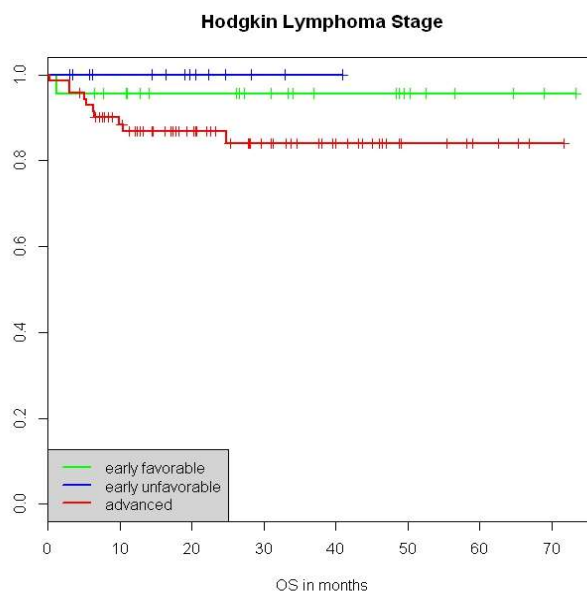
Dabei ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen.

Frühe Stadien: 95,7% (95% CI, 87,7 bis 100).

intermediäre Stadien: 100%

fortgeschrittene Stadien: 86,8% (95% CI, 79,0 bis 95,2).

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für das 2 Jahres-Gesamtüberleben der einzelnen Patientengruppen



In der univariaten Analyse stellte sich heraus, dass Patienten mit einer CDC-Klassifikation C im Vergleich zu Patienten mit der CDC-Klassifikation A/B (HR 3,615; $p=0,049$) ein signifikant höheres Risiko für einen Progress der Erkrankung aufwiesen, während ein WHO-Performance-Status > 2 (HR 4,80; $p=0,015$) und das Erreichen einer kompletten Remission nach Chemotherapie (HR 0,01; $p<0,001$) signifikant mit einem besseren OS assoziiert war.

Bei der multivariaten Analyse zeigte sich nur noch das Erreichen einer kompletten Remission als signifikant mit einem besseren OS assoziiert (HR 0,008; $p<0,001$).

Tabelle 36: Progressionsfreies Überleben (univariate Analyse)

Variable	Anzahl Patienten	HR	95% CI	p-Wert
Geschlecht				
Männlich	100	NA	NA	NA
Weiblich	8			
Alter				
≤ 45	61			
≥ 45	42	0,629	0,162 – 2,441	0,503
< 60				
≥ 60	5	NA		NA
CD4 Zellen/μl				
≥ 200	62			
< 200	45	2,761	0,69 – 11,05	0,151
HIV-RNA, copies/ml				
< 50	59			
≥ 50	48	1,191	0,345 – 4,118	0,782
HIV-Stadium, CDC				
A / B	75			
C	33	3,615	1,008 – 12,97	0,049
cART bei HL-Diagnose				
Nein	23	0,816	0,169 – 3,937	0,801
Ja	85			
IPS				
≤ 2	40			
> 2	47	1,802	0,425 – 7,648	0,425

Variable	Anzahl Patienten	HR	95% CI	p-Wert
Hb, g/dl				
≥ 10,5	71			
< 10,5	36	1,929	0,515 – 7,226	0,330
Albumin, g/l				
≥ 4	39			
< 4	52	0,825	0,165 – 4,126	0,815
LDH				
normal	71			
erhöht	33	1,305	0,361 – 4,662	0,682
Extranodaler Befall				
Nein	57			
Ja	50	2,774	0,69 – 11,15	0,151
Histologischer Subtyp				
Mischtyp	66			
Noduläre Sklerose	21	0,508	0,061 – 4,231	0,532
Lymphozytenarm	3	4,229	0,505 – 35,416	0,184
Klassischer Hodgkin	18	0,74	0,089 – 6,176	0,781
WHO-Performance-Status				
< 2	91			
≥ 2	15	2,161	0,447 – 10,44	0,338
Ann Arbor Stadium				
I - II	37			
III - IV	71	5,534	0,698 – 43,88	0,105
B-Symptome				
Nein	38			
Ja	70			
Patientengruppe				
Frühe Stadien	23			
Intermediäre St.	14	NA		NA
Fortgeschrittene St.	71	NA		NA
Komplette Remission				
Ja	97	NA		NA
Nein	5			

Tabelle 37: Gesamtüberleben (univariate Analyse)

Variable	Anzahl Patienten	HR	95% CI	p-Wert
Geschlecht				
Männlich	100	1,279	0,163 – 10,01	0,815
Weiblich	8			
Alter				
≤ 45	61			
≥ 45	42	2,391	0,674 – 8,48	0,177
< 60				
≥ 60	5	0,3498	0,39 – 31,35	0,263
CD4 Zellen/μl				
≥ 200	62			
< 200	45	1,221	0,372– 4,004	0,742
HIV-RNA, copies/ml				
< 50	59			
≥ 50	48	0,988	0,301 – 3,24	0,984
HIV-Stadium, CDC				
A / B	75			
C	33	1,398	0,409 – 4,78	0,593
cART bei HL-Diagnose				
Nein	23	0,447	0,131 – 1,53	0,2
Ja	85			
IPS				
≤ 2	40			
> 2	47	1,905	0,476 – 7,628	0,362
Hb, g/dl				
≥ 10,5	71			
< 10,5	36	2,584	0,787 – 8,477	0,117
Albumin, g/l				
≥ 4	39			
< 4	52	0,732	0,183 – 2,931	0,66
LDH				
normal	71			
erhöht	33	1,229	0,36 – 4,2	0,742
Extranodaler Befall				
Nein	57			
Ja	50	3,338	0,884 – 12,6	0,075

Variable	Anzahl Patienten	HR	95% CI	p-Wert
Histologischer Subtyp				
Mischtyp	66			
Noduläre Sklerose	21	1,202	0,233 – 6,197	0,826
Lymphozytenarm	3	4,487	0,523 – 38,472	0,171
Klassischer Hodgkin	18	2,413	0,575 – 10,126	0,229
WHO-Performance-Status				
< 2	91			
≥ 2	15	4,802	1,351 – 17,06	0,015
Ann Arbor Stadium				
I - II	37			
III - IV	71	5,294	0,677 – 41,37	0,112
B-Symptome				
Nein	38			
Ja	70	5,583	0,714 – 43,63	0,101
Patientengruppe				
Frühe Stadien	23			
Intermediäre St.	14			
Fortgeschrittene St.	71	3,526	0,45 – 27,6	0,23
Komplette Remission				
Ja	97	0,01	0,001 – 0,093	<0,001
Nein	5			
EBV				
Ja	95	NA		NA
Nein	8			

5 Diskussion

5.1 Das Patientenkollektiv bei Erstdiagnose des Lymphoms

In der vorliegenden Studie zeigten sich im Vergleich zu früheren Studien keine wesentlichen Unterschiede in den Charakteristika der Patienten mit HIV-assoziiertem Hodgkin-Lymphom. Ein Literaturüberblick hierzu findet sich in Tabelle 38. HIV-positive Patienten mit Hodgkin-Lymphom weisen häufiger eine fortgeschrittene Erkrankung sowie mehr ungünstige Prognosefaktoren auf als HIV-negative Hodgkin-Patienten, was sich bei entsprechender Behandlung jedoch weder im Gesamtüberleben noch im Progressionsfreien Überleben widerspiegelt [64]. Die Besonderheiten des HIV-assoziierten Hodgkin-Lymphoms sind im Folgenden genauer dargestellt.

Zunächst ist auffällig, dass das mediane Erkrankungsalter von 43 Jahren nicht den Häufigkeitsgipfeln der HIV-negativen Population, die bei 20-30 Jahren sowie 60-70 Jahren liegen, entspricht. Nur 10 Patienten (9.3%) waren zwischen 20 und 30 Jahre und lediglich 4 Patienten (3.7%) zwischen 60 und 70 Jahre alt. Hingegen waren 58 Patienten (54%) zwischen 30 und 45 Jahre alt und somit ca. 10 Jahre älter als HIV-negative Hodgkin-Patienten. Diese Beobachtung wurde auch bei früheren Studien zum HIV-assoziierten Hodgkin-Lymphom gemacht [57, 58, 65, 55].

Auch in dieser Kohorte befanden sich 66% der Patienten bei Primärdiagnose des Lymphoms bereits in einem fortgeschrittenen Ann Arbor Stadium III/IV. Somit bestätigen sich Ergebnisse früherer Studien, denen zufolge das Hodgkin-Lymphom bei HIV-positiven Patienten im Vergleich zur HIV-negativen Population wesentlich häufiger in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird [52, 57, 59, 65, 53, 66].

Ebenso wie in der HIV-negativen Population, wo in den frühen Stadien seltener B-Symptome als in den fortgeschrittenen Stadien (20% vs. >50%) auftraten [7, 14, 20], ist in dieser Kohorte das Auftreten von B-Symptomen in den frühen Stadien (I/II) mit 27% deutlich seltener als in den fortgeschrittenen Stadien (85%).

Auch das gehäufte Auftreten des histologischen Subtyps des gemischtzelligen Hodgkin-Lymphoms (61%) deckt sich mit weiteren Studien, in denen auch von einem gehäuften

Auftreten des Mischtyps berichtet wird [57, 59, 58, 65, 53], wohingegen in der HIV-negativen Population der Subtyp der nodulären Sklerose vorherrschend ist [3, 9].

Ebenso wesentlich häufiger als in der HIV-negativen Population, nämlich bei 47% der Patienten, findet sich in der vorliegenden Kohorte ein Extranodalbefall (im Vergleich zu 10-15% bei HIV-negativen Patienten). Am häufigsten war das Knochenmark (n=25; 49%) betroffen. Auch hier stimmt die Beobachtung mit den Ergebnissen früherer Studien zum HIV-assoziierten Hodgkin-Lymphom überein [57, 59, 58, 53].

Auffällig ist, dass das Auftreten einer Bulky Disease (mediastinal n=1 und abdominal n=3) in dieser Kohorte wie auch in anderen HIV-positiven Kohorten wesentlich seltener ist als in der HIV-negativen Population. Bei den HIV-negativen Hodgkin-Patienten sind 50% - 60% von einer Bulky Disease betroffen, insbesondere Patienten mit dem Subtyp der nodulären Sklerose [57, 67, 19, 21].

