

# AIDS-FORSCHUNG

AIFO

Acquired Immune Deficiency Syndrome Research

Monatszeitschrift über Ätiologie, Diagnostik, Klinik, Therapie, Prophylaxe und Epidemiologie von AIDS und verwandten Viruserkrankungen mit Beiträgen für Gesundheitswesen und Rechtspflege

## Herausgeber - Editors

**Professor Dr. Rüdiger Heilmann**  
III. Medizinische Klinik, Klinikum Mannheim, Universität Heidelberg

**Dr. jur. Peter Gauweiler**  
Bayer. Staatsminister a. D.

## Wissenschaftlicher Beirat - Scientific Board

- Priv.-Doz. Dr. Johannes R. Bogner** - Medizinische Poliklinik der Universität München
- Professor Dr. Arsène Burny** - Université Libre, Brüssel
- Professor Dr. Jean-Claude Chermann** - Laboratoire de Recherches Infectieuses sur les Retrovirus et Maladies Associées, Marseille
- Professor Dr. Nathan Clumeck** - Hôpital Saint-Pierre, Brüssel
- Dr. James W. Curran** - Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA
- Professor Dr. Peter H. Duesberg** - Department of Molecular Biology, Stanley Hall, University of California, Berkeley, USA
- Professor Dr. Volker Erfle** - Institut für Molekulare Virologie der GSF Neuherberg
- Professor Dr. Bernhard Fleckenstein** - Virologisches Institut, Universität Erlangen-Nürnberg
- Professor Dr. Robert C. Gallo** - National Institutes of Health, Bethesda, USA
- Professor Dr. Hans-Ulrich Gallwas** - Institut für Rechtsphilosophie und Rechtsinformatik der Universität München
- Professor Dr. Hans R. Gelderblom** - Robert-Koch-Institut, Berlin
- Professor Dr. Frank-Detlef Goebel** - Medizinische Poliklinik der Universität München
- Professor Dr. William A. Haseltine** - Harvard University, Boston, USA
- Professor Dr. Wolf-Rüdiger Heilmann** - Karlsruher Lebensversicherung AG, Karlsruhe

- Professor Dr. Elke Brigitte Helm** - Zentrum der Inneren Medizin, Universität Frankfurt
- Professor Dr. Martin Hirsch** - Massachusetts General Hospital, Boston, USA
- Professor Dr. Dieter Hoelzer** - Zentrum der Inneren Medizin, Universität Frankfurt
- Professor Dr. Dieter Huhn** - Abteilung Innere Medizin und Poliklinik, Freie Universität, Berlin
- Professor Dr. Gerhard Hunsmann** - Deutsches Primatenzentrum, Göttingen
- Professor Dr. Gerhard Krueger** - Pathologisches Institut der Universität Köln
- Dr. Michael Kuhlencordt** - Interne Klinik Dr. Argirov, Berg-Kempfenhausen
- Professor Dr. Reinhard Kurth** - Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Institut, Langen
- Professor Dr. Karin Mölling** - Institut für Medizinische Virologie, Universität Zürich
- Dr. Robert Redfield** - Dept. of Virus Diseases, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, USA
- Professor Dr. Bruno Reichart** - Herzchirurgische Klinik im Klinikum Großhadern der Universität München
- Professor Dr. Niels Sönnichsen** - Klinik für Dermatologie und Allergie, Borkum
- Professor Dr. Boris Vellmirovic** - Institut für Sozialmedizin, Karl-Franzens-Universität, Graz
- Dr. Thomas Zimmermann** - Gesundheitsreferent a. D., München

## Aus dem Inhalt - Containing

Peter Sandor et al.: Aktueller Stand der Therapie HIV-assoziiierter Lymphome

9. Jahrgang · August 1994 · Heft 8

R.S.SCHULZ



## INHALTSÜBERSICHT

Wegweiser .....	393
Hinweise für Autoren .....	394

### Reviews

Pathogenese .....	395
Diagnose .....	396
Klinik .....	396
Prognose .....	397
Therapie .....	398
Übertragung .....	400
Epidemiologie .....	402
Sozialmedizin .....	403
Recht und Verwaltung .....	403

### Aktuelle Immunpathologie und Impfstoffentwicklung

Neues Ziel der AIDS-Impfstoffent- wicklung: Die Krankheit verhindern, wenn schon nicht die Infektion .....	407
Dr. B. Beer	

### Aktuelle Therapie

Aktueller Stand der Therapie HIV- assoziiierter Lymphome .....	409
Dr. P. Sandor et al.	

### Rechtsprechung

Landgericht Bonn, Urteil vom 2. Mai 1994 .....	419
---------------------------------------------------	-----

### Dokumentation

Änderung der Richtlinien des Bundesaus- schusses der Ärzte und Krankenkassen zur Methadon-Substitutionsbehandlung bei i. v. Heroinabhängigen (Anlage 1 Ziffer 2 der NUB-Richtlinien) ..	433
1994 überarbeitete Richtlinien zur Durchführung der CD4+ T- Zell-Bestimmung bei Personen mit HIV-Infektion .....	437
Termine .....	436
Vorschau auf AIDS-FORSCHUNG Nr. 9/94 .....	408

## CONTENTS

Guide .....	393
Instructions to Authors .....	394

### Reviews

Pathogenesis .....	395
Diagnosis .....	396
Clinical Course .....	396
Prognosis .....	397
Therapy .....	398
Transmission .....	400
Epidemiology .....	402
Social Medicine .....	403
Law and Administration .....	403

### Current Immunopathology and Vaccine Development

A New Goal: Preventing Disease, Not Infection .....	407
Dr. B. Beer	

### Current Therapy

State of the Art in the Therapy of HIV-Related Lymphomas .....	409
Dr. P. Sandor et al.	

