

# HIV-assoziierte Lymphome

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Bauhofstr. 12  
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung/ Einführung .....</b>	<b>2</b>
<b>2 Grundlagen .....</b>	<b>2</b>
2.1 Definition und Basisinformation .....	2
2.2 Epidemiologie .....	2
2.3 Pathogenese .....	3
<b>3 Diagnose .....</b>	<b>3</b>
3.1 Klassifikation .....	3
3.1.1 Stadien .....	3
3.2 Prognostische Faktoren .....	3
<b>4 Therapie .....</b>	<b>3</b>
4.1 Therapiestruktur .....	3
4.1.1 Antiretrovirale Therapie .....	4
4.1.2 Supportive Therapie .....	4
4.1.3 Diffuse großzellige B-Zell Lymphome (DLBCL) .....	5
4.1.3.1 Standardtherapie .....	5
4.1.3.2 ZNS-Prophylaxe .....	6
4.1.4 Burkitt Lymphom (BL) .....	6
4.1.5 Plasmoblastische Lymphome (PBL) .....	7
4.1.6 Primäre Erguss-Lymphome (PEL) .....	7
4.1.7 Multizentrischer Morbus Castleman (MCD) .....	7
4.1.8 Primäre ZNS-Lymphome (PCNSL) .....	8
4.1.9 Hodgkin Lymphom .....	8
4.1.10 Rezidivtherapie .....	9
<b>5 Verlaufskontrolle und Nachsorge .....</b>	<b>9</b>
5.1 Nachsorge .....	9
<b>9 Literatur .....</b>	<b>9</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>16</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten .....</b>	<b>17</b>

# HIV-assoziierte Lymphome

**Stand:** September 2022

**Erstellung der Leitlinie:**

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Marcus Hentrich, Alexander Egle, Manfred Hensel, Christian Hoffmann, Kai Hübel, Franz A. Mosthaf, Markus Müller, Davide Rossi, Jan Michael Siehl, Christoph Wyen

## 1 Zusammenfassung/ Einführung

HIV-assoziierte aggressive B-Zell-Lymphome zählen zu den AIDS-definierenden Neoplasien. Demgegenüber ist das Hodgkin Lymphom (HL) eines der häufigsten nicht-AIDS definierenden Malignome. Die Therapie HIV-assoziiierter Lymphome orientiert sich sowohl an den Ergebnissen großer multizentrischer Studien bei HIV-negativen Patientinnen und Patienten (Pat.) und entsprechenden nationalen und internationalen Leitlinien, wie auch an den Ergebnissen klinischer Studien, die bei Personen mit HIV durchgeführt wurden.

Die Empfehlungen „Therapy of HIV-associated lymphoma“ wurden erstmals von der Kerngruppe Onkologie der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte für die Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ), in Kooperation mit der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG) erstellt [1]. Grundlagen sind eine systematische Literaturrecherche, die einheitliche Bewertung der Evidenzstärke [2] und ein Konsensfindungsprozess. Dies ist eine aktualisierte deutsche Version dieser Empfehlungen.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformation

HIV-assoziierte aggressive B-Zell-Lymphome (HIV-NHL) sind AIDS-definierend und zählen ebenso wie das nicht-AIDS-definierende Hodgkin-Lymphom zu den häufigsten HIV-assoziierten Neoplasien [3, 4]. Bei den AIDS-assoziierten Todesursachen stehen NHL mit deutlichem Abstand an erster Stelle [5]. Neben dem Bronchialkarzinom sind NHL die häufigste Ursache Krebsbedingter Todesfälle bei HIV-Infizierten [5, 6].

### 2.2 Epidemiologie

Bei Personen mit HIV ist das Risiko für ein NHL bzw. HL auch unter moderner kombinierter anti-retroviraler Therapie (cART) um das 10 - 20- bzw. 5 - 15-fache erhöht. [4, 7, 8]. Das Risiko für die Entwicklung eines HIV-NHL nimmt mit dem CD4-Zell-Nadir bzw. mit fallenden CD4-Zellzahlen zu [7, 8] und wird durch eine anhaltende virale Suppression gesenkt [9]. Der Zusammenhang zwischen niedrigen CD4-Zellen und dem Erkrankungsrisiko ist bei primären ZNS-Lymphomen (PCNSL) sehr stark und bei Burkitt-Lymphomen (BL) nicht bzw. nur schwach ausgeprägt. Frauen weisen ein etwas geringeres Risiko auf als Männer.

Haupttrisikofaktor für die Entwicklung eines HL bei HIV-Infizierten (HIV-HL) ist eine moderat erniedrigte CD4-Zellzahl [8, 10]. Männer haben gegenüber Frauen ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HIV-HL [4].

## 2.3 Pathogenese

Neben einer chronischen Antigenstimulation und Zytokin-Dysregulation spielen Koinfektionen mit onkogenen Viren eine wichtige Rolle. Epstein-Barr-Virus (EBV)-Genom wird in 40% - 50% aller HIV-assoziierten Lymphome, das Humane Herpes-Virus 8 (HHV8) bei 100% der primären Erguss-Lymphome (PEL) und des multizentrischen Morbus Castleman (MCD) nachgewiesen.

Die WHO-Klassifikation unterscheidet Lymphome, die auch bei Immunkompetenten auftreten, von solchen, die überwiegend bei Personen mit HIV diagnostiziert werden [11]. Häufigste Vertreter sind die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL), BL sowie HL. Primäre Erguss-Lymphome (PEL) manifestieren sich in Form von Körperhöhlenergüssen (pleural, perikardial, peritoneal) oder extrakavitär mit Nachweis maligner, in der Regel CD20-negativer immunoblastischer oder anaplastischer Zellen [12, 13]. Plasmoblastische Lymphome (PBL) weisen weder B- noch T-Zell-Marker auf und entwickeln sich häufig im Bereich der Mundhöhle oder des Kieferknochens [14].

## 3 Diagnose

### 3.1 Klassifikation

#### 3.1.1 Stadien

Die Stadieneinteilung der HIV-NHL erfolgt nach der Ann Arbor Klassifikation. Die diagnostischen Schritte entsprechen denen bei nicht-HIV-Infizierten mit malignen Lymphomen. Etwa 70% der Fälle werden in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Häufig finden sich B-Symptome und ein extranodaler Befall. Einer retrospektiven Untersuchung zufolge weisen 6% aller Pat. mit HIV-DLBCL einen ZNS-Befall auf [15].