Bezüglich des HIV-Stadiums hatten 33 (30%) Patienten bereits das Vollbild AIDS erreicht, während 75 (70%) Patienten bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms im CDC Stadium A oder B waren. Diese Verteilung entspricht der einer anderen Kohorte mit 59 Patienten, in der sich 12 Patienten (20%) bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms in einem CDC Stadium C befunden hatten [57].

Eine Epstein Barr Virus Assoziation wurde in diesem Patientenkollektiv in 89% der Fälle festgestellt. Dies wird neben einer allgemeinen Immunsuppression [38] und weiteren Kofaktoren auch als Ursache für die erhöhte Rate des Hodgkin-Lymphoms bei Patienten mit HIV diskutiert [28, 41, 52, 5]. In der HIV-negativen Population mit Hodgkin-Lymphom wurde in einer Studie mit Patienten über 60 Jahren eine statistisch signifikant schlechtere Prognose bei EBV-Positivität berichtet [68]. Allerdings zeigten andere Studien keine Korrelation zwischen dem Outcome und einer EBV-Positivität des Hodgkin-Lymphoms [69, 70].

Das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose der HIV-Infektion bis zur Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms lag im Median bei 5,83 Jahren mit einer Range von -0,10 bis 26,19 Jahren. Eine ähnliche Zeitspanne von ca. 5 Jahren wurde in einer spanischen Studie berichtet [58].

Tabelle 38: Übersicht der Patientencharakteristik bei Erstdiagnose des HIV-assoziierten Hodgkin-Lymphoms

	aktuelle Studie	Spina et al. 2002 [57]	Xicoy B 2007 [58]	Spina et al. 2010 [71]	Spina et al. 2011 [42]	Montoto et al. 2012 [64]	Gotti et al. 2014 [47]
Fallzahl (n=)	108	59	62	596	73	93	30
medianes Alter	44	38	37	NA	41	41	42
Klinik Hodgkin-Lymphom							
Ann Arbor I – II (%)	34	29	0	28	30	20	12
Ann Arbor III – IV (%)	66	71	100	72	70	80	17
Extranodaler Befall (%)	54	47	66	55	NA	NA	18
Knochenmark befallen(%)	23	41	55	35	NA	45	12
B-Symptome vorhanden (%)	65	75	89	NA	NA	81	19
Histologie							
Mischtyp (%)	61	46	41	52	70	55	3
Noduläre Sklerose (%)	19	30	27	NA	20	16	9
Lymphozyten arm (%)	3	7	16	NA	4	3	2
Lymphozytenreich (%)	0	0	0	NA	2	0	0
Klassisch, nicht genauer definiert (%)	17	17	16	NA	4	26	10
HIV-Status							
AIDS (%)	31	20	47	NA	NA	24	NA

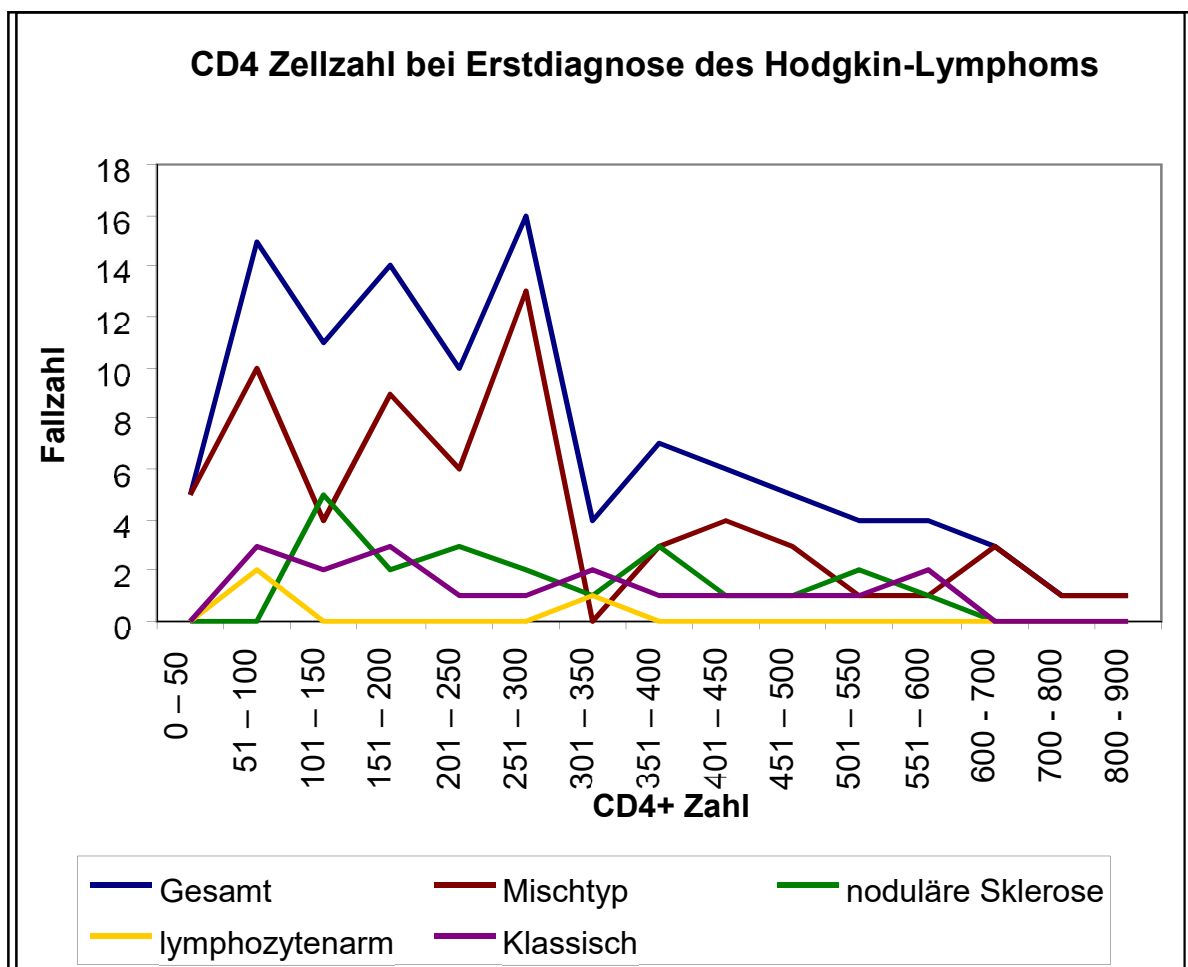
Das maximale Risiko für HIV-Infizierte, ein Hodgkin-Lymphom zu entwickeln, liegt bei einer CD4+ Zahl zwischen 225 – 249 Zellen/ μ l [44, 72]. Die mediane CD4+ Zahl dieser Studienpopulation lag bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms bei 240/ μ l und somit genau in diesem Bereich. Auch andere Studien berichten von niedrigen medianen CD4+ Zahlen bei Erstdiagnose [47, 51, 73], jedoch bleibt offen, wie viele Patienten bei Erstdiagnose tatsächlich eine CD4+ Zellzahl zwischen 225 – 249 Zellen/ μ l aufwiesen.

Tabelle 39: mediane CD4+ Zellzahl bei Primärdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms

	Pre-HAART versus Post HAART	Fallzahlen	Mediane CD4+ Zellzahl / μ l	Range
Aktuelle Studie	Post-HAART	108	240	7 – 967
Gupta et al. 2014 [51]	Post-HAART	29	270	153 - 368
Gotti et al. 2013 [47]	Post-HAART	30	260	83 - 432
Bohlius et al. 2011 [46]	Post-HAART	78	170	97 – 317
Errante et al. 1999 [53]	Post-HAART	35	219	6 – 812
Hartmann et al. 2003 [59]	Post-HAART	12	205	110 – 1020
Montoto et al. 2012 [64]	Post-HAART	93	185	4 - 1160
Spina et al. 2010 [71]	Pre- & Post- HAART (1983 - 2010)	596	224	3 - 1274
Gérard et al. 2003 [74]	Pre-HAART	61	155	23 – 790
	Post-HAART	47	198	3 – 887

Bei genauerer Betrachtung der Zahlen unserer Studie ist zu erkennen, dass das Auftreten eines Hodgkin-Lymphoms mit einer niedrigen CD4+ Zahl korreliert. Allerdings ist das Fenster erheblich breiter als in der Literatur angegeben und liegt innerhalb einer Spanne von 50 – 300 Zellen/ μ l. Lediglich 6 Patienten (6%) wiesen bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms eine CD4+ Zellzahl zwischen 225 – 249 Zellen/ μ l auf.

Abbildung 9: CD4 Zellzahl bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms



5.2 Der Therapieverlauf und Therapieergebnis

5.2.1 Frühe Stadien

In der Gruppe der frühen Stadien wurden 11 der auswertbaren Patienten (50%) 2 Zyklen ABVD verabreicht, gefolgt von einer IF-Bestrahlung mit 30 Gy. Weitere 9 Patienten (39%) hatten aufgrund einer PR nach zwei Zyklen zwei zusätzliche Zyklen Chemotherapie erhalten. Für HIV-negative Patienten mit frühen Stadien besteht die Standardtherapie in der Gabe von 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer IF-Bestrahlung mit 20 G [13, 14]. Dieses Vorgehen erwies sich auch bei HIV-positiven Patienten als praktikabel und wirksam. Die Verabreichung von zwei weiteren Zyklen ABVD, sollte nach dem zweiten Zyklus nur eine PR erreicht worden sein, geht auf den alten Standard von 4 Zyklen ABVD für Patienten mit frühen HL-Stadien zurück. In Anlehnung an die Ergebnisse der HD10-Studie für HIV-negative Patienten [13] kann auf die ergänzenden zwei Zyklen jedoch verzichtet werden. Insgesamt führte die Therapiestrategie 2-4 Zyklen zu verabreichen bei allen auswertbaren 22 Patienten zu einer kompletten Remission bei einem 2-Jahres-Gesamtüberleben von 95,7%. Ein Patient war an einer neutropenischen Sepsis nach der ersten Gabe ABVD verstorben. Bis zum Zeitpunkt der Auswertung waren keine Rezidive aufgetreten. In Anlehnung an Ergebnisse der HD10-Studie dürfte auch für HIV-positive Patienten eine IF-Bestrahlung mit 20 Gy, die mit mutmaßlich weniger Langzeittoxizität verbunden ist als eine IF-Bestrahlung mit 30 Gy, ausreichend sein.