### Jurisdiction

Superior Court Bonn, Judgement of 2 May 1994 .....	419
-------------------------------------------------------	-----

### Documentation

Change in the Guidelines of the Federal Committee of Physicians and Health Insur- ance Funds on Methadone Substitution Therapy in i. v. Heroin Addicts (Exhibit 1 No. 2 of the NUB Guidelines) ..	433
1994 Revised Guidelines for the Perfor- mance of CD4+ T-Cell Determinations in Persons with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection .....	437
Announcements .....	436
Preview of AIDS-FORSCHUNG No. 9/94 .....	408

## Aktuelle Therapie – Current Therapy

Verantwortlich: Prof. Dr. Frank-Detlef Goebel, Medizinische Poliklinik  
der Universität München, 80336 München.

### Aktueller Stand der Therapie HIV-assoziiertes Lymphome

#### State of the Art in the Therapy of HIV-Related Lymphomas

Peter Sandor, Johannes R. Bogner, Frank-Detlef Goebel

Dr. med. Peter Sandor, Priv.-Doz. Dr. med. Johannes R. Bogner, Prof. Dr. med. Frank-Detlef Goebel: Medizinische Poliklinik der Universität München, Pettenkoflerstraße 8 a, 80336 München.

**Zusammenfassung:** Ein Teil der Lymphome, insbesondere die hochmalignen und die intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphome kommen im Zusammenhang mit der HIV-Infektion gehäuft vor, insgesamt wohl 60mal häufiger als in der Gesamtbevölkerung; der andere Teil, Morbus Hodgkin, niedrigmaligne und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome sind selten bei Patienten mit HIV-Infektion und kommen in dieser Gruppe wahrscheinlich nicht gehäuft vor. Für die Therapieentscheidung ist eine Zuordnung der Patienten in eine der drei Gruppen notwendig: Normalrisiko, Hochrisiko und primärer ZNS-Befall.

Während bei den nicht-HIV-assoziierten Formen die Therapie der konventionellen Therapie entsprechen sollte (insbesondere beim Normalrisikopatienten), sollte bei HIV-assoziierten Entitäten eine gesonderte Strategie verfolgt werden. Beim Normalrisikopatienten sollte eine Polychemotherapie mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) durchgeführt werden, wenn möglich zwei Zyklen über den Zeitpunkt der Remission hinaus. Eine ZNS-Prophylaxe erscheint sinnvoll, ggf. kann eine Nachbestrahlung erfolgen. Die Rolle einer remissionserhaltenden Therapie mit Interferon- $\alpha$  und AZT erscheint vielversprechend. Beim Hochrisikopatienten muß die Therapieindikation streng gestellt werden. Eventuell kann reduziertes CHOP versucht werden. Bei primärem ZNS-Befall kommt eine Strahlentherapie in Frage, wobei auch hier häufig von einer Hochrisikosituation ausgegangen werden muß. Wichtig ist die supportive Therapie. Neben dem Einsatz von Wachstumsfaktoren sollte PCP-Prophylaxe betrieben werden. Nach Abschluß der Chemotherapie erscheint eine anti-retrovirale Therapie sinnvoll.

**Summary:** Part of the lymphomas, the high- and intermediate-grade non-Hodgkin's lymphomas, occur 60 times more often in patients with HIV infection compared to the general population. The other part, Hodgkin's disease, low-grade and T-cell non-Hodgkin's lymphomas, is rare in patients with HIV infection and these lymphomas do not seem to occur more often in this group. In order to determine the therapeutical approach the patients need to be divided into three groups: normal risk, high risk and primary CNS lymphoma. Lymphomas not associated with HIV should be treated with conventional therapy (especially normal risk patients); HIV-associated lymphomas need a special approach. In the normal risk patient CHOP chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine and prednisone) should be performed, if possible up to 2 cycles beyond the point of remission. CNS prophylaxis appears to be useful, sometimes additional radiotherapy may be required. The role of remission-prolonging therapy with AZT and interferon- $\alpha$  seems promising. In the high risk patient, decision to treat must be exercised carefully and conservatively. Reduced CHOP may be a possible treatment. In primary CNS lymphoma radiation therapy may be advisable; one must consider that there is often a high risk situation. Supportive therapy is important. Besides using growth factors, PCP prophylaxis is desirable. After completing chemotherapy anti-retroviral therapy should be considered.

**Schlüsselwörter:** HIV-Infektion – Lymphom – AIDS – Therapie – Chemotherapie.

**Key words:** HIV infection – lymphoma – AIDS – therapy – chemotherapy.

#### Einleitung

Maligne Lymphome gehören zu den AIDS-definierenden Neoplasien. Unter der Vielzahl ver-

schiedener histologischer Entitäten lassen sich jedoch einzelne beschreiben, die im Zusammenhang mit der HIV-Infektion deutlich häufiger vorkommen als in einer Allgemeinpopulation; oft wird dann von HIV-assoziierten oder AIDS-assoziierten malignen Lymphomen gesprochen, in der Vorstellung, daß eine beeinträchtigte Funktion des Immunsystems mit einer erhöhten Inzidenz dieser Erkrankungen einhergeht. Eine direkte Beteiligung des HIV an der Tumorgenese wurde jedoch bisher nur einmal bei T-Zell-Lymphom beschrieben (1).

Allgemein gelten die hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome als HIV-assoziiert. Dies gilt insbesondere für das lymphoblastische Lymphom vom Burkitt-Typ (im angelsächsischen Sprachraum oft auch „small non-cleaved cell type lymphoma“ genannt) sowie für das immunoblastische Lymphom; diese Entitäten werden von den Centers for Disease Control statistisch erfaßt. Ferner gibt es jedoch viele Hinweise, daß auch das zentroblastische Lymphom eine überzufällig häufige Erkrankung im Gefolge der HIV-Infektion ist. Eine weitere Untergruppe ist die der nicht weiter differenzierbaren hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome; sie werden deutlich häufiger im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion beschrieben. Bei diesen Lymphomen handelt es sich fast ausschließlich um B-Zell-Neoplasien; einzelne T-Zell-Lymphome wurden ebenfalls beschrieben, sie scheinen jedoch nicht gehäuft im Zusammenhang mit der HIV-Infektion vorzukommen (1, 2).