### 3.2 Prognostische Faktoren

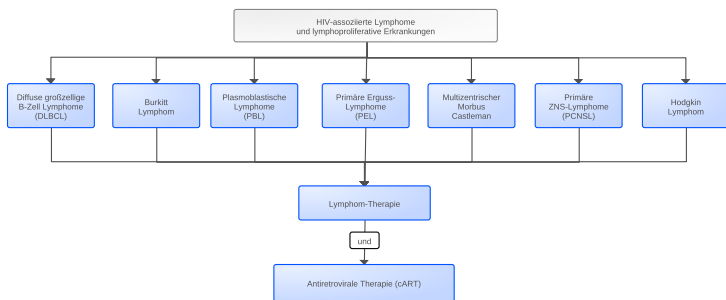
Die Prognose wird maßgeblich bestimmt von der Lymphom-Entität, der CD4-Zellzahl und dem internationalen Prognose-Index (IPI), in den die Faktoren Alter, Lymphom-Stadium, Höhe der LDH, Extranodalbefall und Performance-Status (PS) eingehen [16, 17]. Bei CD20-positiven Lymphomen, guter CD4-Zellzahl und niedrigem IPI scheint die HIV-Infektion nicht mehr Prognosebestimmend zu sein. Demgegenüber sind ein hoher IPI und das Vorliegen CD20-negativer NHL (PBL, PEL) prognostisch weiterhin ungünstig [16, 18]. Auch eine Expression des MYC-Proteins ist mit einer ungünstigen Prognose verbunden [19]. Ein neuerer Prognose-Index für AIDS-Lymphome (ARL-IPI) unterscheidet anhand der Faktoren altersadjustierter IPI, Zahl extranodaler Manifestationen und HIV-Score (in den die Faktoren CD4-Zellzahl, HI-Viruslast und vorherige AIDS-Diagnose eingehen) drei prognostische Gruppen mit unterschiedlichem Gesamtüberleben [20]. Der ARL-IPI ist im Vergleich zum IPI jedoch komplizierter in der Anwendung und wurde bisher nicht durch weitere Studien bestätigt.

## 4 Therapie

### 4.1 Therapiestruktur

Das Therapieziel ist kurativ. Die Behandlung richtet sich nach der Lymphom-Entität, dem Krankheitsstadium ebenso wie nach dem Allgemeinzustand und der durch die HIV-Infektion bedingten Komorbidität. Ein orientierender Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

**Abbildung 1: Therapie HIV-assoziiierter Lymphome und lymphoproliferativer Erkrankungen**



Legende:

█ kurativ intendierte Therapie;

### 4.1.1 Antiretrovirale Therapie

Die cART sollte simultan zur Chemotherapie fortgeführt bzw. den aktuellen Leitlinien zur cART entsprechend mit Start der Chemotherapie initiiert bzw. modifiziert werden [21, 22, 23]. Dabei sind Interaktionen zwischen zytotoxischen und antiretroviralen Substanzen zu beachten, da es in Einzelfällen zu einer deutlichen Steigerung der Chemotherapie-assoziierten Toxizität kommen kann [24, 25]. Obgleich kontrollierte Studien fehlen, scheint bei antiretroviralen Kombinationen mit starken Enzyminduktoren wie Ritonavir-geboosterten Proteaseinhibitoren oder Cobicistat das höchste Interaktions- und damit Toxizitätspotential zu bestehen. Sofern es Therapie-Vorgeschichte und Resistenzlage erlauben, empfiehlt sich daher während der Chemotherapie ein Integrasehemmer-basiertes Therapieregime, vorzugsweise Raltegravir in Kombination mit zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Bei Platin-haltigen Chemotherapien (DHAP, ICE) sollte Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) wegen der Gefahr kumulierender Nephrotoxizität nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. In jedem Fall empfiehlt sich eine konsiliarische Beratung durch in der HIV-Therapie und möglichst auch onkologisch erfahrene Ärztinnen und Ärzte. Eine hilfreiche web-basierte Plattform zur schnellen Ermittlung möglicher Arzneimittelinteraktionen findet sich unter <https://www.hiv-druginteractions.org>.

Obwohl sich ein Abfall der CD4-Zellen auch durch die simultane Gabe einer cART nicht verhindern lässt [26, 27], sollte die cART während der Chemotherapie fortgeführt oder neu aufgenommen werden, da es bei einer Unterbrechung der cART nach Ende der Chemotherapie ca. 12 Monate dauert, bis die CD4-Zellen wieder das Ausgangsniveau erreicht haben [28].

### 4.1.2 Supportive Therapie

Eine PCP-Prophylaxe vorzugsweise mit Cotrimoxazol ist bei CD4-Zellzahlen < 200/µl indiziert. Hingegen kann eine generelle antibakterielle Prophylaxe nicht empfohlen werden. Die Verabreichung einer antibakteriellen, antifungalen und antiviralen Prophylaxe sollte sich nach entsprechenden Leitlinien unter Berücksichtigung des Stadiums der HIV-Infektion bzw. opportunistischer Vorerkrankungen richten [29- 31], siehe auch [Onkopedia Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jirovecii Pneumonie - Prophylaxe](#), [Onkopedia Antimykotische Primärprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien](#) und [Onkopedia Antivirale Prophylaxe](#). Hierbei ist es wichtig auf mögliche Arzneimittelinteraktionen mit antiretroviralen Substanzen zu achten.

### 4.1.3 Diffuse großzellige B-Zell Lymphome (DLBCL)

#### 4.1.3.1 Standardtherapie

Standardtherapie sind 4-6 Zyklen R-CHOP-21, einer Kombination aus dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab und dem CHOP-Protokoll (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, und Prednisolon) [32- 34], siehe [Onkopedia Diffuses Großzelliges B-Zell Lymphom](#). Während eine alleinige Therapie mit CHOP ohne Rituximab in prospektiven Studien in ca. 50% - 60% zu kompletten Remissionen (CR) führte [16, 32], wird die CR-Rate durch Zugabe von Rituximab um ca. 10% gesteigert [32- 34].

Die einzige in der cART-Ära bei HIV-NHL durchgeführte randomisierte Phase III-Studie prüfte CHOP gegen R-CHOP. Hier zeigte sich im Rituximab-Arm eine erhöhte Rate von durch bakterielle Infektionen bedingten Todesfällen (2 % vs.14 %) [32]. Dieser Effekt war bei sehr niedrigen Helferzellzahlen (< 50/µl) besonders deutlich. In verschiedenen prospektiven Kohorten- und Phase-II-Studien erwies sich dagegen die Kombination von Rituximab mit CHOP oder infusionalen Chemotherapie-Regimen wie EPOCH (Etoposid / Prednison / Vincristin / Cyclophosphamid / Doxorubicin) oder CDE (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid) als effektiv und sicher [33- 37]. Die CR-Raten betragen 69 -76% und die therapieassoziierte infektionsbedingte Mortalität lag zwischen 2% und 9%. Das Gesamtüberleben (OS) nach 2 bzw. 3 Jahren war mit 56 - 75% höher als im historischen Vergleich mit CHOP.

Eine Metaanalyse von 16 prospektiven Phase II/III-Studien zeigte einen **signifikanten Überlebensvorteil durch Therapie mit Rituximab** (HR 0.51) [21]. In der prospektiven Deutschen Lymphom-Kohortenstudie führte die Kombination aus Rituximab mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie auch bei niedrigen Helferzellen (< 100/µl) zu besseren Überlebensraten [36]. Einer aktuellen Auswertung der Studie zufolge liegt das 2-Jahres-Gesamtüberleben von HIV-DLBCL bei 62% [13]. Rituximab sollte wegen höherer Ansprechraten simultan und nicht sequentiell zur Chemotherapie verabreicht werden [38]. Bei CD4-Zellen < 50/µl erfordert die Gabe von Rituximab eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber Infektionen. Der Ersatz von Doxorubicin durch pegyliertes liposomales Doxorubicin im Rahmen von R-CHOP führt zu keinen weiteren Vorteilen [39], kann jedoch bei simultanem Kaposi-Sarkom erwogen werden.