5.2.2 Intermediäre Stadien

Ein 2-Jahres-Gesamtüberleben von 100% wurde in der Gruppe der intermediären Stadien erreicht. Das Konzept, vier Zyklen Chemotherapie zu verabreichen, hat sich somit als erfolgreich erwiesen, auch wenn die Fallzahl von 14 eingeschlossenen Patienten mit intermediärem Stadium relativ klein ist. Bei HIV-negativen Patienten ist Ergebnissen der HD11-Studie zufolge die Gabe von 4 Zyklen ABVD gefolgt von einer IF-Bestrahlung mit 30 Gy mit der Applikation von 4 Zyklen BEACOPP baseline plus 20 Gy gleichwertig [61]. Auch in unserer Studie zeigte sich in Bezug auf das Gesamtüberleben und das Progressionsfreie Überleben kein Unterschied zwischen der Gabe von vier Zyklen ABVD (n=5) und der Gabe von 4 Zyklen BEACOPP baseline (n=5). Nach Publikation der HD11-

Studie wurde im Dezember 2011 die weniger toxische Therapie mit vier Zyklen ABVD + IF Bestrahlung mit 30 Gy als Therapie der Wahl für Patienten mit intermediären Hodgkin-Stadien festgelegt. In der HD14-Studie führten bei HIV-negativen Patienten zwei Zyklen BEACOPP eskaliert gefolgt von zwei Zyklen ABVD zu einem besseren Progressionsfreien Überleben als vier Zyklen ABVD [15], ohne Unterschied im Gesamtüberleben. Während die sequentielle Therapie mit BEACOPP und ABVD im deutschsprachigen Raum als Standard für HIV-negative Patienten mit intermediären Stadien betrachtet wird, ist bei HIV-positiven Patienten in Bezug auf die intensivere Chemotherapie Zurückhaltung angebracht. Die Toxizität, insbesondere die Myelotoxizität von 2 Zyklen eskaliertem BEACOPP ist nicht unerheblich und solange dieser Ansatz nicht zu einem Überlebensvorteil führt, sollte die intensivere sequentielle Therapie bei HIV-Patienten mit großer Zurückhaltung betrachtet werden.

5.2.3 Fortgeschrittene Stadien

In der Gruppe der fortgeschrittenen Patienten betrug die Rate kompletter Remissionen 86% und reicht somit an das Niveau der Therapieerfolge bei HIV-negativen Patienten heran, die mit COPP-ABVD, BEACOPP baseline, ABVD oder Stanford V behandelt wurden (CR-Raten von 76% bis 89%) [75, 18]. Dieses Ergebnis ist auch weitaus besser als die bei HIV-positiven Patienten mit fortgeschrittenen Stadien bisher erreichte CR-Rate von 76% mit einem 3 Jahres OS von 51% unter Stanford V [57] oder einer CR-Rate von 67% mit einem 3 Jahres OS von 66% nach VEBEP [42]. Neben dem als internationalen Standard betrachteten ABVD-Regime kann der Einsatz von BEACOPP baseline für HIV-Patienten mit fortgeschrittenen Stadien ebenfalls als effektiv und empfehlenswert betrachtet werden.

Tabelle 40: Literaturübersicht über das Outcome von Patienten mit HIV-HL (alle mit cART)

	n	Stadium III – IV %	cART	Therapie	CR Rate %	Overall survival (Jahre) %
Aktuelle Studie	108	66	ja	ABVD / BEACOPP Stadien-adaptiert	90	(2) 91
Spina et al. 2002 [57]	59	71	ja	Stanford V	81	(3) 51
Xicoy B 2007 [58]	62	100	ja	ABVD	87	(5) 76
Tirelli et al. 2005 [54]	28	68	ja	VEBEP	75	(2) 86
Spina et al. 2011 [42]	73	70	ja	VEBEP	67	(3) 66
Levine et al. 2000 [66]	21	81	ja, ^a aber während Chemo pausiert	ABVD	43	18 Monate
Errante et al. 1999 [53]	35	83	ja, aber nur ein NRTI (AZT oder DDI)	EBVP	74	16 Monate
Gérard et al. 2003 [74]	47	76	ja	MOPP, ABVD, MOPP/ABV oder CHOP	75	(2) 62
Hoffmann et al. 2004 [52]	44	74	ja	BEACOPP, ABVD, ABVD/COPP, EBOEP, COPP,	80	(2) 89
Montoto et al. 2012 [64]	93	80	ja	ABVD	74	(5) 81

Die vier therapieassoziierten Todesfälle in dieser Gruppe unterstreichen die Notwendigkeit eines engmaschigen Monitorings dieser Patienten unter der Therapie. Da drei der vier therapieassoziierten Todesfälle erst nach dem 7. bzw. 8. Zyklus auftraten, stellt sich die Frage, in wie weit die Gabe von 6 Zyklen BEACOPP baseline ausreichend wären. Da sich in der HD15-Studie 6 Zyklen BEACOPP eskaliert gegenüber 8 Zyklen BEACOPP eskaliert in Bezug auf das Gesamtüberleben als signifikant überlegen erwiesen hatten [18], erscheint – bei aller Vorsicht einer Übertragung von Studienergebnissen auf andere Studien – eine Limitierung der Zyklenzahl auf 6 auch bei Patienten mit HIV-Infektion sinnvoll.

Interessanterweise zeigten sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Grad 3-4 Toxizitäten zwischen ABVD und BEACOPP. Allerdings ist der fehlende Unterschied wahrscheinlich auf die relativ geringe Fallzahl zurückzuführen.

Neun der zehn Fälle mit Progress oder Rezidiv in dieser Studie betrafen Patienten aus der Gruppe der fortgeschrittenen Stadien. Eine Therapie mit BEACOPP eskaliert, die bei HIV-negativen Patienten mit fortgeschrittenen Stadien zu einer gegenüber BEACOPP basis und COPP-ABVD höheren CR Rate von 96% und einem besseren 5 Jahres OS von 91% geführt hatte, sollte bei Patienten mit HIV dennoch allenfalls im Einzelfall zur Anwendung kommen [18]. Das mit eskaliertem BEACOPP verbundene höhere Risiko für schwerwiegende Toxizitäten und einer vermutlich höheren therapieassoziierten Sterblichkeit sollte Grund sein, auf eine Dosisintensivierung in der Primärtherapie zu verzichten. Hinzu kommt, dass die Mehrzahl der Patienten eine Übertherapie mit entsprechend erhöhter Toxizität erfahren würde. In unserem Studienkollektiv hätte das für 62 der insgesamt 71 Patienten mit fortgeschrittenen Stadien (87%) gegolten, die mit BEACOPP baseline eine anhaltende CR erreicht haben.

5.3 Risikoprofil und Prognosefaktoren

In dieser Studie wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem IPS und dem PFS bzw. OS gefunden. Dies überrascht und steht im Gegensatz zur Studie mit Stanford V, die in Bezug auf das PFS und OS einen signifikanten Unterschied zwischen einem IPS ≤ 2 und >2 aufzeigen konnte [57].

Bemerkenswerterweise fand sich auch kein Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit frühen, intermediären und fortgeschrittenen Stadien. Der Grund hierfür liegt möglicherweise in der bis zum Zeitpunkt der Auswertung sehr geringen Zahl an aufgetretenen Ereignissen. Vermutlich werden die Unterschiede zwischen den einzelnen Stadien ebenso wie der Vorhersagewert des IPS nach einem längeren Follow-Up zu Tage treten. In der vorliegenden Auswertung war lediglich ein schlechter Performance Status mit einem schlechteren Outcome verbunden. Überraschenderweise hatte auch eine CD4+ Zellzahl unter $200/\mu\text{l}$ keine prognostische Aussagekraft. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu einer retrospektiven Analyse einer großen Kohorte HIV-positiver Hodgkin-Patienten, in der ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der CD4-Zellzahl und dem Überleben der Patienten dargestellt werden konnte. Allerdings waren in diese Studie Patienten aus der pre-cART und der cART-Ära eingeschlossen worden [71].

Es ist sehr ermutigend, dass lediglich ein Patient an den Folgen einer opportunistischen Infektion verstarb. Dies dürfte maßgeblich mit einem verbesserten Immunstatus während der Chemotherapie unter begleitender cART zusammenhängen. Möglicherweise spielt auch die effiziente antimikrobielle Prophylaxe eine wichtige Rolle.

Ein weiteres überraschendes Ergebnis ist, dass keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Alter und einem primären Therapieversagen gefunden werden konnte, obwohl die Studienpopulation im Schnitt 10 Jahre älter als HIV-negative Vergleichspopulationen war. Ein Alter über 45 Jahre bei Primärdiagnose des Hodgkin-Lymphoms hat sich in einigen Studien mit HIV-negativen Patienten als ein ungünstiger Prognosefaktor erwiesen. Insbesondere Patienten über 60 Jahre weisen eine deutlich schlechtere Prognose auf als jüngere Patienten [29, 68, 76]. In der vorliegenden Studie lag das mediane Alter der fünf Patienten mit primärem Therapieversagen bei 41,7 Jahren (Range 28,0 - 47,2 Jahre). Das mediane Alter der fünf Patienten mit Rezidiv betrug 40,8 Jahre (Range 28,6 - 59,2 Jahre). Alle vier Patienten mit einem Alter über 60 Jahren befanden sich

zum Zeitpunkt der Auswertung in anhaltend kompletter Remission. Möglicherweise ist auch hier die geringe Anzahl älterer Patienten Ursache dafür, dass kein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Outcome gefunden werden konnte.

Als ein weiterer ungünstiger Prognosefaktor hat sich eine primär progrediente Erkrankung erwiesen. Nur einer der fünf Patienten mit Progress konnte mittels einer Salvage-Therapie und einer autologen Stammzelltransplantation eine CR erreichen. Diese Beobachtung entspricht Erfahrungen einer anderen Studie bei Patienten mit HIV-Lymphom, die wegen eines Rezidivs oder einer refraktären Erkrankung eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten hatten [77].