Der Morbus Hodgkin und die niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome kommen nach Meinung der meisten Autoren nicht gehäuft im Rahmen der HIV-Erkrankung vor (3, 4). Da diese Entitäten jedoch insgesamt recht selten vorkommen, kann eine Assoziation dieser Erkrankungen mit dem HIV gegenwärtig nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden; insbesondere bezüglich des Morbus Hodgkin berichten einige Autoren von einer überzufälligen Häufung (5).

Eine Sonderstellung nehmen die Lymphome mittlerer Malignität ein (eine Subgruppe, die in der Kieler Nomenklatur nicht sicher einer Entität zuzuordnen ist). Analog zur konventionellen Lymphomtherapie betrachten und behandeln viele Autoren diese Lymphome wie die hochmaligne Gruppe und sind auch der Auffassung, daß Lymphome mittlerer Malignität HIV-assoziiert sind (6, 7, 8, 9).

Von besonderer Bedeutung im Zusammenhang mit der HIV-Assoziation ist auch die Primärlokalisation des Lymphombefalls, und hier insbesondere das primäre ZNS-Lymphom, welches unabhängig von der weiteren histologischen Differenzierung (die weit überwiegende Mehrzahl der Fälle sind hochmaligne) im Zusammenhang mit der fortgeschrittenen HIV-Infektion gehäuft vor-

kommt. Bei den systemischen Lymphomen ist extranodaler Befall sehr häufig (10, 11); deshalb sollte spätestens bei einem Lymphom mit ungewöhnlichem Befallmuster auch eine HIV-Serologie im Rahmen der Staging-Untersuchung durchgeführt werden.

Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung des aktuellen Standes der Lymphomtherapie im Rahmen der erworbenen Immunschwächeerkrankung unter besonderer Berücksichtigung HIV-assoziiierter Entitäten.

### Epidemiologie und Prognosefaktoren

Maligne Lymphome sind bei etwa 3% aller Patienten die erste AIDS-definierende Erkrankung (12). Insgesamt erleiden 5-10% der AIDS-Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung ein malignes Lymphom, nach einigen Autoren auch deutlich mehr (bis über 30%, 13). Einzelne Entitäten kommen deutlich gehäuft vor: das primäre ZNS-Lymphom, welches altersunabhängig auftritt, vieltausendfach, das Burkitt-Lymphom, welches einen Erkrankungsgipfel im zweiten Lebensjahrzehnt hat, über 1000fach und das immunoblastische Lymphom, welches mit dem Alter an Häufigkeit zunimmt, etwa 60fach (14). Angaben zu anderen Entitäten sind nur spärlich und an kleinen Kollektiven gemacht worden, insgesamt ist jedoch von einer etwa 60fachen Häufung im Zusammenhang mit der HIV-Infektion auszugehen. Diese Zahl stimmt gut mit Angaben über immun-supprimierte Patienten überein (nach Transplantationen); auffällig ist jedoch, daß das Burkitt-Lymphom nur im Zusammenhang mit der HIV-Infektion gehäuft vorkommt. Dies hat wahrscheinlich mit der häufigen EBV-Assoziation der HIV-assoziierten Lymphome zu tun; bei systemischem Befall bis zu 70% (15, 16, 17), bei primärem ZNS-Befall bis 100% (18, 19).

Zum Zeitpunkt der Diagnose befinden sich viele Patienten in einer weit fortgeschrittenen Erkrankungsphase; dies muß bei allen therapeutischen Überlegungen eine zentrale Rolle spielen. In Multivarianzanalysen konnten folgende Prognosefaktoren herausgearbeitet werden: Allgemeinzustand (WHO performance status 0 und 1 günstiger als 2 oder höher, bzw. Karnofsky-Index  $\geq 70\%$  günstiger als  $< 70\%$ ), CD4-Zellzahl ( $> 50$  Helferzellen/ $\mu\text{l}$  günstiger als  $< 50/\mu\text{l}$ ; bei manchen Autoren ist die Grenze 100 Helferzellen/ $\mu\text{l}$ ), vorbestehendes Vollbild-AIDS, primärer ZNS-Befall, Knochenmarksbefall sowie Ansprechen auf die erste Chemotherapie (3).

Noch mehr als in der konventionellen Lymphomtherapie ist der Allgemeinzustand des Patienten mit HIV-Infektion bei Beginn der Lymphomtherapie entscheidend für die Gesamtprognose. Bei Vorliegen dieses Risikofaktors allein sollte von einer Hochrisikosituation ausgegangen werden.

Die CD4-Zellzahl als wichtigster Surrogatmarker zur Abschätzung des durch das HIV verursachten Immundefektes hat als Prognosefaktor ebenfalls große Bedeutung. Eine niedrige Helferzellzahl und/oder vorbestehendes Vollbild-AIDS (insbesondere durch vorangegangene opportunistische Infektionen) definieren eine Hochrisikosituation.

Der primäre ZNS-Befall kommt praktisch ausschließlich bei weit fortgeschrittenem Immundefekt vor. Levine et al. (3) berichten eine mittlere CD4-Zellzahl von  $30/\mu\text{l}$  bei Patienten mit primärem ZNS-Lymphom im Vergleich zu  $189/\mu\text{l}$  bei Patienten mit systemischen Lymphomen; in der ersten Gruppe bestand bei 73% der Patienten vor Lymphomdiagnose das Vollbild-AIDS, verglichen mit 37% in der zweiten (beide Unterschiede waren hochsignifikant). Die mittlere Überlebenszeit unterschied sich mit 2,5 Monaten bzw. sechs Monaten ebenfalls signifikant, jeweils bei Therapie mit kurativem Ansatz. Möglicherweise ist der Unterschied bereits im Immunstatus der zwei Gruppen zu suchen, aus jetziger Sicht erscheint das primäre ZNS-Lymphom als selbständiger negativer Prognosefaktor nicht ausreichend gesichert. Eine histologische Diagnose des primären ZNS-Lymphoms durch stereotaktische Biopsie hat keine Wirkung auf die Überlebenserwartung (20).