Aus der Unterscheidung Keimzentrums-(Germinal center) B-Zell Lymphome (GCB) und nicht-GCB (aktivierter B-Zell Typ, ABC) ergeben sich keine therapeutischen Konsequenzen [37, 40].

Dosisadjustiertes (DA) EPOCH führte als 4-tägige Dauerinfusion in Kombination mit Rituximab in zwei Phase II-Studien zu CR-Raten von 73% bzw. 91% und einem Überleben von 63% nach 2 Jahren bzw. 68% nach 5 Jahren [37, 38]. Eine Meta-Analyse zeigte bei HIV-Lymphomen allerdings keinen signifikanten Überlebensvorteil von R-EPOCH gegenüber R-CHOP [21] und DA-R-EPOCH erwies sich gegenüber R-CHOP in einer randomisierten Studie bei HIV-negativen Pat. mit DLBCL in Bezug auf Remissionsraten und Überlebenszeiten ohne Vorteil [41]. Da die Verabreichung von EPOCH im Vergleich zu CHOP jedoch mit einem deutlich höheren Aufwand verbunden ist, ist die Gabe von R-EPOCH kein Standard.

Bei hohem IPI können intensivere Protokolle wie R-CHOEP (R-CHOP plus Etoposid) über 8 Zyklen erwogen werden.

Eine ausführlichere Darstellung der Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie von Pat. mit DLBCL findet sich in der Onkopedia-Leitlinie [Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom \(DLBCL\)](#) sowie in den hierzu gehörigen Dokumenten [Zulassungsstatus](#) und [Medikamentöse Tumortherapie](#).

#### 4.1.3.2 ZNS-Prophylaxe

Zur Frage einer ZNS-Prophylaxe bei HIV-DLBCL gibt es kein international einheitliches Vorgehen. Bei HIV-negativen DLBCL ist das Risiko für ein ZNS-Rezidiv hoch (10,2% ZNS-Rezidive nach 2 Jahren), wenn mindestens 4 der folgenden 6 Faktoren vorliegen [42]:

- Befall der Nieren und/oder Nebennieren
- Alter > 60 Jahre
- LDH > Normwert
- ECOG PS > 1
- Stadium III/IV
- > 1 Extranodalbefall.

Bei Pat. mit hohem Risiko für ein ZNS-Rezidiv kann eine ZNS-Prophylaxe erfolgen. Allerdings gibt es hierzu keine Daten aus kontrollierten Studien. Zudem gibt es auch im HIV-negativen Setting für eine medikamentöse ZNS-Prophylaxe z.B. mit hochdosiertem Methotrexat keine eindeutige Evidenz (siehe auch [Onkopedia-Leitlinie DLBCL](#)) [43- 45].

Bei manifestem leptomeningealem Befall ist eine i.th. Therapie mit liposomalem Cytarabin ähnlich wirksam wie eine Standardtherapie mit i.th. MTX und Cytarabin [46].

#### 4.1.4 Burkitt Lymphom (BL)

Analog zum Vorgehen bei nicht-HIV-Infizierten werden auch bei HIV-assoziierten BL dosisintensive Therapien wie das B-ALL-Protokoll der Deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL) mit Erfolg eingesetzt [47, 48]. In einer gemeinsamen Auswertung prospektiv erhobener Daten aus Spanien und Deutschland führte der Einsatz des B-ALL Protokolls zu einer CR-Rate von 80% und einem 4-Jahresüberleben von 72%, allerdings auch zu einer 11%igen Todesfallrate in der Induktion [48]. Die Lymphom-bedingte Mortalität unterscheidet sich zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Pat. nicht [47]. Andere dosisintensive Protokolle wie CODOX-M/IVAC (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, HD-Methotrexat, Ifosfamid, Etoposid, HD-Cytarabin) oder die französischen LMB-Regime sind ebenfalls sehr effektiv mit Überlebensraten nach 2 Jahren von 69% bzw. 87% [49, 50]. In einer Studie lag das 3-Jahres-OS mit CODOX-M/IVAC allerdings nur bei 52% [51]. Da unter dem B-ALL-Protokoll bei HIV-Infizierten häufiger schwerwiegende Infektionen und Mukosiden auftreten, sollten Betroffene in erfahrenen Zentren mit engmaschiger Überwachung und einer breiten Supportivtherapie behandelt werden.

Eine weniger intensive Therapie mit DA-EPOCH-R führte in einer multizentrischen Studie zu einem Gesamtüberleben nach ca. 6 Jahren von 87% [52]. 25% der 113 eingeschlossenen Pat. waren HIV-infiziert, der Anteil derer mit Hochrisikokriterien wie Befall des Knochenmarks oder des ZNS war jedoch geringer als in Studien mit dosisintensiven Regimen. Zudem zeigte sich in einer retrospektiven Studie mit 249 neu diagnostizierten HIV-BL unabhängig von Risikofaktoren ein signifikanter Vorteil im 3-Jahres-progressionsfreien Überleben (PFS) zugunsten des intensiven CODOX/M-IVAC-Regimes im Vergleich zu EPOCH (HR 2,1; P = 0,02; bei ZNS-Befall HR 4,07; P = 0,03) [53]. Auch im Gesamtüberleben (OS) ergab sich ein numerisch klarer Vorteil für das dosisintensive Regime von 78 % vs. 61 %, der sich in der multivariaten Analyse auch als signifikant erwies (aHR 0.44, P = .007). Der Unterschied im PFS und OS war bei Vorliegen eines ZNS-Befalls besonders deutlich (3-Jahres-PFS und -OS jeweils 75 % unter CODOX-M/IVAC vs. 33 % bzw. 48 % unter EPOCH). Die ZNS-Rezidivrate betrug unter CODOX-M/IVAC 2 % im Vergleich zu 16 % unter EPOCH (p = 0,046) [53].

Zusammenfassend sollte bei HIV-BL das B-ALL-Protokoll zum Einsatz kommen [54]. Für nicht B-ALL-Protokoll-fähige Pat. steht mit DA-EPOCH-R jedoch ein effektives Regime zu Verfügung [55].

In großen Kohortenstudien zeigen sich keine Unterschiede mehr in den Überlebensraten zwischen HIV-DLBCL und HIV-BL [13, 56].

#### **4.1.5 Plasmoblastische Lymphome (PBL)**

HIV-PBL sind eine seltene und aggressive Lymphomentität [14]. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass sich die Prognose der Betroffenen in den letzten 10-15 Jahren verbessert hat. Während das mediane Überleben von 18 männlichen Pat. mit HIV-PBL in einer früheren Auswertung der deutschen prospektiven Kohortenstudie lediglich 4 Monate betrug [57], liegt das 2-Jahres-OS in einer aktuellen Auswertung bei 61.9% mit einem medianen Überleben von 7.3 Jahren [13]. Auch in einer italienischen Studie betragen PFS und OS nach 3 Jahren 65.6 bzw. 83.3% [58]. Da der Einsatz intensiverer Protokolle im retrospektiven Vergleich nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit geführt hat, werden im Regelfall 6-8 Zyklen CHOP verabreicht [14, 59].