5.4 cART – Auswirkung und Interaktion

Die große Mehrheit der Studienpatienten (79%) erhielt zum Zeitpunkt der Hodgkin-Diagnose eine cART. Die Inzidenz des HIV-Hodgkin ist durch die Einführung der cART nicht zurückgegangen, sondern hat einigen Studien zufolge eher weiter zugenommen [78]. Einer italienischen Studie zufolge ist das Risiko für einen HIV-Hodgkin in den ersten 6 Monaten nach Beginn einer cART besonders erhöht [47]. Die in einer britischen Kohorten Studie gemachte Beobachtung, dass das Risiko für die Entwicklung eines HIV-Hodgkins bei vorbestehender ART mit u.a. NNRTs um den Faktor 2.2 erhöht ist [45], konnte in anderen Kohortenstudien mit höherer Fallzahl nicht nachvollzogen werden [79, 80].

Verschiedene retrospektive Kohortenstudien hatten gezeigt, dass die Gabe einer cART das Gesamtüberleben von HIV-positiven Patienten mit Hodgkin-Lymphom signifikant verbessert [56, 74, 52]. In der hier vorgelegten Studie hatten 102 Patienten (94%) während der Chemotherapie eine antiretrovirale Therapie erhalten. Neun dieser Patienten (9%) sind verstorben. Von den 6 Patienten ohne cART während der Chemotherapie sind 2 Patienten (33%) verstorben, einer an einer neutropenischen Sepsis und der andere an einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie. Die geringe Fallzahl dieser Patientengruppen erlaubt keine eindeutigen Rückschlüsse. Allerdings unterstützen die insgesamt sehr guten Überlebensdaten unserer Studie die Empfehlung, allen Patienten unter Chemotherapie eine cART zukommen zu lassen.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von ART und Chemotherapie sollte auf mögliche pharmakologische Interaktionen geachtet werden. Insbesondere der gleichzeitige Einsatz

von Ritonavir-geboosterten Protease-Inhibitoren und Vinblastin scheint erhebliche Toxizitäten hervorrufen zu können. Beschrieben wurden lebensbedrohliche Neutropenien und schwergradige Neurotoxizitäten [81, 82]. Hintergrund dieser additiven Toxizität ist ein gemeinsamer Metabolismus über das Cytochrom P450 Isoenzym CYP 3A4. Durch Inhibition von CYP 3A4 durch Ritonavir wird Vinblastin unzureichend bzw. verzögert metabolisiert mit der Folge einer gesteigerten Toxizität [82, 83, 84].

Auch in der vorliegenden Studie ergeben sich Hinweise auf eine erhöhte Toxizität durch Kombination eines Protease-Inhibitors mit Vinblastin. Die Grad 3-4 Neutropenierate betrug 89% unter der Kombination, aber nur 38% bei Patienten, die Vinblastin ohne einen Protease-Inhibitor erhielten. Auch die Neurotoxizitätsrate war mit 28% im Vergleich zu 12% erhöht.

Nach Möglichkeit sollte somit ein gleichzeitiger Einsatz von Protease-Inhibitoren und Vinblastin vermieden werden [28]. Falls die ART-Anamnese und die Resistenzsituation es erlauben, könnte der Proteaseinhibitor z.B. auf einen Integraseinhibitor wie Raltegravir umgestellt werden. Alternativ käme eine kurzzeitige Unterbrechung der Therapie mit einem geboosterten Protease-Inhibitors für die Zeit der Vinblastintherapie [83] oder eine Dosisreduktion von Vinblastin in Frage [84]. Auch wenn das Risiko als gering einzuschätzen ist, kann eine Resistenzentwicklung durch die Proteaseinhibitor-Therapiepause nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Eine Dosisreduktion von Vinblastin birgt hingegen die Gefahr eines Wirksamkeitsverlusts der antineoplastischen Therapie. Hier wäre es hilfreich, die Plasmaserumkonzentration von Vinblastin unter der Gabe von geboosterten Protease-Inhibitoren messen zu können.

Interessanterweise konnte für Vincristin, ein Alkaloid, das ebenfalls über das Isoenzym CYP 3A4 abgebaut wird, bei gleichzeitiger Gabe eines Proteaseinhibitors nur eine erhöhte Neurotoxizität gefunden werden, nicht aber eine gesteigerte Myelotoxizität. Möglicherweise liegt dies jedoch auch an den relativ kleinen Patientengruppen.

5.5 Limitation der Studie

Es handelt sich um eine prospektive multizentrische, jedoch nicht um eine kontrollierte randomisierte klinische Studie. Hierbei sollten nicht verschiedene Therapieregime verglichen, sondern die Machbarkeit und Effektivität einer Stadien-adaptierten Therapie bei HIV-infizierten Patienten mit Hodgkin-Lymphom untersucht werden. Eine Randomisierung hätte angesichts der zu erwartenden geringen Fallzahlen von Patienten mit HIV-Hodgkin in Deutschland zu keinem in einer überschaubaren Zeit erreichbaren Ergebnis geführt. Bei einer Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms von ca. 3 pro 100.000 Einwohnern, derzeit ca. 83.400 HIV-Infizierten in Deutschland und einem 10 - 15-fach erhöhtem Risiko für HIV-Infizierte, ein Hodgkin-Lymphom zu entwickeln, kann mit maximal 40 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland gerechnet werden. Angesichts dieser relativen Seltenheit scheint eine Randomisierung nicht sinnvoll.

Ferner ist die Nachbeobachtungszeit von 26,2 Monaten bisher noch sehr kurz. Bei längerem Follow-Up ist noch mit einer Reihe von Rezidivfällen oder anderen Ereignissen zu rechnen. Spätere Auswertungen werden zeigen, wie sich das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der Patienten nach vier oder fünf Jahren darstellen werden.

6 Beantwortung der Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Therapie des HIV-assoziierten Hodgkin-Lymphoms zu optimieren und an die Therapie des Hodgkin-Lymphoms in der Normalbevölkerung heranzuführen. Durch eine Stadien-adaptierte Therapie sollte einerseits eine Übertherapie früherer Stadien vermieden, andererseits eine optimale Therapie fortgeschrittener Stadien erfolgen. Die Auswertung der vorliegenden Daten hat gezeigt, dass eine Stadien-adaptierte Therapie bei HIV-positiven Patienten mit Hodgkin-Lymphom sinnvoll und effektiv ist. Sowohl die Remissionsraten wie das 2-Jahres Gesamtüberleben von 90,7% zeigen, dass sich die Prognose von Patienten mit HIV-Hodgkin nicht mehr relevant von der HIV-negativer Patienten mit Hodgkin-Lymphom unterscheidet.

7 Zusammenfassung

In diese prospektive, multizentrische Therapieoptimierungsstudie des HIV-assoziierten Hodgkin-Lymphoms wurden über 6 Jahre 108 Patienten aus 42 Zentren in Deutschland und Österreich eingeschlossen und einer Stadien-adaptierten Chemotherapie zugeführt.

Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 43 Jahre. Zwei Drittel der Patienten befanden sich bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms in einem fortgeschrittenen Ann Arbor Stadium III – IV. Es wurde bei 47% der Patienten ein extranodaler Befall dokumentiert, wovon bei 23% der Patienten das Knochenmark infiltriert war. B-Symptome traten bei 65% der Patienten auf, gehäuft jedoch in der Gruppe der fortgeschrittenen Stadien. Histologisch wurde mit 61% am häufigsten der Mischtyp gesichert, in 19% der Fälle wurde der Subtyp der nodulären Sklerose und in 3% der Fälle der lymphozytenarme Subtyp festgestellt. Bei 17% der Patienten wurde die Diagnose eines klassischen Hodgkin-Lymphoms ohne weitere Klassifizierung gestellt. Von den 103 auf EBV untersuchten Proben wurde bei 92% Patienten eine EBV-Positivität festgestellt.

30% der Patienten hatten bei Erstdiagnose bereits das Vollstadium AIDS erreicht, weitere 30% wurden dem CDC- Stadium A und 40% dem Stadium B zugeordnet. 42% der Patienten hatten einen CD4+ Wert $< 200\mu\text{l}$, der mediane CD4+ Wert bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms lag bei $240\mu\text{l}$. Vor Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms erhielten 79% der Patienten eine cART und bei 55% der Patienten lag die Viruslast bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms unter der Nachweisgrenze.

Das mediane Zeitintervall von Diagnose der HIV-Infektion bis zur Diagnose des Hodgkin-Lymphoms betrug 5,83 Jahre. Es konnten alle 108 Patienten nachbeobachtet werden und das mediane Follow up bei Auswertung betrug 26,2 Monate.

Zur Gruppe der frühen Stadien zählten 23 Patienten (21%), die im Median mit 2 Zyklen ABDV behandelt wurden.

Der Gruppe der intermediären Stadien gehörten 14 Patienten (13%) an, im Median erhielten sie vier Zyklen Chemotherapie (8 Patienten ABVD und 6 Patienten BEACOPP).

Die Gruppe der fortgeschrittenen Stadien war mit 71 Patienten (66%) am größten. Diese Patienten erhielten im Median sieben Zyklen Chemotherapie.

WHO-Toxizitäten dritten oder vierten Grades wurde bei 74% der Patienten beobachtet, dabei wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ABVD und BEACOPP gefunden. In der multivariaten Analyse war das Auftreten einer Grad 3/4-Toxizität signifikant mit der Gabe von GCSF und dem Abfall der CD4+ Lymphozyten assoziiert.

Während der Chemotherapie erhielten 94% der Patienten eine cART. Die CD4+ Zellen fielen während der Therapie signifikant ab und hatten nach 6-9 Monaten wieder das Ausgangsniveau erreicht bzw. überschritten. Auch die Viruslast sank während der Therapie als Folge der cART stark ab und blieb konstant niedrig.

Insgesamt erreichten 90% der Patienten eine komplette Remission, 5% erlitten einen Progress und weitere 5% ein Rezidiv. Diese 10% der Patienten hatten bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms alle einen CD4+ Lymphozytenwert $<200/\mu\text{l}$.