In einigen Arbeiten wird der Knochenmarksbefall als prognostischer Faktor angegeben. Die vorhandenen Daten reichen hier nicht aus, um den Patienten bei Knochenmarksbefall (als alleinigem Kriterium) der Hochrisikogruppe zuzuordnen zu können. Zu einem weiteren wichtigen prognostischen Faktor in der konventionellen Lymphomtherapie, der LDH-Erhöhung, finden sich für die Patienten mit HIV-Infektion keine ausreichenden Angaben, um über die prognostische Wertigkeit befinden zu können. Ebenso scheint das Erkrankungsstadium nach der Ann-Arbor-Klassifikation auf das Überleben keine wesentliche Bedeutung zu haben, sieht man vom (seltenen) Stadium Ia ab, das eine günstigere Prognose hat.

Das Ansprechen auf die Primärtherapie ist ein guter Prognosefaktor für das Ansprechen auf eine Sekundärtherapie. Dieser Prognosefaktor hat in der Population der Patienten mit HIV-assoziiertem Lymphom jedoch im Vergleich zur Gruppe der nicht-HIV-assoziierten Lymphome weniger Bedeutung, da insgesamt nur selten Spätrezidive zu beobachten sind; Frührezidive sollten ohnehin einer anderen Therapie zugeführt werden.

In der Zukunft könnte sich auch die Art der antiretroviralen Therapie als prognostischer Faktor für die Entwicklung (nicht den Therapieerfolg) eines HIV-assoziierten Lymphomes herausstellen. Unterschiede zwischen einer mit AZT behandelten Gruppe und einer mit ddI behandelten waren zwar nicht signifikant, die erste Gruppe hatte jedoch tendenziell ein höheres Risiko, bis 36 Monate

nach Therapiebeginn ein Lymphom zu entwickeln (29,2% bzw. 9,5% bei  $n = 55$  bzw.  $n = 61$ ) (12).

Die Risikogruppe bezüglich der HIV-Infektion scheint ebenfalls eine gewisse Rolle als prognostischer Faktor für die Entwicklung eines Lymphoms zu spielen (14, 15, 21). Im Vergleich zur Gruppe der über Transfusion infizierten haben die Gruppen der Homosexuellen, der perinatal infizierten Kinder und ein Teil der Heterosexuellen kein verändertes Risiko. Andere Heterosexuelle und IVDUs sollen ein niedrigeres Risiko haben, Hämophile ein erhöhtes; diese Daten bedürfen jedoch noch weiterer Bestätigung. Männer scheinen insgesamt ein höheres Risiko zu haben als Frauen, Weiße ein höheres als Nicht-Weiße.

Zusammenfassend sollten die Patienten hinsichtlich der Prognose des Lymphoms in drei Gruppen aufgeteilt werden: zum einen Patienten mit normalem Risiko (guter Allgemeinzustand, Helferzellen  $> 50/\mu\text{l}$  und nicht vorbestehendes Vollbild-AIDS), zum zweiten Hochrisiko-Patienten (schlechter Allgemeinzustand, Helferzellen  $< 50/\mu\text{l}$  oder vorbestehendes Vollbild-AIDS) und zum dritten Patienten mit primärem ZNS-Lymphom (die wohl ausnahmslos Hochrisikopatienten sind). In Zukunft könnte diese Einteilung durch die Definition weiterer Risikofaktoren Änderungen oder Verfeinerungen erfahren.

## Therapiestrategie

### Nicht-HIV-assoziierte Lymphome

Bei den nicht-HIV-assoziierten Lymphomen soll prinzipiell die in der Therapie konventioneller Lymphome übliche Behandlung durchgeführt werden (4), falls der Patient der Normalrisikogruppe angehört. Bei Hochrisikopatienten ist eine Einzelfallentscheidung mit genauer Nutzen-Risiko-Abwägung unabdingbar, wobei der Lebensqualität als Entscheidungskriterium eine besondere Bedeutung zukommt. Im Zweifelsfall sollte man in der Stellung der Therapieindikation eher zurückhaltend sein, zumal das Lymphom nicht selten quoad vitam nicht limitierend ist.

Beim Morbus Hodgkin kann eine stadienadaptierte Therapiestrategie verfolgt werden: Extended-field-Bestrahlung im Stadium Ia und evtl. IIa, zwei Doppelzyklen COPP-ABVD (Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison bzw. Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) mit fakultativer Involved-field-Nachbestrahlung in den Stadien Ib, IIb, IIIa und evtl. IIa sowie vier Doppelzyklen COPP-ABVD in den Stadien IIIb und IV mit fakultativer Involved-field-Nachbestrahlung bei bulky disease. Damit werden ähnliche Remissionszahlen wie in der konventionellen Hodgkin-Therapie erreicht, die Remissionszeiten sind allerdings oft kürzer (5, 9). Aus diesem Grund soll immer im Einzelfall entschieden werden, ob eine Therapie mit kurativem

## Therapie HIV-assoziiertes Lymphome

Ansatz für den Patienten auch wirklich einen Benefit darstellt.

Bei niedrigmalignen Lymphomen soll prinzipiell so spät wie möglich therapiert werden, meistens erst, wenn das Lymphom durch Verdrängung lokal oder z. B. im Knochenmark zu Begleiterscheinungen führt. Es bietet sich eine Bestrahlung des betroffenen Areals an; falls eine systemische Therapie notwendig wird, können folgende Chemotherapien eingesetzt werden: Knospe (Chlorambucil, Prednison), NoSte (Mitoxantron, Prednison) und eventuell COP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison). Alternativ wäre auch die Kombination Bleomycin, Vincristin möglich, welche den Vorteil einer geringen Myelotoxizität besitzt; dazu sind in der Gruppe der Patienten mit HIV-Infektion und niedrigmalignem Lymphom bisher jedoch keine Erfahrungen berichtet worden.