Durch eine primäre konsolidierende Hochdosischemotherapie (HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) wurden in einer kleinen Fallserie bei 4 von 5 Pat. anhaltende Remissionen erreicht [58], ohne dass sich aus dieser Beobachtung eine klare Empfehlung ergibt.

Durchaus vielversprechend ist der Einbezug von Bortezomib [60]. Eine Therapie mit Bortezomib-EPOCH führte in einer kleinen retrospektiven Serie von 6 Pat. zu einem medianen Überleben von 53 Monaten [61]. Zusammenfassend sind 6 Zyklen Bortezomib-CH(O)P oder Bortezomib-EPOCH sinnvolle Optionen. Allerdings ist Bortezomib für die Therapie von PBL nicht zugelassen. Bei Vorliegen eines guten Allgemeinzustands und einer stabilen Immunsituation kann auf Basis einer Einzelfallentscheidung eine konsolidierende HDCT mit ASCT angeschlossen werden.

#### **4.1.6 Primäre Erguss-Lymphome (PEL)**

PEL zeigen einen aggressiven Verlauf mit ungünstiger Prognose [62]. Unterschieden wird eine klassische Variante, die sich in Form von Körperhöhlenergüssen manifestiert, von einer soliden Variante mit nodalen und extranodalen Manifestationen. Am häufigsten werden CHOP bzw. CHOP-ähnliche Protokolle eingesetzt. Die CR-Raten lagen kleinen Fallserien und retrospektiven Studien zufolge zwischen 43% und 57% bei einem medianen Gesamtüberleben von 6 Monaten [62, 63]. In der Deutschen Lymphom-Kohorte erreichten lediglich 2 von 13 Pat. (15%) eine anhaltende Remission [13]. Etwas besser sind die Ergebnisse einer retrospektiven Studie aus Frankreich, in der bei 32 von 45 CHOP/CHOP-like behandelten Fällen von HIV-PEL auch Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX) gegeben worden war [64]. Die CR-Rate und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betragen 62% bzw. 43% in der klassischen sowie 41% bzw. 39% in der extracavitären Gruppe. Wegen ergussbedingt möglicher Verzögerung der MTX-Clearance sollte MTX jedoch eher zurückhaltend eingesetzt werden. Die Kombination von Bortezomib mit Chemotherapie führte in einer Serie von 4 betroffenen Männern zu anhaltenden Remissionen nach einer Nachbeobachtungszeit von 4, 12, 63 und 100 Monaten [65]. Unter modifiziertem EPOCH lag die CR-Rate in einer Studie bei 43% [66].

Zusammenfassend ist eine Standardtherapie nicht definiert, Therapie der Wahl ist eine Chemotherapie mit CHOP oder EPOCH, gegebenenfalls unter Zugabe von Bortezomib (cave off-label).

#### **4.1.7 Multizentrischer Morbus Castleman (MCD)**

Der HIV-assoziierte MCD zählt nicht zu den malignen Lymphomen, ist aber eine maligne lymphoproliferative Erkrankung mit variablen Verläufen und, sofern unbehandelt, hoher Mortalität [67, 68]. Es besteht eine annähernd 100%ige Assoziation mit HHV-8. Die Inzidenz des HIV-MCD

korreliert nicht mit der CD4-Zellzahl oder dem Einsatz von cART. Eine Mono-Therapie mit Rituximab führte in prospektiven Studien zu Ansprechraten von 67 - 71%, einem 2-Jahresüberleben von 92 - 95% [67, 69] und 5-Jahresüberleben von 88% [70]. Zu beachten ist, dass unter Rituximab Kaposi-Sarkome reaktiviert werden können. In einer retrospektiven Studie mit 52 HIV-MCD führte eine Therapie mit Rituximab alleine oder in Kombination mit Chemotherapie zu einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Chemotherapie [71]. Bei schlechtem PS und einer Organbeteiligung als Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung sollte eine Rituximab-haltige Chemotherapie erwogen werden [68]. In kleinen Serien haben sich CHOP(+R) oder Etoposid (100 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich x 4) (+R) als effektiv erwiesen.

Rezidive sind häufig, lassen sich aber auch wiederholt gut mit Rituximab behandeln [70]. Der für die Therapie des idiopathischen MCD zugelassene Anti-IL-6 Antikörper Siltuximab wurde in der Zulassungsstudie nur an HHV8-negativen Pat. untersucht, da virales IL-6 wahrscheinlich nicht gebunden wird. Hierfür spricht auch, dass eine Therapie mit dem IL-6-Rezeptor Antikörper Tocilizumab zwei Fallberichten zufolge nur zu einer vorübergehenden klinischen Besserung mit Rezidiven nach 15 bzw. 22 Wochen geführt hatte [72] (siehe auch [Onkopedia Leitlinie Morbus Castleman](#)).

#### **4.1.8 Primäre ZNS-Lymphome (PCNSL)**

Die Inzidenz primärer AIDS-assoziiertes PCNSL korreliert mit dem Grad der CD4-Zell Depletion und ist seit Einführung der cART deutlich zurückgegangen [54, 73].

Wegen der Spättoxizität einer Ganzhirnbestrahlung sollte diese früher gängige Option vermieden werden und die Therapie in einer HD-MTX-basierten Chemotherapie plus obligater cART bestehen. Dieses Vorgehen (HD-MTX ± weitere Zytostatika + Rituximab) führte in einer retrospektiven Serie bei 13 von 20 Patienten (65%) zu anhaltender Lymphomfreiheit [74]. In einer kleinen prospektiven Studie mit 12 HIV-PCNSL erwies sich die Kombination aus Rituximab und HD-MTX als effektiv mit anhaltender CR in 67% der Fälle [75], von denen ein Patient mit Niereninsuffizienz Temozolamid anstelle von HD-MTX erhalten hatte und einer anderer nach Erreichen einer PR mit einer Kombination aus HD-MTX und HD-AraC erfolgreich behandelt wurde. In erfahrenen Zentren können Pat. in gutem AZ auch eine konsolidierenden HDCT mit ASCT erhalten, die in Einzelfällen zu anhaltenden Remissionen geführt hat [76].

#### **4.1.9 Hodgkin Lymphom**

Die höchsten Inzidenzraten werden bei CD4-Zellen zwischen 50/μl und 199/μl beobachtet und der Diagnose geht ein Abfall der CD4-Zellen innerhalb der vorherigen 12 Monate voraus [77]. In einer neueren Studie war das Risiko für die Entwicklung eines HL bei HIV-Infizierten mit CD4-Zellen von 100-200/μl um den Faktor 6.3 erhöht gegenüber solchen mit CD4-Zellen > 500/μl [10]. Inzidenz und Prävalenz des HIV-HL haben seit Einführung der cART eher zugenommen [4, 8, 78], während sich die Prognose deutlich gebessert hat [79]. Fortgeschrittene Stadien liegen in 66 - 80% der Fälle vor [27,80-82]. Ein hohes metabolisches Tumolvolumen bei Diagnose ist prognostisch ungünstig [83].