Es verstarben 11 Patienten, davon 5 Patienten therapieassoziiert, ein Patient während der Therapie mit unklarer Todesursache. Bei 4 Patienten war die Todesursache ein Progress der Erkrankung und ein Patient verstarb sieben Monate nach Ende der Therapie an einer opportunistischen Infektion.

Das PFS der kompletten Studienpopulation lag nach 26,2 Monaten bei 91,7%, das 2-Jahres-OS bei 90,7%. Für die frühen Stadien betrug das 2-Jahres OS 95,7%, für die intermediären Stadien 100% und für die fortgeschrittenen Stadien 86,8%. Der Unterschied zwischen den Patientengruppen war statistisch nicht signifikant. Ebenso wenig konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem IPS und dem Gesamtüberleben dargestellt werden. In der multivariaten Analyse stellte sich das Erreichen einer kompletten Remission als einziger Faktor heraus, der signifikant mit einem besseren OS assoziiert war.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine Stadien-adaptierte Therapie des HIV-assoziierten Hodgkin-Lymphoms sinnvoll und effektiv ist. Die hohen Remissions- und Überlebensraten ähneln Ergebnissen, wie sie bei HIV-negativen Patienten mit Hodgkin-Lymphom erreicht werden.

A Anhang

Abkürzungsverzeichnis

ABVD	Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin
ADM	AIDS definierende Erkrankung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Anti Retrovirale Therapie
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
cART	Combined Anti-Retroviral Therapy
CD	Cluster of differentiation
CDC	Center of Disease Control
CI	Konfidenzintervall
CR	Komplette Remission
CRF	Case Report Form
Dexa-BEAM	Dexamethason, Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DHAP	Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin
DHSG (=GHSG)	Deutsche Hodgkin-Lymphom Studiengruppe
DI	Dosisintensität
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBER	Epstein-Barr virus-encoded small RNAs
EBV	Epstein Barr Virus
ED	Erstdiagnose

ED	Verabreichte Einzeldosis
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDG-PET	Fluordesoxyglukose Positronen-Emissions-Tomographie
G-CSF	Granulozyten Koloniestimulierender Faktor
GHSG (= DHSG)	German Hodgkin Study Group
Gy	Gray
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
Hb	Hämoglobin
HD	Hodgkin-Lymphom
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HR	Hazard Ratio
IF-Bestrahlung	Involved Field Bestrahlung
IGEV	Ifosphamid, Gemcitabin, Vinorelbin und Prednison
IPS	Internationaler Prognose Score
LDH	Laktatdehydrogenase
LMP	Latent Membran Protein
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
NA	Not applicable
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NNRTI	Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
OS	Overall Survival
OR	Odds Ratio
PCP	Pneumocystis Pneumonie
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PD	Progressive Disease
PET	Positronen-Emission-Tomographie

PFS	Progress free Survival
PI	Protease Inhibitor
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PNP	Periphere Polyneuropathie
PR	Partielle Remission
RDI	Relative Dosisintensität
RF	Risikofaktoren
R-IMV	Rituximab, Ifosphamid, Methotrexat und Etoposid
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
Stanford V	Doxorubicin, Vinblastin, Mechlorethamin, Etoposid, Vincristin, Bleomycin und Prednison
VEBEP	Vinorelbin, Epirubicin, Bleomycin, Cyclophosphamid und Prednison
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Klassifikation (WHO) des Hodgkin-Lymphoms	7
Tabelle 2: OS und PFS über einen 5-Jahres Zeitraum.....	12
Tabelle 3: Symptome einer primären HIV-Infektion	14
Tabelle 4: Opportunistische Infektionen mit korrelierendem CD4+ Wert.....	15
Tabelle 5: Ann Arbor Staging System von 1971 mit Cotswolds Modifikation von 1988 ..	22
Tabelle 6: Lymphknotenregionen nach Ann Arbor versus Lymphknotenareale nach EORTC	24
Tabelle 7: CDC-Klassifikation von 1993 vom Center of Disease Control, USA	26
Tabelle 8: Zytostatika des ABVD und BEACOPP Schemas im Überblick.....	30
Tabelle 9: nodaler Befall bei Erstdiagnose.....	33
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der CDC Stadien bei Erstdiagnose des Lymphoms.....	35
Tabelle 11: Übersicht der Patientengruppenzuteilung.....	36
Tabelle 12: Internationaler Prognose Score (IPS).....	36
Tabelle 13: CD4 Werte und Viruslast bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms.....	37
Tabelle 14: CD4+ Zellzahl bei ED des Hodgkin-Lymphoms	38
Tabelle 15: Zeitspanne Erstdiagnose HIV bis Erstdiagnose Lymphom.....	38
Tabelle 16: relative Dosisintensität für das ABVD Schema	46
Tabelle 17: relative Dosisintensität für das BEACOPP Schema – Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid.....	47
Tabelle 18: relative Dosisintensität für das BEACOPP Schema – Procarbazin, Prednison, Vincristin, Bleomycin.....	48
Tabelle 19: Überblick über aufgetretene WHO- Toxizitäten Grad 3-4 innerhalb der Patientengruppen	49
Tabelle 20: Häufigkeit der aufgetretenen hämatologischen Toxizitäten 3-4 Grades	50
Tabelle 21: Lebensbedrohliche Neutropenie unter der Gabe von Vinblastin und Protease- Inhibitoren.....	51
Tabelle 22: Lebensbedrohliche Neutropenie unter der Gabe von Vincristin und Protease- Inhibitoren.....	51
Tabelle 23: Häufigkeit der aufgetretenen nicht-hämatologischen Toxizitäten 3-4 Grades.	52
Tabelle 24: Art der aufgetretenen nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3-4.....	53
Tabelle 25: Infektionen und Fieber während Chemotherapie	54
Tabelle 26: Neurotoxizität unter der Gabe von Vinblastin und Protease-Inhibitoren.....	55
Tabelle 27: Neurotoxizität unter der Gabe von Vincristin und Protease-Inhibitoren.....	56
Tabelle 28: Univariate Analyse verschiedener Faktoren in Bezug auf Grad 3-4 Toxizität	57
Tabelle 29: Multivariate Analyse verschiedener Faktoren in Bezug auf Grad 3-4 Toxizität	58

Tabelle 30: CD4+ Wert im Verlauf.....	60
Tabelle 31: Viruslast im Verlauf	61
Tabelle 32: Therapieerfolg in Bezug auf das Lymphomstadium	63
Tabelle 33: Outcome der Patienten nach $IPS \leq 2$ versus $IPS > 2$	64
Tabelle 34: Verlauf der Patienten mit Progressive Disease	65
Tabelle 35: Verlauf der Patienten mit Rezidiv	67
Tabelle 36: Progressionsfreies Überleben (univariate Analyse)	71
Tabelle 37: Gesamtüberleben (univariate Analyse)	73
Tabelle 38: Übersicht der Patientencharakteristik bei Erstdiagnose des HIV-assoziierten Hodgkin-Lymphoms.....	77
Tabelle 39: mediane CD4+ Zellzahl bei Primärdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms.....	78
Tabelle 40: Literaturübersicht über das Outcome von Patienten mit HIV-HL (alle mit cART)	82

Bilderverzeichnis

Abbildung 1: Lymphknotenregionen nach Ann Arbor versus Lymphknotenareale nach EORTC	24
Abbildung 2: Einteilung nach der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG).....	25
Abbildung 3: CD4+ Zellzahl im Verlauf.....	61
Abbildung 4: Viruslast im Verlauf.....	62
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für das 2 Jahres-Gesamtüberleben in Bezug auf den IPS	64
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Progressionsfreie Überleben der gesamten Studienpopulation.....	69
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das 2 Jahres-Gesamtüberleben der gesamten Studienpopulation.....	70
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für das 2 Jahres-Gesamtüberleben der einzelnen Patientengruppen	70
Abbildung 9: CD4 Zellzahl bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms.....	79

Literaturverzeichnis

- [1] N. van den Berg, A. Visser und S. Poppema, „High expression of the CC chemokine TARC in Reed-Sternberg cells: a possible explanation for the characteristic T-cell infiltrate in Hodgkin’s lymphoma.“ *Am J Pathol.* 1999; Nr. 154(6), pp. 1685-169, 1999.
- [2] A. Bräuninger, R. Schmitz, D. Bechtel, C. Renné, M.-L. Hansmann und R. Küppers, „Molecular biology of Hodgkin’s and Reed/Sternberg cells in Hodgkin’s lymphoma,“ *Int J Cancer*, Bd. 118(8), pp. 1853-1861, 2006.
- [3] J. C. Aster, A. S. Freedman und R. F. Connor , „Epidemiology, pathologic features, and diagnosis of classical Hodgkin lymphoma,“ 2012. [Online]. [Zugriff am 22 10 2012].
- [4] Robert Koch-Institut, „Krebs in Deutschland,“ Robert Koch Institut, 17 12 2015. [Online]. Available: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c81_morbus_hodgkin.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am 10 03 2016].
- [5] S. M. Subklewe, „Zelluläre Immunkontrolle der EBV-Infektion: Entwicklung von immuntherapeutischen Ansätzen bei EBV-assoziierten Malignomen,“ 30 11 2007. [Online]. Available: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000003327. [Zugriff am 30 10 2012].
- [6] H. Hjalgrim, J. Askling, K. Rostgaard, S. Hamilton-Dutoit, M. Frisch, J.-S. Zhang, M. Madsen, N. Rosdahl, B. H. Konradsen, H. H. Storm und M. Melbye, „Characteristics of Hodgkin's Lymphoma after Infectious Mononucleosis,“ *The New England Journal of Medicine*, pp. 1324 - 1332, 2003.

- [7] P. M. Mauch, „Clinical Presentation and patterns of disease distribution in classical Hodgkin lymphoma in adults,“ 07 September 2012. [Online]. Available: <http://www.uptodate.com.eaccess.ub.tum.de/contents/clinical-presentation-and-patterns-of-disease-distribution-in-classical-hodgkin-lymphoma-in-adults?view=print>. [Zugriff am 03 November 2012].
- [8] H.-J. Schmoll, K. Höffken und K. Possinger, Kompendium Internistische Onkologie, Standards in Diagnostik und Therapie, Bd. I, Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2005.
- [9] P. M. Mauch, L. A. Kalish, M. Kadin, N. C. Coleman, R. Osteen und S. Hellman, „Patterns of Presentation of Hodgkin Disease,“ *Cancer*, Bd. 71, Nr. 6, 1993.
- [10] Grundmann, Allgemeine Pathologie, A. Roessner, U. Peifer und H. K. Müller-Hermelink, Hrsg., München: Urban & Fischer Verlag, 2004.
- [11] G. Herold, Herold Innere Medizin, Köln, 2016.
- [12] S. Ansén, M. Sieber, K. Wingbermühle, A. Josting und V. Diehl, „Aktuelle Therapiestrategien beim Hodgkin-Lymphom,“ *Der Internist*, pp. 1544 - 1550, 12 2002.
- [13] A. Engert, A. Plütschow, H. T. Eich, A. Lohri, B. Dörken, P. Borchmann, B. Berger, R. Greil, K. C. Willborn, M. Wilhelm, J. Debus, M. J. Eble, M. Sökler, A. Ho, A. Rank, A. Ganser, L. Trümper, C. Bokemeyer, H. Kirchner, J. Schubert, Z. Král, M. Fuchs, H.-K. Müller-Hermelink, R.-P. Müller und V. Diehl, „Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma,“ *New England Journal of Medicine*, pp. 640 - 652, 2010.
- [14] K. Behringer, H. Goergen, F. Hitz, J. M. Uijlstra, R. Greil, J. Markova, S. Sasse, M. Fuchs, M. S. Topp, M. Soekler, S. Mathas, J. Meissner, M. Wilhelm, P. Koch, H.-W. Lindemann, E. Schalk, R. Semrau, J. Kriz, T. Vieler, M. Bentz, E. Lange, R. Mahlberg, A. Assler, M. Vogelhuber, D. Hahn, J. Mezger, S. W. Krause, N. Skoetz, B. Böll, B. van Tresckow, V. Diehl, M. Hallek, P. Borchmann, H. Stein, H. Eich und A. Engert, „Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD 13): an open-label, randomised, non-inferiority trial,“ *The Lancet*, Bd. 483, pp. 1418 - 1427, 2014.

- [15] B. von Tresckow, A. Plütschow, M. Fuchs, B. Klimm, J. Markova, A. Lohri, Z. Kral, R. Greil, M. S. Topp, J. Meissner, J. M. Zijlstra, M. Soekler, H. Stein, H. T. Eich, R. P. Mueller, V. Diehl, P. Borchmann und A. Engert, „Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD 14 Trial,“ *Journal of Clinical Oncology*, Bd. 9, pp. 907 - 913, 2012.
- [16] A. Engert, P. Borchmann, A. Pluetschow, B. von Tresckow, J. Markova, F. Hitz, Z. Kral, R. Greil, M. s. Topp, M. Villalobos, J. M. Zijlstra, M. Soekler, H. Stein, H.-T. Eich, R.-P. Mueller, M. Fuchs und V. Diehl, „Dose-Escalation with BEACOPP Escalated Is Superior to ABVD In the Combined-Modality Treatment of Early Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 Trial,“ *Blood*, Bd. 116, 2010.
- [17] M. Fuchs, R. Greil, A. Lohri und A. Engert, Hodgkin-Lymphom Leitlinie, D. D. G. f. H. u. O. e.V., Hrsg., Berlin, Juli 2012.
- [18] A. Engert, H. Haverkamp, C. Kobe, J. Markova, C. Renner, A. Ho, J. Zijlstra, Z. Král, M. Fuchs, M. Hallek, L. Kanz, H. Döhner, B. Dörken, N. Engel, M. Topp, S. Klutmann, H. Amthauer, A. Bockisch, R. Kluge, C. Kratochwil, O. Schober, R. Greil, R. Andreesen, M. Kneba, M. Pfreundschuh, H. Stein, H. T. Eich, R.-P. Müller, M. Dietlein, P. Borchmann und V. Diehl, „Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD 15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial,“ *Lancet*, Nr. 379, pp. 1791 - 1799, 2012.
- [19] B. M. Aleman, J. M. Raemaekers, R. Tomsic, M. H. Baaijens, R. Bortolus, M. L. Lybeert, R. W. van der Maazen, T. Girinsky, G. Demeestere, P. Lugtenburg, Y. Lievens, D. De Jong, A. Pinna und M. Henry-Amar, „Involved-field Radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma,“ *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Bd. 1, pp. 19 - 30, 2007.

- [20] B. M. Aleman, J. M. Raemaekers, U. Tirelli, R. Bortolus, M. B. van't Veer, M. L. Lybeert, J. J. Keuning, P. Carde, T. Girinsky, R. W. van der Maazen, R. Tomsic, M. Vovk, A. van Hoof, G. Demeestere, P. J. Lugtenburg, J. Thomas, W. Schroyens, K. De Boeck, J. W. Baars, J. C. Kluin-Nelemans, C. Carrie, M. Aoudjhane, D. Bron, H. Eghbali, W. G. Smit, J. H. Meerwaldt, A. Hagenbeek, A. Pinna und M. Henry-Amar, „Involved-Field Radiotherapy for Advanced Hodgkin's Lymphoma,“ *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, pp. 2396 - 2406, 2003.
- [21] P. Borchmann, H. Haverkamp, V. Diehl, T. Cerny, J. Markova, A. D. Ho, H.-T. Eich, H. K. Müller-Hermelink, L. Kanz, R. Greil, A. Rank, U. Paulus, L. Smardova, C. Huber, B. Dörken, C. Nerl, S. W. Kraus, R.-P. Mueller, M. Fuchs und A. Engert, „Eight Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Compared With Four Cycles of Escalated Dose BEACOPP Followed by Four Cycles Basline-Dose BEACOPP With or Without Radiotherapy in Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the HD 12 Trial GHSG,“ *Journal of Clinical Oncology*, Bd. 32, Nr. 29, pp. 4234 - 4242, 11 November 2011.
- [22] D. L. Longo, „Treatment of Advanced Hodgkin Lymphoma: The More Things Change, the More They Stay the Same,“ *Journal of clinical Oncology*, Bd. 6, pp. 660 - 662, 20 February 2013.
- [23] A. Engert, V. Diehl, J. Franklin, A. Lohri, B. Dörken, W.-D. Ludwig, P. Koch, M. Hänel, M. Pfreundschuh, M. Wilhelm, L. Trümper, W.-E. Aulitzky, M. Bentz, M. Rummel, O. Sezer, H.-K. Müller-Hermelink, D. Hasenclever und M. Löffler, „Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients with Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study,“ *Journal of clinical Oncology*, pp. 4548 - 4554, 2009.
- [24] A. Gallamini, M. Hutchings, L. Rigacci, L. Specht, F. Merli, M. Hansen, C. Patti, A. Loft, F. Di Raimondo, F. D'Amore, Biggi, U. Vitolo, C. Stelitano, R. Sancetta, L. Trentin, S. Luminari, E. Iannitto, S. Viviani, I. Pierri und A. Levis, „Early Interim 2-(18F)Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study,“ *Journal of Clinical Oncology*, Bd. 24, pp. 3746 - 3752, 20 August 2007.

- [25] P. W. Johnson, M. Federico, A. Fossa, M. O'Doherty, T. Roberts, L. Stevens, P. Smith, A. Kirkwood, G. Sidra, J. Trotman, L. Berkhan, F. A. d'Amore, G. Enblad, S. Luminari, J. A. Radford und S. Barrington, „Response-adapted therapy based on interim FDG-PET scans in advanced Hodgkin Lymphoma: 1st Analysis of the safety of deescalation & efficacy of escalation in the international RATHL study (CRUK/07/033),“ *Hematology & Oncology*, Bd. Issue 8, Nr. Supplement 9, 2015.
- [26] J. Radford, T. Illidge, N. Counsell, B. Hancock, R. Pettengel, P. Johnseon, J. Wimperis, D. Culligan, B. Popova, P. Smith, A. McMillan, A. Brownell, A. Kruger, A. Lister, P. Hoskin, M. O'Doherty und S. Barrington, „Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma,“ *New England Journal of Medicine*, Bd. 17, pp. 1598 - 1607, 23 April 2015.
- [27] J. M. M. Rademaekers, M. P. E. André, M. Federico, T. Girinsky, R. Oumedaly, E. Brusamolino, P. Brice, C. Fermé, R. van der Maazen, M. Gotti, R. Bouabdallah, C. J. Sebban, Y. Lievens, A. Re, A. Stamatoullas, F. Morschhauser, P. J. Lugtenburg, E. Abruzzese, P. Olivier, R.-O. Casanovas, G. van Imhoff, T. Raveloarivahy, M. Bellei, T. van der Borgh, S. Bardet, A. Versari, M. Hutchings, M. Meignan und C. Fortpied, „Omitting Radiotherapy in Early Postirron Emission Tomography-Negative Stage I/II Hodgkin Lymphoma Is Associated With an Increased Risk of Early Relapse: Clinical Results of the Preplanned Interim Analysis of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial,“ *Journal of Clinical Oncology*, Bd. 32, Nr. 12, pp. 1188 - 1195, 20 April 2014.
- [28] L. D. Kaplan, „Management of HIV-Associated Hodgkin Lymphoma: How far we have come,“ *Journal of Clinical Oncology*, 2012.
- [29] D. Hasenclever und V. Diehl, „A Prognostic Score for advanced Hodgkin's disease,“ *The new England Journal of Medicine*, pp. 1506 - 1514, 1998.
- [30] M. Hutchings, A. Loft, M. Hansen, L. M. Pedersen, T. Buhl, J. Jurlander, S. Buus, S. Keiding, F. D'Amore, A.-M. Boesen, A. K. Berthelsen und L. Specht, „FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma,“ *Blood*, Bd. 1, pp. 52 - 59, 1 January 2006.

- [31] Robert Koch-Institut, „Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland,“ *Epidemiologisches Bulletin*, 09 November 2015.
- [32] C. Mims, H. M. Dockrell und R. V. Goering, *Medizinische Mikrobiologie Infektiologie mit Virologie und Immunologie*, München: Elsevier-Verlag, 2006.
- [33] J. O. Kahn und B. D. Walker, „Acute Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection,“ *The New England Journal of Medicine*, Bd. 339, Nr. 1, pp. 33 - 39, 1998.
- [34] F. M. Hecht, M. P. Busch, B. Rawal, M. Webb, E. Rosenberg, M. Swanson, M. Chesney, J. Anderson, J. Levy und J. O. Kahn, „Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection,“ *AIDS*, pp. 1119 - 1129, 2002.
- [35] C. Hofmann und J. Rockstroh, *HIV-Buch*, Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2012.
- [36] R. Weber, M. Ruppik, M. Rickenbach, A. Spoerri, H. Furrer, M. Battegay, M. Cavassini, A. Calmy, E. Bernasconi, P. Schmid, M. Flepp, J. Kowalska und B. Ledergerber, „Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study,“ *HIV Medicine*, Bde. 1 von 2, DOI:10.1111/j.1468-1293.2012.01051.x, pp. 195 - 207, 2013.
- [37] Deutsche AIDS-Gesellschaft; österreichische AIDS-Gesellschaft, *deutsch-österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion*, Klassifikation. S2k Hrsg., 2015.
- [38] A. E. Grulich, Y. Li, A. McDonald, P. K. L. Correll, M. G. Law und J. M. Kaldor, „Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis,“ *AIDS*, Nr. 16, pp. 1155 - 1161, 2002.
- [39] P. Morlat, C. Roussillon, S. Henard, D. Salomon, F. Bonnet, P. Cacoub, A. Georget, A. Aouba, E. Rosenthal, T. May, M. Chauveau, B. Diallo, D. Costagliola und G. Chene, „Evolution of the causes of death among HIV+ Patients between 2000 and 2010: results of the french national Survey "ANRS EN20 Mortalité 2010,“ Seattle, 2012.

- [40] F. Bonnet, C. Burty, C. Lewden, D. Costagliola, T. May, V. Bouteloup, E. Rosenthal, E. Jouglu, P. Cacoub, D. Salmon, G. Chene und P. Morlat, „Changes in Cancer Mortality among HIV-Infected Patients: The Mortalité 2005 Survey,“ *AIDS*, pp. 633 - 639, 2009.
- [41] M. Herida, M. Mary-Krause, R. Kaphan, J. Cadranel, I. Poizot-Martin, C. Raboud, N. Plaisance, H. Tissot-Dupont, F. Boue, J.-M. Lang und D. Costagliola, „Incidence of Non-AIDS-Defining Cancers Before and During the Highly Active Antiretroviral Therapy Era in a Cohort of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients,“ *Journal of Clinical Oncology*, Nr. 21, pp. 3447 - 3453, 2003.
- [42] M. Spina, A. Antinori, M. Bibas, A. Re, S. Mancuso, A. Levis, R. Talamini und U. Tirelli, „VEBEP Regime and highly active antiretroviral Therapy (HAART) in Patients (Pts) with HD and HIV infection (HD-HIV): final results of a Phase II Study of the italian cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) Study,“ *Annals of Oncology*, pp. suppl. 4, abstr. 241, Juni 2011.
- [43] F. A. Mosthaf, N. Hanhoff, A. Goetzenich, E. Wolf und H. Knechten, „High incidence of non-AIDS-defined cancers among HIV-infected patients in Germany: analysis of data collected over a period of 3 years,“ *Dtsch Med Wochenschr*, Nr. 131, pp. 1849 - 1852, 2006.
- [44] R. J. Biggar, E. S. Jaffe, J. J. Goedert, A. Chaturvedi, R. Pfeiffer und E. A. Engels, „Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS,“ *BLOOD*, pp. 3786 - 3791, 2006.
- [45] T. Powels, D. Robinson, J. Stebbing, J. Shamash, M. Nelson, B. Gazzard, S. Mandelina, H. Moller und M. Bower, „Highly Active Antiretroviral Therapy and the Incidence of Non-AIDS-Defining Cancers in People with HIV Infection,“ *Journal of clinical Oncology*, Nr. 27, pp. 884 - 890, 2009.
- [46] J. Bohlius, K. Schmidlin, F. Boué, G. Fätkenheuer, M. May, A. M. Caro-Murillo, F. Bonnet, G. Clifford, V. Papanizos, J. M. Miro, N. Obel, M. Prins, G. Chene und M. Egger, „HIV-1 related Hodgkin Lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4+ T-cell lymphocytes,“ *Blood*, pp. 6100 - 6108, 27 Juli 2011.

- [47] D. Gotti, M. Danesi, A. Calabresi, A. Ferraresi, L. Albini, F. Donato, F. Castelli, A. Scalzini, E. Quiros-Roldan und Brescia HIV Cancer Study Group, „Clinical Characteristics, Incidence, and Risk Factors of HIV-Related Hodgkin Lymphoma in the Era of Combination Antiretroviral Therapy,“ *AIDS Patient Care and STDs*, Nr. Volume 27, 2013.
- [48] M. Spina, A. Carbone, A. Gloghini, D. Serraino, M. Berretta und U. Tirelli, „Hodgkin's Disease in Patients with HIV Infection,“ *Advances in Hematology*, 2011.
- [49] E. Lanoy, P. S. Rosenberg, F. Fily, A.-S. Lascaux, V. Martinez, M. Partisani, I. Poizot-Martin, E. Rouveix, E. A. Engels, D. Costagliola und J. J. Goedert, „HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first month on combination antiretroviral therapy,“ *Blood*, pp. 44 - 49, 2011.
- [50] A. Gloghini und A. Carbone, „Why would the incidence of HIV-associated Hodgkin lymphoma increase in the setting of improved immunity?,“ *International Journal of Cancer*, pp. 2753 - 2754, 2007.
- [51] R. K. Gupta, M. Marks, S. G. Edwards, K. Smith, K. Fletcher, S.-M. Lee, A. Ramsay, A. J. Copas und R. F. Miller, „A Declining CD4Count and Diagnosis of HIV-Associated Hodgkin Lymphoma: Do Prior Clinical Symptoms and Laboratory Abnormalities Aid Diagnosis?,“ *PLoS One*, 4 Feb 2014.
- [52] C. Hoffmann, K. U. Chow, W. Eva, G. Faetkenheuer, H.-J. Stellbrink, J. van Lunzen, H. Jaeger, A. Stoehr, A. Plettenberg, J.-C. Wasmuth, J. Rockstroh, F. Mosthaf, H.-A. Horst und H.-R. Brodt, „Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease,“ *British Journal of Haematology*, pp. 455 - 462, 2004.
- [53] D. Errante, J. Gabarre, A. L. Ridolfo, G. Rossi, A. M. Nosari, C. Gisselbrecht, Y. Kerneis, F. Mazzetti, E. Vaccher, R. Talamini, A. Carbone und U. Tirelli, „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,“ *Annals of Oncology*, Bd. 2, pp. 189 - 195, 1999.

- [54] U. Tirelli, E. Vaccher, G. Rossi, C. Schiantarelli, M. Fasan und M. Spina, „Hodgkin's Disease and HIV Infection (HD-HIV) in Pre- and Post-HAART Era: The GICAT (Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors) Experience in 139 Patients.,“ *Blood*, Nr. 1437, 2005.
- [55] M. Hentrich, M. Spina und S. Montoto, HIV-associated Hematological Malignancies, M. Hentrich und S. K. Barta, Hrsg., Heidelberg: Springer Verlag, 2016.
- [56] M. Hentrich, L. Maretta, K. Chow, J. R. Bogner, D. Schürmann, P. Neuhoff, H. Jäger, D. Reichelt, M. Vogel, M. Ruhnke, M. Oette, R. Weiß, J. Rockstroh, K. Arasteh und P. Mitrou, „Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study,“ *Annals of Oncology*, 2006.
- [57] M. Spina, J. Gebarre, G. Rossi, M. Fasan, C. Schiantarelli, E. Nigra, M. Mena, A. Antinori, A. Ammassari, R. Talamini, E. Vaccher, G. di Gennaro und U. Tirelli, „Stanford V regime and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection,“ *BLOOD*, Bd. 6, Nr. 100, 15 September 2002.
- [58] B. Xicoy, J.-M. Ribera, P. Miralles, J. Berenguer, R. Rubio, B. Mahillo, M.-E. Valencia, E. Abella, A. Lopez-Guillermo, A. Sureda, M. Morgades, J.-T. Navarro und H. Esteban, „Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and high active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma,“ *haematologica*, Nr. 92, 2007.
- [59] P. Hartmann, U. Rehwald, S. B., C. Franzen, M. Sieber, A. Wöhrmann und V. Diehl, „BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection,“ *Annals of Oncology*, pp. 1562 - 1569, 2003.
- [60] M. M. Oken, R. H. Creech, D. C. Tormey, J. Horton, T. E. Davis, E. T. Mc Fadden und P. P. Carbone, „Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group,“ *Am J Clin Oncol*, pp. 649-655, 1982.

- [61] H. T. Eich, V. Diehl, H. Görge, T. Pabst, J. Markova, J. Debus, A. Ho, B. Dörken, A. Rank, A.-L. Grosu, T. Wiegand, J. H. Karstens, R. Greil, N. Willich, H. Schmidberger, H. Döhner, P. Borchmann, H.-K. Müller-Hermelink, R.-P. Müller und A. Engert, „Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin Study Group HD 11 trial,“ *Journal of clinical Oncology*, 2010.
- [62] W. M. Hryniuk, „The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy,“ *Important Adv Oncol 1*, p. 121 – 141, 1988.
- [63] R. M. Meyer, W. M. Hryniuk und M. D. Goodyear, „The role of Dose Intensity in Determining Outcome in Intermediate-Grade Non-Hodgkin's Lymphom,“ *Journal of Clinical Oncology*, pp. 339-347, 1991.
- [64] S. Montoto, K. Shaw, J. Okosun, S. Gandhi, P. Fields, A. Wilson, M. Shanyinde, K. Cwynarski, R. Marcus, J. de Vos, A. M. Young, M. Tenant-Flowers, C. Orkin, M. Johnson, D. Chilton, J. G. Gribben und M. Bower, „HIV Status Does Not Influence Outcome in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma Treated With Chemotherapy Using Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era,“ *Journal of clinical Oncology*, Bd. 33, pp. 4111 - 4116, 20 November 2012.
- [65] M. Spina, G. Rossi, A. Antinori, A. Allione, E. Chimienti, R. Talamini und U. Tirelli, „VEBEP regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in Patients with HD and HIV infection,“ *Annals of Oncology*, pp. suppl. 4, abstr. 227, Juni 2008.
- [66] A. M. Levine, P. Li, T. Cheung, A. Tulpule, J. Von Roenn, B. N. Nathwani und L. Ratner, „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, Multit-institutional AIDS Clinical Trials Group Study,“ *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, pp. 444 - 450, 2000.

- [67] V. Diehl, J. Franklin, M. Pfreudschuh, B. Lathan, U. Paulus, D. Hasenclever, H. Tesch, R. Herrmann, B. Dörken, H. K. Müller-Hermelink, E. Dühmke und M. Loeffler, „Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease,“ *the New England Journal of Medicine*, pp. 2386 - 2395, 2003.
- [68] G. L. Stark, K. M. Wood, F. Jack, B. Angus, S. J. Proctor und P. Taylor, „Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study,“ *British Journal of Haematology*, pp. 432 - 440, 2002.
- [69] M. Glavina-Durdov, J. Jakic-Razumovic, V. Capkun und P. Murray, „Assessment of the prognostic impact of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 expression in Hodgkin's disease,“ *British Journal of Cancer*, pp. 1227 - 1234, 2001.
- [70] P. G. Murray, L. J. Billingham, H. T. Hassan, J. R. Flavell, P. N. Nelson, S. Kenneth, G. Reynolds, C. M. Constandinou, D. J. Kerr, E. C. Devey, J. Crocker und L. S. Young, „Effect of Epstein-Barr Virus Infection on Response to Chemotherapy and Survival in Hodgkin's Disease,“ *Blood*, pp. 442 - 447, 1999.
- [71] M. Spina, J.-M. Ribera, J. Gebarre, C. Wyen, S. Montoto, U. Jaeger, R. Talamini, A. Re, P. Miralles und U. Tirelli, „Hodgkin's disease and HIV infection (HD-HIV): Prognostic factors in 596 Patients (pts) within the European Group for the Study of HIV and Tumors (GECAT),“ *Blood*, Bd. suppl; abstr 3383, p. 1586, 2010.
- [72] E. A. Engels, „Non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected persons: etiologic puzzles, epidemiologic perils, prevention oppportunities,“ *AIDS*, pp. 875 - 885, 2009.
- [73] L. D. Thompson, M. S. I. Fisher, W. S. Chu, A. Nelson und S. L. Abbondanzo, „HIV-Associated Hodgkin Lymphoma A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 45 Cases,“ *American Journal of Clinical Pathology*, pp. 727 - 738, 2004.
- [74] L. Gérard, L. Galicier, E. Boulanger, L. Quint, M.-G. Lebrette, E. Mortier, V. Meignin und E. Oksenhendler, „Improved survival in HIV-Related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy,“ *AIDS*, Bd. 17, pp. 81 - 87, 2003.

- [75] P. Gobbi, A. Levis, T. Chisesi, C. Broglia, U. Vitolo, C. Stelitano, V. Pavone, L. Cavanna, G. Santini, F. Merli, M. Liberati, L. Baldini, G. Lambertenghi, E. Angelucci, R. Bordonaro und M. Federico, „ABVD versus Modified Stanford V versus MOPPEBVCAD with Optional and Limited Radiotherapy in intermediate and advanced stage Hodgkin's Lymphoma: Final Results of a Multicenter Randomized Trial by the Intergruppo Italiano Linfomi,“ *Journal of Clinical Oncology*, pp. 9198 - 9207, 20 Dezember 2005.
- [76] A. Engert, V. Ballova, H. Haverkamp, B. Pfistner, A. Josting, E. Dühmke, K. Müller-Hermelink und V. Diehl, „Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients: A Comprehensive Retrospective Analysis from the German Hodgkin's Study Group,“ *Journal of Clinical Oncology*, pp. 5052 - 5060, 01 August 2005.
- [77] P. Balsalobre, J. L. Diez-Martin, A. Re, M. Michieli, J. Ribera, C. Canals, A. Rosselet, E. Conde, R. Varela, K. Cwynarski, I. Gabriel, P. Genet, G. Guillermin, B. Allione, A. Ferrant, P. Biron, I. Espigado, D. Serrano und A. Sureda, „Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with HIV-related Lymphoma,“ *Journal of Clinical Oncology*, pp. 2192 - 2198, 2009.
- [78] S. Franceschi, M. Lise, G. Clifford, M. Rickenbach, F. Levi, M. Maspoli, C. Bouchardy, S. Dehler, G. Jundt, S. Ess, A. Bordoni, I. Konzelmann, H. Frick, L. Dal Maso, L. Elzi, H. Furrer, A. Calmy, M. Cavassini, B. Ledergerber und O. Keiser, „Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study,“ *British Journal of Cancer*, pp. 416 - 422, 2010.
- [79] M. A. Kowalkowski, M. A. Mims, R. S. Day, X. L. Du, W. Chan und E. Y. Chiao, „Longer duration of combination antiretroviral therapy reduces the risk of Hodgkin lymphoma: A cohort study of HIV-infected male veterans,“ *Cancer Epidemiology*, pp. 386 - 392, 2014.
- [80] G. M. Clifford, M. Rickenbach, M. Lise, L. Dal Maso, M. Battegay, J. Bohlius, E. Boffi El Amari, U. Karrer, G. Jundt, A. Bordoni, S. Ess und S. Franceschi, „Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study,“ *Blood*, Bd. 113, pp. 5737 - 5742, 04 Juni 2009.

- [81] H. M. Ezzat, M. C. Cheung, L. K. Hicks, J. Boro, J. S. Montaner, V. Dias Lima, M. Harris und H. A. Leitch, „Incidence, predictors and significance of severe toxicity in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma,“ *Leukemia & Lymphoma*, Bd. 12, pp. 2390-2396, 2012.
- [82] A. Cingolani, L. Torti, C. Pinnetti, K. de Gaetano Donati, R. Murri, E. Tacconelli, L. M. Larocca und L. Teofili, „Detrimental clinical interaction between ritonavir-boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV-infected patients with Hodgkin's lymphoma,“ *AIDS*, pp. 2408 - 2412, 2010.
- [83] A. Makinson, N. Martelli, H. Peyrière, C. Turriere, V. Le Moing und J. Reynes, „Profound neutropenia resulting from interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in a patient with HIV-associated Hodgkin's disease,“ *European Journal of Haematology*, pp. 358 - 360, 2007.
- [84] R. Kotb, I. Vincent, A. Dulioust, D. Peretti, A.-M. Taburet, J.-F. Delfraissy und C. Goujard, „Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castelmans's disease,“ *European Journal of Haematology*, pp. 269 - 271, 2006.

Darstellung der Eigenleistung

Meine Aufgabe bei der Durchführung der Studie bestand zunächst darin; sämtliche studienrelevante Daten und Informationen aus den einzelnen Studienzentren einzuholen. Für die noch nach altem AMG durchgeführte klinische Studie, die initial mit einer Fallzahl von lediglich 60 Patienten geplant war, stand kein professionelles Studienteam zur Verfügung. Die eingeholten Daten habe ich kritisch bewertet, auf Plausibilität und Vollständigkeit geprüft und eigenständig in einer von mir erstellten Excel-Datenbank erfasst. Die Prüfung auf Plausibilität erfolgte in enger Abstimmung mit Herrn Prof. Hentrich. Die Daten wurden von mir insbesondere unter dem Aspekt analysiert, dass jeder Studienpatient die im Studienprotokoll vorgesehene stadien- und risikoadaptierte Therapie erhielt. Gegebenenfalls erforderliche Anpassungen der Therapie habe ich nach Rücksprache mit Herrn Prof. Hentrich als Empfehlung an das jeweilige Studienzentrum weitergegeben. Für fehlende oder unvollständige Daten habe ich sog. Queries vorbereitet und verschickt.

Nachdem 108 Patienten in die Studie eingeschlossen und eine mediane Nachbeobachtungszeit von 6,2 Monaten erreicht waren, habe ich eigenständig die Variablen bestimmt, die in der statischen Auswertung bezüglich ihrer Signifikanz in Bezug auf Toxizitäten, Remissionsraten und Überlebenszeiten geprüft werden sollten. Die endgültige Festlegung der zu vergleichenden Variablen erfolgte nach Absprache mit meinem Doktorvater Prof. Hentrich.

Die Auswahl der spezifischen Tests zur statischen Analyse erfolgte in enger Absprache Frau Dipl. math. V. Jurinovic vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie. Die Vorbereitung der Daten für die Auswertung durch die R-Software erfolgte durch mich, die Auswertung mittels der R-Software übernahm Frau Dipl. math. V. Jurinovic. Die Bewertung und Interpretation der Ergebnisse der statistischen Analyse erfolgte wiederum durch mich. Ferner habe ich die Ergebnisse der statistischen Auswertung in den Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Literatur gestellt und eine Bewertung der im Rahmen der Studie angewandten Stadien adaptierten Therapie der HIV-positiven Hodgkin Patienten abgeleitet. Die daraus resultierende Therapieempfehlung der HIV-positiven Hodgkin Patienten erfolgte nach Absprache mit meinem Doktorvater Herrn Prof. Hentrich.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Stadien-adaptierte Therapie des HIV-assoziierten Hodgkin-Lymphoms.
Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Polling, 20.11.2018

Ort, Datum

Elisabeth Seidel

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich ganz herzlich bei Allen, die mich bei der Entstehung dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Marcus Hentrich für die außergewöhnlich gute Betreuung und Zusammenarbeit. Trotz seiner umfangreichen klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit stand er mir mit seiner großen fachlichen und menschlichen Kompetenz immer mit Rat und Tat zu Seite. Unter seiner Leitung war es eine Freude, diese Arbeit zu erstellen.

Mein Dank gilt auch Frau Vindi Jurinovic (Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Informationsverarbeitung) für ihre hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Analyse der Daten.

Besonders danke ich auch allen Patienten der Studie, die durch Ihre Teilnahme diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meinem Mann und bei meinen Kindern, die viele Entbehrungen erdulden mussten und mich doch immer unterstützt und mir den Rücken gestärkt haben.