### HIV-assoziierte Lymphome

Zur Therapieentscheidung ist es zunächst wichtig, den Patienten einer der drei Gruppen Normalrisiko, Hochrisiko oder primärer ZNS-Befall zuzuordnen. Bisherige Ergebnisse zeigen, daß lediglich die Normalrisikopatienten in Vollremission einen Überlebensvorteil haben (3); die Hochrisikopatienten und die Patienten mit primärem ZNS-Befall haben bei Erreichen einer Vollremission lediglich einen minimalen, statistisch nicht signifikanten Überlebensvorteil. Während in der Normalrisikogruppe deswegen eine Remission-induzierende Therapie anzustreben ist, wird man in den anderen beiden Gruppen in einer Einzelfallentscheidung das Nutzen-Risiko-Verhältnis abwägen müssen und sich auf palliative Maßnahmen beschränken; hier ist die Lebensqualität des Patienten der Parameter, der bei der Therapieentscheidung an erster Stelle stehen muß.

#### Normalrisikogruppe

In dieser Gruppe, Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index  $\geq 70\%$ ) mit mehr als 50 Helferzellen/ $\mu\text{l}$  und ohne vorbestehendem Vollbild-AIDS, zeigt sich in vielen Studien (3, 6, 7, 8, 22, 23) ein Überlebensvorteil bei Erreichen einer Vollremission (CR). Die Überlebenszeit soll im Mittel in Vollremission 15 Monate übersteigen, während sie bei anderem Therapieausgang selten sechs Monate erreicht.

Therapieziel ist deshalb in dieser Gruppe das Erreichen der Vollremission. Mit verschiedenen Chemotherapieprotokollen aller Generationen (CHOP, COPBLAM, MACOP-B, M-BACOD, ACVB/LNH84) werden Remissionsraten berichtet, wie sie auch in der konventionellen Lymphomtherapie üblich sind, zwischen 50% und 80%. Wegen der nicht geringen Gefahr, eine opportunistische Infektion während der Chemotherapie zu erleiden, wurde eine niedrig dosierte

Chemotherapie (M-BACOD, Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin und Dexamethason) eingesetzt; damit ließ sich eine CR-Rate von 46% erreichen und eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 15 Monaten in Vollremission. Die Zahl der opportunistischen Infektionen betrug immerhin 21% (8), bei höher dosierten Therapien sind genaue Angaben diesbezüglich nicht zu finden. Ein Benefit durch die niedrig dosierte Therapie wird sich nur in einem randomisierten Vergleich demonstrieren lassen, zumal deren Ergebnisse in der Literatur umstritten sind (24).

In der konventionellen Lymphomtherapie schneiden Chemotherapieprotokolle der dritten Generation nicht besser als die Erstgenerationskombination CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) ab (25). Vielmehr zeigen sich unter CHOP tendenziell weniger toxische Zwischenfälle als in den anderen Gruppen. Nach unserer Meinung ist CHOP in der Therapie des HIV-assoziierten Lymphoms beim Normalrisikopatienten die Therapie der ersten Wahl; nach Möglichkeit sollte damit bis zur Remission und zusätzlich mit zwei weiteren Zyklen therapiert werden. Auf der einen Seite ist CHOP wohl weniger toxisch als neuere Polychemotherapieprotokolle, auf der anderen Seite ist in dieser Patientengruppe nicht von Langzeitüberlebenden auszugehen; d.h. sollte die Weiterbeobachtung der von Fischer et al. berichteten Patienten jenseits des dritten Jahres nach Therapie Unterschiede in den einzelnen Gruppen zeigen, hat dies für die hier beschriebene Gruppe keine therapeutische Konsequenz. Ein weiterer Vorteil der CHOP-Chemotherapie ist die einfache Durchführbarkeit. Auch die Untergruppe der lymphoblastischen Lymphome, die in der konventionellen Lymphomtherapie üblicherweise mit intensiveren ALL-Protokollen behandelt wird, ist bei Patienten mit HIV-Infektion gut mit Standard-Chemotherapie-Protokollen (also auch mit CHOP) therapierbar, die Ergebnisse unterscheiden sich nicht von denen anderer histologischer Entitäten.

Im Anschluß an die Chemotherapie kann eine Strahlentherapie (involved field) sinnvoll sein, insbesondere wenn es sich um ein „bulky disease“ gehandelt hatte, oder wenn eine Teilremission erreicht wurde. Sollten unter der Chemotherapie Komplikationen aufgetreten sein, die eine Fortführung bis zum Erreichen der Remission nicht möglich erscheinen lassen, ist eine Strahlentherapie (u. U. auch extended field) in Betracht zu ziehen. Insgesamt gibt es zur Strahlentherapie HIV-assoziiertes Lymphome bisher keine randomisierten Vergleiche, die einen Vorteil der Strahlentherapie gegenüber der Polychemotherapie belegen.

Eine besondere Bedeutung kommt bei den Patienten mit HIV-assoziiertem Lymphom dem ZNS-

Befall zu. Das lymphoblastische Lymphom neigt häufig zum ZNS-Rezidiv (auch ohne HIV-Assoziation), im Rahmen der HIV-Infektion scheinen jedoch auch die anderen Entitäten (insbesondere immunoblastische und nicht weiter klassifizierbare Lymphome) häufiger das ZNS zu befallen. Das ZNS-Lymphom (primär oder sekundär) ist mit einer kurzen Überlebenszeit von wenigen Monaten vergesellschaftet. Aus diesem Grund empfehlen einige Autoren eine ZNS-Prophylaxe (8) mit Zytostatika (Methotrexat oder Cytosin-Arabinosid) und/oder Strahlentherapie (ZNS und Neuro-Achse). Statistisch signifikante Ergebnisse liegen hierzu nicht vor, immer wieder werden jedoch bei ausgebliebener Prophylaxe ZNS-Rezidive beobachtet; unter Prophylaxe sind bisher keine ZNS-Rezidive beschrieben. Sollte bei vorhandenem systemischem Befall gleichzeitig auch ein ZNS-Befall zu verzeichnen sein, empfiehlt sich zur intravenösen Chemotherapie eine intrathekale Therapie mit Methotrexat, Cytosin-Arabinosid und Dexamethason sowie eventuell anschließende Bestrahlung; diese Befallskombination erscheint jedoch beim Normalrisikopatienten unwahrscheinlich.

Ein weiterer Bestandteil der Therapie sind remissionserhaltende Maßnahmen. In der konventionellen Therapie niedrig- und intermediär maligner Lymphome gibt es Berichte über eine signifikante Remissionsverbesserung durch Interferon- $\alpha$ . In der Therapie HIV-assoziiierter Lymphome ist der Stellenwert des Interferons noch nicht sicher etabliert, theoretische Überlegungen legen jedoch dessen Einsatz nahe. So sind neben Anti-Lymphom-Wirkung auch anti-retrovirale Wirkungen des Interferon- $\alpha$  beschrieben; außerdem gibt es erste Ergebnisse in der Therapie des Kaposi-Sarkoms bzw. der HIV-Infektion an sich, die eine positive Wirkung des Interferons erwarten lassen. Weitere Studien zur Verifizierung dieser Überlegungen erscheinen sinnvoll.

Eine Anti-Lymphomwirkung wurde auch vom AZT berichtet (26). Ein Patient mit pulmonalem Lymphom ist durch alleinige AZT-Therapie in eine anhaltende partielle Remission gegangen. Möglicherweise spielt AZT in der Erhaltungstherapie eine bisher unterschätzte Rolle; um diese herauszuarbeiten, sind ebenfalls weitere Studien erforderlich.

Ein weiterer erfolgversprechender Ansatz ist die Kombination Interleukin-2/AZT nach Polychemotherapie. Mazza et al. (27) berichten über zwei Vollremissionen und eine Teilremission bei drei Normalrisikopatienten, die nach Chemotherapie progredient (zwei Patienten) bzw. in Teilremission (ein Patient) waren. Auch die Hochrisikopatienten profitieren von der Therapie durch Teilremissionen oder Krankheitsstillstand; hier gab es bei acht Patienten zwei Progressionen unter Therapie. Wichtige Nebenwirkungen der Therapie waren Fieber und Muskelschmerzen. Die Rolle die-

ser Kombination wird in der Erhaltungstherapie nach Durchführung weiterer Studien möglicherweise zunehmen.

Zusammenfassend ist nach unserer Meinung beim Normalrisikopatienten eine remissionsinduzierende Chemotherapie mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) indiziert. Es sollen nach Erreichen der Remission weitere zwei Zyklen gegeben werden. Alternativ kann eine Nachbestrahlung erfolgen, insbesondere, wenn im Verlauf der Chemotherapie Komplikationen aufgetreten sind, die einer Fortführung der Therapie widersprechen. Eine ZNS-Prophylaxe, z.B. mit intrathekalem Methotrexat, sollte durchgeführt werden. Die Bedeutung einer remissionserhaltenden Therapie mit AZT und Interferon- $\alpha$  erscheint vielversprechend, muß jedoch noch weiter untersucht werden.

Eine Sonderstellung nimmt das HIV-assoziierte Lymphom im Stadium Ia ein. Hier ist von einer Remissionsrate von 100% auszugehen; sie kann sowohl durch Chemotherapie als auch durch Extended-field-Bestrahlung erreicht werden, bei der kürzeren Dauer und besseren Verträglichkeit ist hier wohl der Strahlentherapie der Vorzug zu geben.

Da es im Zusammenhang mit der Therapie des Lymphoms beim Normalrisikopatienten insgesamt noch eine Reihe von offenen Fragen gibt, sollte angestrebt werden, so viele Patienten wie möglich im Rahmen von kontrollierten Studien zu behandeln.

#### Hochrisikogruppe

Wie bereits dargelegt, ist bei Patienten in der Hochrisikogruppe (schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 70%), weniger als 50 Helferzellen/ $\mu$ l oder vorbestehendes Vollbild-AIDS) von einer anderen Ausgangsposition auszugehen: für Patienten, die eine Vollremission erreichen, besteht gegenüber den anderen Patienten kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil. Diese Patienten sind zum Zeitpunkt der Lymphomdiagnose oft multimorbide, und die zusätzliche Einschränkung der Lebenserwartung durch das Lymphom ist oft nur geringfügig.

Daher fällt der Lebensqualität des Patienten bei der Therapieentscheidung eine noch bedeutendere Rolle zu als beim Normalrisikopatienten. So lange keine weitere prognostische Unterteilung der Hochrisikogruppe gelingt, muß die Therapieentscheidung in jedem einzelnen Fall genau abgewogen werden, im Zweifelsfalle sollte man sich wohl eher zu einer zurückhaltenden Position durchringen.

Insgesamt findet sich kein Benefit für Patienten, die mit Vincristin und Prednison behandelt wurden. Auch reduzierte Polychemotherapie

## Therapie HIV-assoziiertes Lymphome

(CHVP-Vincristin-Bleo, 24) zeigt ebenso wie voll dosierte Polychemotherapie-Schemata keinerlei Überlebensvorteil für die Gesamtgruppe.

Nach unserer Meinung sollte in besonderen Situationen, insbesondere wenn der Patient in akzeptablem Allgemeinzustand ist und zur Therapie motiviert erscheint, ein Versuch mit niedrig dosiertem CHOP (Cyclophosphamid und Doxorubicin auf 50% reduziert) gemacht werden, zunächst über zwei Zyklen; bei guter Palliation kann die Therapie nach sorgfältiger Überlegung eventuell fortgesetzt werden. Der Einsatz nicht myelotoxischer Zytostatika (Vincristin und Bleomycin) führt oft nicht zur gewünschten Tumorreduktion. Die Durchführung kontrollierter Studien erscheint in dieser heterogenen und oft schwerkranken Patientengruppe sehr schwierig, auch wenn sie durchaus erwünscht wäre.

### Primärer ZNS-Befall

Mit etwa 15% aller HIV-assoziierten Lymphome ist das primäre ZNS-Lymphom eine der häufigeren Komplikationen im weit fortgeschrittenen Stadium der HIV-Erkrankung. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit ZNS-Lymphom gehört der oben beschriebenen Hochrisikogruppe an, daher gelten alle im letzten Kapitel angestellten Überlegungen sinngemäß.

Die meisten Autoren geben als mögliche Behandlung die Strahlentherapie an (10, 20, 28), berichten jedoch durchschnittliche Überlebenszeiten unter sechs Monaten. Ergebnisse alleiniger intrathekaler Chemotherapie oder kombinierter Therapie (Chemo und Bestrahlung) im Vergleich zur Strahlentherapie sind nicht berichtet worden. In einer Studie wird bei nicht-HIV-assoziiertem Lymphom die alleinige Strahlentherapie mit kombinierter Strahlen- und Chemotherapie nicht randomisiert verglichen (29); dabei berichten die Autoren über tendenzielle Vorteile der Kombinationstherapie. Ebenfalls bei nicht-HIV-assoziiertem Lymphom wird über Ergebnisse hyperfraktionierter Bestrahlung berichtet, die jedoch nicht besser sind als die der konventionellen Strahlentherapie (30).

Mit der Einschränkung, daß es sich hierbei meistens um Hochrisikopatienten handelt, kann nach unserer Meinung nach genauer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eventuell eine Strahlentherapie erwogen werden, falls durch eine Palliation eine Verbesserung der Lebensqualität zu erwarten ist (z. B. durch raschen Rückgang bedeutender neurologischer Veränderungen). Alleinige intrathekale Chemotherapie (z. B. mit Methotrexat, Cytosin-Arabinosid und Dexamethason) oder Kombinationstherapie (Chemo und Bestrahlung) können in Einzelfällen, insbesondere wenn es sich nicht um Hochrisikopatienten handeln sollte, durchaus in Erwägung gezogen werden. Insgesamt sollte die Therapieindikation jedoch streng gestellt werden.

### Supportive Therapie

Von besonderer Wichtigkeit im Rahmen der HIV-assoziierten Lymphomkrankung ist die supportive Therapie des Patienten. Durch den Einsatz der Chemotherapie (und z. T. auch der Strahlentherapie) wird die Panzytopenie, eine häufige Komplikation der fortgeschrittenen HIV-Erkrankung, verstärkt. Die dabei induzierte Granulozytopenie führt oft zu einer zusätzlichen Infektionsgefährdung mit opportunistischen und nicht opportunistischen Keimen (8, 10, 24).

In dieser klinischen Situation bietet sich der Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren an (31), wobei aus unserer Sicht dem G-CSF der Vorzug vor GM-CSF zu geben ist, weil GM-CSF, neben einer höheren Nebenwirkungsrate, durch die Stimulation der monozytären Reihe auch zur Virusvermehrung führen kann. Weitere Wachstumsfaktoren (z. B. Interleukin-3 oder stem cell growth factor) haben in der Therapie HIV-assoziiertes Lymphome derzeit keine klinische Bedeutung.

Zur Prophylaxe opportunistischer Infektionen empfehlen viele Autoren (8, 32) vor Beginn der Chemotherapie eine Pcp-Prophylaxe. Wegen teilweiser prophylaktischer Wirkung gegen weitere opportunistische Keime ziehen wir eine Cotrimoxazol-Prophylaxe vor, wenn diese durchführbar ist. Alternativ können auch Pentamidin-Inhalationen oder eventuell Dapson verabreicht werden. Da weitere prophylaktische Maßnahmen (z. B. Toxoplasmose-Prophylaxe) keinen sicheren Benefit bringen, empfehlen wir sie unseren Patienten derzeit nicht; daher sind sie auch in der Therapie des Lymphoms beim Patienten mit HIV-Infektion aus unserer Sicht entbehrlich.

Während der Chemotherapie verzichten die meisten Autoren aufgrund der durch die Zytostatika verursachten Blutbildveränderungen auf eine anti-retrovirale Therapie. Im Anschluß an die Chemotherapie wird der Einsatz dieser Medikamente jedoch empfohlen. Die meiste Erfahrung besteht hierbei mit AZT, welches einzelnen Berichten zu Folge einen Anti-Lymphomeffekt besitzen kann (26). Möglicherweise kommt AZT, eventuell in Kombination mit Interferon- $\alpha$ , in Zukunft mehr Bedeutung in der Erhaltungstherapie nach Zytostase zu.

### Literatur

1. Herndier, B. G., Shiramizu, B. T., Jewett, N. E. et al.: Acquired immunodeficiency syndrome-associated T-cell lymphoma: Evidence for human immunodeficiency virus type 1-associated T-cell transformation. *Blood* 79, 1768-1774 (1992).
2. Gonzales-Clemente, J. M., Ribera, J. M., Campo, E. et al.: Ki-1 + anaplastic large-cell lymphoma of T-cell origin in an HIV-infected patient. *AIDS* 5, 751-755 (1991).
3. Levine, A. M., Sullivan-Halley, J., Pike, M. C. et al.: Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive for survival. *Cancer* 68, 2466-2472 (1991).
4. Mitrou, P. S., Serke, M., Pohl, C. et al.: Mit der HIV-Infektion assoziierte maligne Lymphome. *Dtsch Med Wochenschr* 116, 1217-1223 (1991).