Eine Stadien-adaptierte Therapie des HIV-HL führte in einer prospektiven Studie zu CR-Raten von 96% bei frühen, 100% bei intermediären und 86% bei fortgeschrittenen Stadien. Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren betrug je nach Stadium 96%, 100%, und 87% [27]. Ein Langzeit-Follow-Up dieser Studie ergab OS-Raten nach 10 Jahren von 96%, 85% bzw. 76% [84].

In drei vergleichenden Kohortenstudien ergaben sich unter Therapie mit ABVD in Bezug auf den HIV-Status keine Unterschiede mehr in den Überlebenszeiten [80- 82]. Die Kombination von Brentuximab und AVD wird gegenwärtig in einer Phase II Studie geprüft [85]. Auch wenn retrospektive Daten einen hohen negativ-prädiktiven Wert eines nach 2 oder 3 Zyklen ABVD erfolg-

ten Interim-PETs nahelegen [86], kann eine PET-adaptierte Therapiestrategie in der Behandlungsroutine wegen der hierfür noch unzureichenden Evidenz nicht empfohlen werden [87].

Standardtherapie des HIV-HL in frühen Stadien sind 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer involved-site (IF) Bestrahlung mit 20 Gy [27, 88]. In intermediären Stadien sollten 4 Zyklen ABVD gefolgt von 30 Gy IF-Strahlentherapie, in fortgeschrittenen Stadien 6-8 Zyklen ABVD oder 6 Zyklen BEACOPP-basis eingesetzt werden [27]. Zum Einsatz von BEACOPP eskaliert gibt es bei HIV-Infizierten keine aussagekräftigen Daten.

Eine ausführlichere Darstellung der Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie findet sich in der [Onkopedia Hodgkin Lymphom](#).

#### **4.1.10 Rezidivtherapie**

Die Rezidivrate von Pat. mit AIDS-Lymphomen in erster CR beträgt in der Deutschen Lymphomkohorte 11,4% [89]. Standardtherapie bei Chemotherapie-sensitivem Rezidiv eines aggressiven B-Zell Lymphoms oder eines HL ist eine Salvage-Chemotherapie gefolgt von einer HDCT mit ASCT [90, 91]. Suffiziente Stammzell-Mobilisierungen sind meist problemlos durchführbar. In einer prospektiven Phase II Studie bei Pat. mit chemosensitivem Rezidiv oder Erkrankungspersistenz nach Primärtherapie führte die HDCT mit BEAM gefolgt von einer ASCT zu einem 1-Jahres-Überleben von 87% bei einer Therapie-assoziierten Mortalität (TRM) von 5.2% [91]. In vergleichenden retrospektiven Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied im erkrankungsfreien Überleben und Gesamtüberleben zwischen Pat. mit oder ohne HIV-Infektion [92].

Der Erfolg einer HDCT wird im Wesentlichen durch Lymphom-assoziierte Faktoren wie Zahl der Vortherapien oder Chemosensitivität der Erkrankung und weniger durch die HIV-Infektion bestimmt. Allerdings ist die nicht rezidivbedingte Mortalität (NRM) bei HIV-Infizierten mit 8 - 9% höher als im HIV-negativen Setting. In der letzten Analyse der EBMT waren 65% der Todesfälle infektionsbedingt [93].

Werden HIV-Infizierte mit Rezidiv eines aggressiven B-Zell-Lymphoms oder HL als nicht-transplantabel eingeschätzt oder handelt es sich um spätere Rezidive, sollte auf Salvage-Regime zurückgegriffen werden, die im HIV-negativen Setting etabliert sind.

Mittlerweile gibt es einige Fallberichte zur erfolgreichen Therapie mit CAR-T-Zellen, die HIV-Infizierten nicht grundsätzlich vorenthalten werden sollte [94].

## **5 Verlaufskontrolle und Nachsorge**

### **5.1 Nachsorge**

Die Nachsorge sollte sich nach den für HIV-negative Lymphom-Pat. entwickelten Empfehlungen richten.

Es gibt bisher keinen Hinweis auf eine erhöhte Infektionsrate durch SARS-CoV-2 bei Personen mit HIV im Vergleich zu HIV-negativen Personen. Die Therapie von COVID-19 sollte sich nicht von der Behandlung der Allgemeinbevölkerung unterscheiden [95]. Eine ausführliche Darstellung der Therapie findet sich in der Onkopedia-LL zur Coronavirus-Infektion.

## **9 Literatur**

1. Hentrich M, Hoffmann C, Mosthaf F, et al.: Therapy of HIV-associated lymphoma-recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in

- Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). *Ann Hematol* 93: 913-921, 2014. DOI:10.1007/s00277-014-2058-4
2. Kish MA: Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 32: 851-854, 2001. PMID:11247707
  3. Shiels MS, Islam JY, Rosenberg PS, et al.: Projected cancer incidence rates and burden of incident cancer cases in HIV-infected adults in the United States through 2030. *Ann Intern Med* 168: 866-873, 2018. DOI:10.7326/M17-2499
  4. Poizot-Martin I, Lions C, Allavena C, et al.: Spectrum and incidence trends of AIDS- and non-AIDS-defining cancers between 2010 and 2015 in the French Dat'AIDS Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 30:554-563, 2021. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-20-1045. Epub 2020 Dec 11. PMID:33310788
  5. Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al.: Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 28: 1181-1191, 2014. DOI:10.1097/QAD.0000000000000222
  6. Engels EA, Yanik EL, Wheeler W, et al.: Cancer-attributable mortality among people with treated human immunodeficiency virus infection in North America. *Clin Infect Dis* 65: 636-643, 2017. DOI:10.1093/cid/cix392
  7. Hernández-Ramírez RU, Qin L, Lin H et al.: Association of immunosuppression and HIV viraemia with non-Hodgkin lymphoma risk overall and by subtype in people living with HIV in Canada and the USA: a multicentre cohort study. *Lancet HIV* 6: e240-e249, 2019
  8. Kimani SM, Painschab MS, Horner MJ, et al.: Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV. *Lancet HIV* 7(9): e641-e651, 2020. Doi: 10.1016/S2352-3018(20)30118-1. Epub 2020 Aug 10. PMID:32791045.
  9. Park LS, Tate JP, Sigel K, et al.: Association of viral suppression with lower AIDS-defining and Non-AIDS-defining cancer incidence in HIV-infected veterans: A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 169: 87-96, 2018. DOI:10.7326/M16-2094
  10. Shepherd L, Ryom L, Law M, et al.: Differences in virological and immunological risk factors for Non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 110(6): 598-607, 2018. doi: 10.1093/jnci/djx249. PMID:29267895
  11. Said J, Ceserman E, Rosenwald A, Harris NL: Lymphomas associated with HIV infection. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (revised 4th edition). Lyon: IARC Press 449-452, 2017.
  12. Guillet S, Gérard L, Meignin V, et al.: Classic and extracavitary primary effusion lymphoma in 51 HIV-infected patients from a single institution. *Am J Hematol* 91: 233-237, 2016. DOI:10.1002/ajh.24251
  13. Hentrich M, Schommers P, Müller M et al.: Characteristics and outcome of human immunodeficiency virus (HIV)-associated primary effusion lymphoma as observed in the German HIV-related lymphoma cohort study. *Br J Haematol* 194(3): 642-646, 2021. DOI:10.1111/bjh.17515
  14. Castillo JJ, Bibas M, Miranda EN: The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood* 125: 2323-2330, 2015. DOI:10.1182/blood-2014-10-567479
  15. Barta SK, Joshi J, Mounier N, et al.: Central nervous system involvement in AIDS-related lymphomas. *Br J Haematol* 173: 857-866, 2016. DOI:10.1111/bjh.13998
  16. Weiß R, Mitrou P, Arastéh K, et al.: Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe

- and improves survival - results of the German Multicenter Trial. *Cancer* 106: 1560-1568, 2006. PMID:16502436
17. Barta SK, Samuel MS, Xue X, et al.: Changes in the influence of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 26: 958-966, 2015. DOI:10.1093/annonc/mdv036
  18. Schommers P, Hentrich M, Hoffmann C, et al.: Survival of AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, and plasmablastic lymphoma in the German HIV Lymphoma Cohort. *Br J Haematol* 168: 806-810, 2015. DOI:10.1111/bjh.13221
  19. Ramos JC, Sparano JA, Chadburn A et al.: Impact of Myc in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas treated with EPOCH and outcomes with vorinostat (AMC-075 trial). *Blood* 136(11): 1284-1297, 2020
  20. Barta SK, Xue X, Wang D, et al.: A new prognostic score for AIDS-related lymphomas in the Rituximab-era. *Haematologica* 99: 1731-1737, 2014 DOI:10.3324/haematol.2014.111112
  21. Barta S, Xue X, Wang D, et al.: Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood* 122:3251-3262, 2013. DOI:10.1182/blood-2013-04-498964
  22. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-001.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-001.html) (Version 8 vom 03.09.2020).
  23. European AIDS Clinical Society guidelines Version 11.1 October 2021. Part II: Art of PLWH: 10-25. [https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0\\_oct2021](https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021)
  24. Welz T, Wyen C, Hensel M: Drug interactions in the treatment of malignancy in HIV-infected patients. *Oncol Res Treat* 40: 120-127, 2017. DOI:10.1159/000458443
  25. European AIDS Clinical Society guidelines Version 11.1 October 2021. Part III: Drug interactions and other prescribing issues in PLWH: 26-56. [https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0\\_oct2021](https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021)
  26. Bower M, Stebbing J, Tuthill M, et al.: Immunologic recovery in survivors following chemotherapy for AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 111: 3986-3990, 2008. DOI:10.1182/blood-2007-10-115659
  27. Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al.: Stage-adapted Treatment of Human Immunodeficiency Virus associated Hodgkin Lymphoma: Results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4117-4123, 2012. DOI:10.1200/JCO.2012.41.8137
  28. Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al.: Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 101: 4653-4659, 2003. PMID:12609827
  29. European AIDS Clinical Society guidelines Version 11.1 October 2021. Part VI: Opportunistic infections and COVID-19: 125-126. [https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0\\_oct2021](https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021)
  30. European AIDS Clinical Society guidelines Version 11.1 October 2021. Part V. Clinical management and treatment of viral hepatitis co-infections in PLWH:115-122.
  31. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C. Final update of the series. *J Hepatol* 73: 1170-1218, 2020.
  32. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al.: Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 106: 1538-1543, 2005. PMID:15914552

33. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al.: Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 24:4123-4128, 2006. DOI:[10.1200/JCO.2005.05.4684](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.4684)
34. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al.: Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 140:411-419, 2008. DOI:[10.1111/j.1365-2141.2007.06943.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06943.x)
35. Spina M, Jäger U, Sparano JA, et al.: Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood* 105:1891-1897, 2005. PMID:[15550484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15550484/)
36. Wyen C, Jensen B, Hentrich M, et al.: Treatment of AIDS-related lymphomas: rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. *AIDS* 26:457-464, 2012. DOI:[10.1097/QAD.0b013e32834f30fa](https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834f30fa)
37. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al.: The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 115:3017-3024, 2010. DOI:[10.1182/blood-2009-11-253039](https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-253039)
38. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al.: Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 115:3008-3016, 2010. DOI:[10.1182/blood-2009-08-231613](https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-231613)
39. Levine AM, Noy A, Lee JY, et al.: Pegylated liposomal doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in AIDS-related lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 047. *J Clin Oncol* 31:58-64, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2012.42.4648](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.4648)
40. Chadburn A, Chiu A, Lee JY, et al.: Immunophenotypic analysis of AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma and clinical implications in patients from AIDS Malignancies Consortium clinical trials 010 and 034. *J Clin Oncol* 27:5039-5048, 2009. DOI:[10.1200/JCO.2008.20.5450](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5450)
41. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al.: Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 37: 1790-1799, 2019
42. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M et al.: CNS International Prognostic Index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 34: 3150-3156, 2016. DOI:[10.1200/JCO.2015.65.6520](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.6520)
43. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, et al.: Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 116:4283-4290, 2010. DOI:[10.1002/cncr.25278](https://doi.org/10.1002/cncr.25278)
44. Holte H, Leppä S, Björkholm M, et al.: Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: Results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. *Ann Oncol* 24: 1385-1392, 2013. DOI:[10.1093/annonc/mds621](https://doi.org/10.1093/annonc/mds621)
45. Puckrin R, El Darsa H, Gosh S, et al.: Lack of effectiveness of intravenous high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in patients with high-risk DLBC: a retrospective analysis from Alberta, Canada. *ASH 2020; abstr. 477*
46. Mazhar D, Stebbing J, Lewis R, Nelson M, Gazzard BG, Bower M: The management of meningeal lymphoma in patients with HIV in the era of HAART: intrathecal depot cytarabine is effective and safe. *Blood* 107:3412-3414, 2006. PMID:[16597601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16597601/)
47. Ribera J-M, Garcia O, Grande C, et al.: Dose intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of human immunodeficiency virus infection