5. Novati, S., Malfitano, A., Sacchi, P. et al.: HIV-related Hodgkin's disease. Report of nine cases. *Haematologica* 78, 34-37 (1993).
6. Schneider, A. M., Straus, D. J., Schluger, A. E. et al.: Treatment results with an aggressive chemotherapeutic regimen (MACOP-B) for intermediate- and some high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 8, 94-102 (1990).
7. Gisselbrecht, C., Oksenhendler, E., Tirelli, U. et al.: Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. French-Italian cooperative group. *Am J Med* 95, 188-196 (1993).
8. Levine, A. M., Wernz, J. C., Kaplan, L.: Low-dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma. A prospective multi-institutional trial. *JAMA* 266, 84-88 (1991).
9. Scheidegger, C., Popescu, M., Heinrich, B. et al.: HIV-assoziierte Lymphome. *Dtsch Med Wochenschr* 116, 1129-1135 (1991).
10. Irwin, D., Kaplan, L.: Clinical aspects of HIV-related lymphoma. *Curr Opin Oncol* 5, 852-860 (1993).
11. Lifermann, F., Lacoste, D., Merlio, J. P. et al.: Lymphomes malins non hodgkiniens et virus de l'immunodéficience humaine. A propos de 34 observations: *Ann Med Interne* 145, 309-314 (1992).
12. (CDC): Opportunistic non-Hodgkin's lymphoma among severely immunocompromised HIV-infected patients surviving for prolonged periods on antiretroviral therapy - United States. *MMWR* 40, 597-600 (1991).
13. Pluda, J. M., Venzon, D. J., Tbsato, G. et al.: Parameters affecting the development of non-Hodgkin's lymphoma in patients with severe human immunodeficiency virus infection receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 11, 1099-1107 (1993).
14. Beral, V., Peterman, T., Berkelman, R., Jaffe, H.: AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 337, 805-809 (1991).
15. Guarner, J., DelRio, C., Carr, D. et al.: Non-Hodgkin's lymphomas in patients with human immunodeficiency virus infection. Presence of Epstein-Barr virus by in situ hybridisation, clinical presentation and follow up. *Cancer* 68, 2640-2645 (1991).
16. Hamilton-Dutrois, S. J., Pallensen, G., Franzmann, B. et al.: AIDS-related lymphoma. Histopathology, immunophenotype, and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by in situ nucleic acid hybridisation. *Am J Pathol* 138, 149-163 (1991).
17. Carbone, A., Tirelli, U., Ghoghini, A. et al.: Human immunodeficiency virus-associated systemic lymphomas may be subdivided into two main groups according to Epstein-Barr viral latent gene expression. *J Clin Oncol* 11, 1674-1681 (1993).
18. Cinque, P., Brytting, M., Vago, L. et al.: Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from Patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 342, 398-401 (1993).
19. Morgello, S.: Epstein-Barr and human immunodeficiency viruses in acquired immunodeficiency syndrome related primary central nervous system lymphoma. *Am J Pathol* 141, 441-450 (1992).
20. Chappel, E. T., Guthrie, B. L., Orenstein, J.: The role of stereotactic biopsy in the management of HIV-related focal brain lesions. *Neurosurgery* 30, 825-829 (1992).
21. Ragni, M. V., Belle, S. H., Jaffe, R. A. et al.: Acquired immune deficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma and other malignancies in patients with hemophilia. *Blood* 81, 1889-1897 (1993).
22. Bermudez, M. A., Grant, K. M., Rodvien, R. et al.: Non-Hodgkin's lymphoma in a population with or at risk for acquired immunodeficiency syndrome: indications for intensive chemotherapy. *Am J Med* 266, 71-76 (1989).
23. Taillan, B., Garnier, G., Ferrari, E. et al.: MACOP-B chemotherapy for the treatment of high-grade lymphomas in patients with HIV-1 infection. *Acta Haematol* 89, 10-12 (1993).
24. Tirelli, U., Errante, D., Oksenknecht, E. et al.: Prospective study with low-dose chemotherapy and zidovudine in 37 patients with poor-prognosis AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. French-Italian Cooperative Study Group. *Ann Oncol* 3, 843-847 (1992).
25. Fischer, R. I., Gaynor, E. R., Dahlberg, S. et al.: Comparison of a standard chemotherapy regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328, 1002-1006 (1993).
26. Baselga, J., Krown, S. E., Telzak, E. E. et al.: Acquired immune deficiency syndrome-related pulmonary non-Hodgkin lymphoma regressing after zidovudine therapy. *Cancer* 71, 2332-2334 (1993).
27. Mazza, P., Bocchia, M., Tumietto, F. et al.: Recombinant interleukin 2 (rIL-2) in acquired immune deficiency syndrome (AIDS): preliminary report in patients with lymphoma associated with HIV infection. *Eur J Haematol* 49, 1-6 (1992).
28. Monjour, A., Poisson, M., Kujas, M. et al.: Lymphomas malins non Hodgkiniens primitifs du système nerveux central. *Rev Neurol* 148, 589-600 (1992).
29. DeAngelis, L. M., Yahalom, J., Thaler, H. T. et al.: Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 10, 635-643 (1992).
30. Davey, P., Catton, C., Ngan, B. et al.: Phase I study of hyperfractionated whole brain irradiation in the treatment of primary cerebral lymphoma. *Clin Oncol* 5, 159-164 (1993).
31. Miles, S. A.: The Use of hematopoietic growth factors in HIV infection and AIDS-related malignancies. *Cancer Invest* 9, 229-238 (1991).
32. Sawka, C. A., Sheperd, F. A., Brandwein, J. et al.: Treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma with a twelve week chemotherapy program. *Leuk Lymphoma* 8, 213-220 (1992).

AIDS-FORSCHUNG will dem mit der Aufklärung und dem Krankheitsmanagement direkt befaßten Personenkreis den jeweiligen Informationsstand bei Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Klinik, Prophylaxe, Therapie und Epidemiologie von AIDS und verwandten Viruserkrankungen weitervermitteln. Über die rein medizinischen Aspekte hinaus hat sich AIDS-FORSCHUNG zum Ziel gesetzt, in jedem Heft spezielle Rechtsfragen, die sich aus dem Auftreten und der Ausbreitung der Krankheit ergeben, praxisbezogen und wissenschaftlich zuverlässig zu behandeln. Diese werden Fragen des Staats- und Verfas-

sungsrechts genauso betreffen wie zivil- und strafrechtliche Fallgestaltungen. Folgende Sparten sind vorgesehen:

1. Leitartikel
2. Reviews
3. Originalarbeiten
4. Kasuistiken
5. Rechts- und Gesundheitswesen
6. Kongreßberichte und Termine
7. Dokumentation
8. Leserbriefe; Stimmen aus der Praxis