- status: final results of a phase 2 study (Burkimab). *Cancer* 119: 1660-1668, 2014. DOI:10.1002/cncr.27918
48. Xicoy B, Ribera JM, Müller M, et al.: Dose-intensive chemotherapy including rituximab is highly effective but toxic in human immunodeficiency virus-infected patients with Burkitt lymphoma/leukemia: parallel study of 81 patients. *Leuk Lymphoma* 55:2341-8, 2014. DOI:10.3109/10428194.2013.878933
  49. Montoto S, Wilson J, Shaw K, et al.: Excellent immunological recovery following CODOXM/IVAC, an effective intensive chemotherapy for HIV-associated Burkitt's lymphoma. *AIDS* 24:851-856, 2010. DOI:10.1097/QAD.0b013e3283301578
  50. Vasseur L, Prevot S, Mounier N, et al.: Favorable outcome of HIV-associated Burkitt lymphoma in the modern combined antiretroviral therapy era. *Eur J Cancer* 138: 189-192, 2020.
  51. Noy A, Lee JY, Cesarman E, et al.: AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood* 126: 160-166, 2015. DOI:10.1182/blood-2015-01-623900
  52. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, et al.: Multicenter study of risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. *J Clin Oncol* 38: 2519-2529, 2020
  53. Alderuccio JP, Olszewski AJ, Evens, et al.: HIV-associated Burkitt lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative analysis. *Blood Adv* 5(14): 2852-2862, 2021
  54. Brunnberg U, Hentrich M, Hoffmann C, et al.: HIV-associated malignant lymphoma. *Oncol Res Treat* 40: 82-87, 2017. DOI:10.1159/000456036
  55. Chamuleau M, et al.: R-CODOX-M/R-IVAC versus dose-adjusted(DA)-EPOCH-R in patients with newly diagnosed high-risk Burkitt lymphoma; first results of a multi-center randomized HOVON/SAKK trial. *Hemasphere* 6(S3): LBA2370, 2022
  56. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, et al.: Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst* 105:1221-1229, 2013. DOI:10.1093/jnci/djt158
  57. Schommers P, Wyen C, Hentrich M, et al.: Poor outcome of HIV-infected patients with plasmablastic lymphoma: results from the German AIDS-related lymphoma cohort study. *AIDS* 27:842-845, 2013.
  58. Cattaneo C, Re A, Ungari M et al.: Plasmablastic lymphoma among human immunodeficiency virus-positive patients: results of a single center's experience. *Leuk Lymph* 56: 267-279, 2015. DOI:10.3109/10428194.2014.911867
  59. Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, et al.: British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med* 15 (Suppl 2): 1-92, 2014. DOI:10.1111/hiv.12136
  60. Bose P, Thompson CL, Gandhi DG, et al.: Response of AIDS related plasmablastic lymphoma (PBL) to bortezomib. *J Clin Oncol* 27(suppl abstr): e19562, 2009.
  61. Castillo JJ, Guerrero-Garcia T, Baldini F et al.: Bortezomib plus EPOCH is effective as front-line treatment in patients with plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol* 184:679-682, 2019. DOI:10.1111/bjh.15156
  62. Narkhede M, Arora S, Ujjani C: Primary effusion lymphoma: current perspectives. *Onco Targets Ther* 11: 3747-3754, 2018. DOI:10.2147/OTT.S167392 eCollection 2018.
  63. Dinmohamed AG, Visser O, Doorduijn JK, Lugtenburg PJ: Treatment and Survival of Patients With Primary Effusion Lymphoma in the Netherlands. *HemaSphere* 2(5): e143, 2018. DOI:10.1097/HS9.0000000000000143

64. Guillet S, Gérard L, Meignin V et al.: Classic and extracavitary primary effusion lymphoma in 51 HIV-infected patients from a single institution. *Am J Hematol* 91: 233-237, 2016. DOI:[10.1002/ajh.24251](https://doi.org/10.1002/ajh.24251)
65. Gupta A, Sen S, Marley E et al.: Management and outcomes of HIV-associated primary effusion lymphoma: a single center experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16 (Suppl): S175-180, 2016. DOI:[10.1016/j.clml.2016.02.018](https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.02.018)
66. Lurain K, Uldrick TS, Ramaswami R et al. Treatment of HIV-associated primary CNS lymphoma with antiretroviral therapy, rituximab, and high-dose methotrexate. *Blood* 136: 2229-2232, 2020.
67. Bower M, Powles T, Williams S, et al.: Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 147:836-839, 2007. DOI:[10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00003](https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00003)
68. Bower M: How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 116:4415-4421, 2010. DOI:[10.1182/blood-2010-07-290213](https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-290213)
69. Gerard L, Berezne A, Galicier L, et al.: Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 Castleman Trial. *J Clin Oncol* 25:3350-3356, 2007. DOI:[10.1200/JCO.2007.10.6732](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.6732)
70. Pria AD, Pinato D, Roe J, et al.: Relapse of HHV8-positive multicentric Castleman disease following rituximab-based therapy in HIV-positive patients. *Blood* 129:2143-2147, 2017. DOI:[10.1182/blood-2016-10-747477](https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-747477)
71. Hoffmann C, Schmid H, Müller M, et al.: Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 118: 3499-3503, 2011. DOI:[10.1182/blood-2011-02-333633](https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-333633)
72. Nagao A, Nakazawa S, Hanabusa H: Short-term efficacy of the IL6 receptor antibody tocilizumab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease: report of two cases. *J Hematol Oncol* 7: 10, 2014. DOI:[10.1186/1756-8722-7-10](https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-10)
73. Bower M, Powles T, Nelson M, Mandalia S, Gazzard B, Stebbing J: Highly active antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus-associated primary cerebral lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 98:1088-1091, 2006. DOI:[10.1093/jnci/djj302](https://doi.org/10.1093/jnci/djj302)
74. Gupta NK, Nolan A, Omuro A et al.: Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 19: 99-108, 2017. DOI:[10.1093/neuonc/now155](https://doi.org/10.1093/neuonc/now155)
75. Lurain K, Uldrick TS, Ramaswami R et al.: Treatment of HIV-associated primary CNS lymphoma with antiretroviral therapy, rituximab, and high-dose methotrexate. *Blood* 136: 2229-2232, 2020
76. O'Neill A, Mikesch K, Fritsch K, et al.: Outcomes for HIV-positive patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy and auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 50: 999-1000, 2015. DOI:[10.1038/bmt.2015.18](https://doi.org/10.1038/bmt.2015.18)
77. Hoffmann C, Schommers P, Wolf E, et al.: CD4+ and CD8+ T-cell kinetics in aviremic HIV-infected patients developing Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma. *AIDS* 30: 753-760, 2016. DOI:[10.1097/QAD.0000000000000980](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000980)
78. Hoffmann C, Hentrich M, Gillor D, et al.: Hodgkin lymphoma is as common as non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive patients with sustained viral suppression and limited immune deficiency: a prospective cohort study. *HIV Med* 16: 261-264, 2015. DOI:[10.1111/hiv.12200](https://doi.org/10.1111/hiv.12200)
79. Hentrich M, Maretta L, Chow KU, et al.: Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Ann Oncol* 17:914-919, 2006, DOI:[10.1093/annonc/mdl063](https://doi.org/10.1093/annonc/mdl063)

80. Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al.: 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. *J Clin Oncol* 30:4111-4116, 2012. [DOI:10.1200/JCO.2011.41.4193](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.4193)
81. Besson C, Lancar R, Prevot S, et al.: High risk features contrast with favorable outcomes in HIV- associated Hodgkin lymphoma in the modern cART era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort. *Clin Infect Dis* 61: 1469-1475, 2015. [DOI:10.1093/cid/civ627](https://doi.org/10.1093/cid/civ627)
82. Sorigué M, Garcia O, Tapia G et al.: HIV-infection has no prognostic impact on advanced stage Hodgkin lymphoma. *AIDS* 31: 1445-1449, 2017 [DOI:10.1097/QAD.0000000000001487](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001487)
83. Louarn N, Galicier L, Bertinchamp R, et al.: First extensive analysis of 18F-labeled fluoro-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in a large cohort of patients with HIV-associated Hodgkin lymphoma: baseline total metabolic tumor volume affects prognosis. *J Clin Oncol* 40(12): 1346-1355, 2022. [DOI:10.1200/JCO.21.01228](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01228)
84. Hentrich M, Müller M, Wyen C, et al.: Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: long-term results of a prospective multi-institutional study. *Oncol Res Treat* 44(Suppl.4): 38(V634), 2021.
85. Rubinstein PG, Moore PC, Rudek MA, et al.: Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma. *AIDS* 32: 605-611, 2018. [DOI:10.1097/QAD.0000000000001729](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001729)
86. Okosun J, Warbey V, Shaw K et al.: Interim fluoro-2-deoxy-D-glucose-PET predicts response and progression-free survival in patients with Hodgkin lymphoma and HIV infection. *AIDS* 26: 861-865, 2012. [DOI:10.1097/QAD.0b013e32835213b1](https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835213b1)
87. Danilov AV, Li H, Press OW et al.: Feasibility of interim positron emission tomography (PET)-adapted therapy in HIV-positive patients with advanced Hodgkin lymphoma (HL): a sub-analysis of SWOG S0816 Phase 2 trial. *Leuk Lymphoma* 58: 461-465, 2017. [DOI:10.1080/10428194.2016.1201573](https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1201573)
88. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al.: Hodgkin lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29: 19-29, 2018.
89. Schommers P, Gillor D, Hentrich M et al.: Incidence and risk factors for relapses in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma as observed in the German HIV-related lymphoma cohort study. *Haematologica* 103: 857-864, 2018. [DOI:10.3324/haematol.2017.180893](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.180893)
90. Balsalobre P, Diez-Martin JL, Re A, et al.: Autologous stem cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol* 27:2192-2198, 2009. [DOI:10.1200/JCO.2008.18.2683](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.2683)
91. Alvarnas JC, Le Rademacher J, Wang Y et al.: Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. *Blood* 128: 1050-1058, 2016. [DOI:10.1182/blood-2015-08-664706](https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-664706)
92. Diez-Martin JL, Balsalobre P, Re A, et al.: Comparable survival between HIV+ and HIV-non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 113:6011-6014, 2009. [DOI:10.1182/blood-2008-12-195388](https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-195388)
93. Hübel K, Re A, Boumendil A et al.: Autologous stem cell transplantation (autoSCT) for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral and rituximab era): a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 54: 1625-1632, 2019.
94. Allred J, Bharucha K, Özütemiz C et al.: Chimeric antigen receptor T-cell therapy for HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma: case report and management recommendations. *Bone Marrow Transplant* 56(3): 679-682, 2021. [DOI:10.1038/s41409-020-01018-7](https://doi.org/10.1038/s41409-020-01018-7)

95. European AIDS Clinical Society Guidelines Version 11.1 October 2021. Part VI: Opportunistic infections and COVID-19: 139. [https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0\\_oct2021](https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021)

## 15 Anschriften der Verfasser

### **Ao. Univ. Prof. Dr. Alexander Egle**

Landeskrankenhaus Salzburg  
3. Med. Universitätsklinik für Hämatologie  
Müllnerhauptstr. 48  
A-5020 Salzburg  
[a.egle@salk.at](mailto:a.egle@salk.at)

### **Prof. Dr. med. Manfred Hensel**

Mannheimer Onkologie Praxis  
Q5, 14-22  
68161 Mannheim  
[hensel@mannheimer-onkologie-praxis.de](mailto:hensel@mannheimer-onkologie-praxis.de)

### **Prof. Dr. med. Marcus Hentrich**

Rotkreuzklinikum München gGmbH  
III. Medizinische Abteilung -  
Hämatologie und Onkologie  
Nymphenburger Str. 163  
80634 München  
[marcus.hentrich@swmbrk.de](mailto:marcus.hentrich@swmbrk.de)

### **PD Dr. Christian Hoffmann**

ICH Stadtmitte  
Adam · Hansen · Hoffmann · Sabranski · Schewe  
Glockengießerwall 1  
20095 Hamburg  
[hoffmann@ich-hamburg.de](mailto:hoffmann@ich-hamburg.de)

### **Prof. Dr. med. Kai Hübel**

Universitätsklinikum Köln  
Klinik I für Innere Medizin  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
[kai.huebel@uk-koeln.de](mailto:kai.huebel@uk-koeln.de)

### **Dr. med. Franz A. Mosthaf**

BAG für Hämatologie, Onkologie und Infektiologie  
Zentrum für ambulante Onkologie  
Kriegsstr. 236  
76135 Karlsruhe  
[mosthaf@onkologie-ka.de](mailto:mosthaf@onkologie-ka.de)

### **Dr. Markus Müller**

St.-Joseph Krankenhaus Berlin  
Klinik für Infektiologie  
Wüsthoffstr. 15  
12101 Berlin

**Prof. Dr. med. Davide Rossi**

Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli  
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana  
Laboratorio di ematologia EOLAB  
CH-6500 Bellinzona  
[davide.rossi@eoc.ch](mailto:davide.rossi@eoc.ch)

**Dr. med. Jan Michael Siehl**

Onkologie Seestrasse  
Seestr. 64  
13347 Berlin  
[jan.siehl@onkologie-seestrasse.de](mailto:jan.siehl@onkologie-seestrasse.de)

**PD Dr. Christoph Wyen**

MVZ II des Universitätsklinikums Köln  
Infektiologie  
Infektionsambulanz  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
[christoph.wyen@uk-koeln.de](mailto:christoph.wyen@uk-koeln.de)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten<sup>8</sup></b>
Egle, Alexander	Universitätsklinikum Salzburg - Salzburger Landeskliniken GesmbH	<b>Ja</b> Advisory Board (Astra Zeneca, Abbvie, Janssen, Roche)	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Vortragshonorare (Astra Zeneca, Abbvie, Janssen, Novartis, Roche)	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hensel, Manfred	Mannheimer Onkologie Praxis	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hentrich, Marcus	Rotkreuzklinikum München	<b>Ja</b> Mitwirkung an Advisory Boards von EusaPharma und Takeda	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Vortragstätigkeit für EusaPharma und Gilead	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hoffmann, Christian	Selbstständig	<b>Ja</b> Gilead Sciences, MSD, Viiv Healthcare, Eusa Pharm, Janssen-Cilag	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Gilead Sciences, MSD, Viiv Healthcare, Eusa Pharm, Janssen-Cilag	<b>Ja</b> Gilead Sciences, MSD, Viiv Healthcare, Eusa Pharm, Janssen-Cilag	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hübel, Kai	Universitätsklinik Köln	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Mosthaf, Franz A.	selbständig	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Müller, Markus	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Rossi, Davide	Ospedale Regionale di Bellinzona	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Siehl, Jan Michael	PD Dr. Alexander Schmittl Onkologie Seestrasse Seestrasse 64 13347 Berlin	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Wyen, Christoph	Eigene Praxis	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

*Legende:*

<sup>1</sup> - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

<sup>2</sup> - Tätigkeit als Berater\*in bzw. Gutachter\*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>3</sup> - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

<sup>4</sup> - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

<sup>5</sup> - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor\*innen oder Koautor\*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer

*Versicherung*

<sup>6</sup> - *Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter\*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

<sup>7</sup> - *Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat*

<sup>8</sup> - *Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft*