

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.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

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

| | |
|--|-----------|
| 1 Zusammenfassung/ Einführung | 2 |
| 2 Grundlagen | 2 |
| 2.1 Definition und Basisinformation..... | 2 |
| 2.2 Epidemiologie | 2 |
| 2.3 Pathogenese | 2 |
| 3 Diagnose..... | 3 |
| 3.1 Klassifikation..... | 3 |
| 3.1.1 Stadien | 3 |
| 3.2 Prognostische Faktoren..... | 3 |
| 4 Therapie | 3 |
| 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 Rezidivtherapie | 8 |
| 4.1.9 Primäre ZNS-Lymphome (PCNSL)..... | 8 |
| 4.1.10 Hodgkin Lymphom..... | 8 |
| 5 Verlaufskontrolle und Nachsorge..... | 9 |
| 5.1 Nachsorge..... | 9 |
| 9 Literatur | 9 |
| 15 Anschriften der Verfasser | 17 |
| 16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten..... | 18 |

HIV-assoziierte Lymphome

Stand: Juni 2019

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 eines der häufigsten nicht-AIDS definierenden Malignome. Die Therapie HIV-assoziiierter Lymphome orientiert sich sowohl an den Ergebnissen großer multizentrischer Studien bei HIV-negativen Patienten und entsprechenden nationalen und internationalen Leitlinien, wie auch an den Ergebnissen klinischer Studien, die bei HIV-positiven Patienten durchgeführt wurden.

Die Empfehlungen „Therapy of HIV-associated lymphoma“ wurde 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 nach dem Kaposi-Sarkom die zweithäufigste HIV-assoziierte Neoplasie. Demgegenüber zählt das Hodgkin-Lymphom zu den häufigsten nicht-AIDS-definierenden Malignomen. Bei den AIDS-assoziierten Todesursachen stehen NHL mittlerweile mit deutlichem Abstand an erster Stelle [3] und bei Krebs-bedingten Todesfällen bei Patienten mit HIV hinter dem Bronchialkarzinom an zweiter Stelle [4, 5].

2.2 Epidemiologie

Vor Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) war die Inzidenz aggressiver NHL gegenüber der HIV-negativen Bevölkerung um das 60 - 200-fache erhöht. In der cART-Ära ist die Inzidenz deutlich zurückgegangen, sie liegt jedoch immer noch 4- bis 16-fach über der bei HIV-negativen Patienten [6- 8]. Das Risiko für die Entwicklung eines HIV-NHL nimmt mit dem CD4-Zell-Nadir bzw. mit fallenden CD4-Zellzahlen zu [9, 10] und wird durch eine anhaltende virale Suppression gesenkt [11]. Frauen weisen ein etwas geringeres Risiko auf als Männer [10]. Das Risiko für die Entwicklung eines HL ist bei HIV-Infizierten (HIV-HL) um das 7 bis 28 fache erhöht [6, 7].

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 Patienten mit HIV diagnostiziert werden [12]. Häufigste Vertreter sind die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL), Burkitt-Lymphome sowie Hodgkin-Lymphome. 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 [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 HIV-negativen Patienten mit malignen Lymphomen [15]. Circa 70% der Patienten werden in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Häufig finden sich B-Symptome und ein extranodaler Befall. Einer retrospektiven Untersuchung zufolge weisen 6% aller Patienten mit HIV-DLBCL einen ZNS-Befall auf [16].

3.2 Prognostische Faktoren

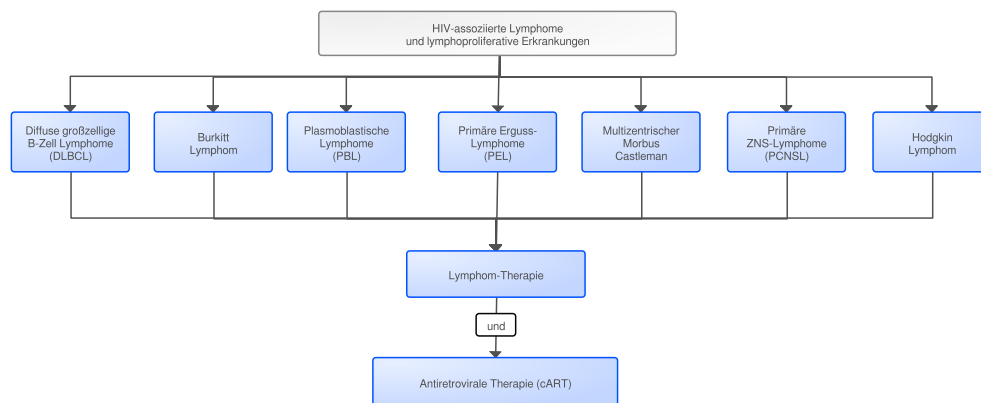
Die Prognose von Patienten mit HIV-NHL hat sich seit Einführung der cART erheblich gebessert [17, 18, 19, 20]. Sie wird maßgeblich bestimmt von der CD4-Zellzahl und dem internationalen Prognose-Index (IPI), in den die Faktoren Alter, Lymphom-Stadium, Höhe der LDH, Extranodalbefall und Performance-Status (PS) eingehen [18, 19, 20]. Bei guter CD4-Zellzahl und niedrigem IPI scheint die HIV-Infektion nicht mehr Prognose-bestimmend zu sein. Allerdings sind ein hoher IPI und das Vorliegen CD20-negativer NHL prognostisch weiterhin ungünstig [21]. Auf Basis der Daten von 487 mit Rituximab-haltiger Chemotherapie behandelter Patienten wurde ein neuer Prognose-Index für AIDS-Lymphome entwickelt (ARL-IPI) [22]. Anhand der Faktoren altersadjustierter IPI, Zahl extranodaler Manifestationen und HIV-Score (in den die Faktoren CD4-Zellzahl, HI-Viruslast und vorherige AIDS-Diagnose eingehen) konnten drei prognostische Gruppen mit unterschiedlichem Gesamtüberleben unterschieden werden. Der ARL-IPI ist im Vergleich zum IPI jedoch komplizierter in der Anwendung und bedarf einer Bestätigung durch weitere Studien.

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-assoziierter Lymphome und lymphoproliferativer Erkrankungen



Legende:

— kurative 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 werden [19, 23, 24, 25]. Dabei sind Interaktionen zwischen zytotoxischen und antiretroviralen Substanzen zu beachten, da es in Einzelfällen zu einer deutlichen Steigerung der Chemotherapie-assoziierten Toxizität kommen kann. 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 [26, 27, 28, 29]. 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 wegen der Gefahr kumulierender Nephrotoxizität Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) vermieden werden. Die Integrasehemmer Dolutegravir oder Bictegravir können ebenfalls eingesetzt werden, allerdings bestehen weniger Erfahrungen mit gleichzeitiger Chemotherapie. In jedem Fall empfiehlt sich eine konsiliarische Beratung durch einen in der HIV-Therapie und möglichst auch onkologisch erfahrenen Arzt.

Ein Abfall der CD4-Zellen lässt sich auch durch die simultane Gabe einer cART nicht verhindern [30, 31]. Ein Pausieren der cART sollte jedoch unterbleiben, da es trotz Wiederaufnahme der cART nach Ende der Chemotherapie ca. 12 Monate dauert, bis die CD4-Zellen wieder das Ausgangsniveau erreicht haben [32].

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 [33, 34, 35, 36, 37], 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) [38, 39, 40], siehe [Onkopedia Diffuses Großzelliges B-Zell Lymphom](#). Während eine alleinige Therapie mit CHOP ohne Rituximab in prospektiven Studien bei ca. 50% - 60% der Patienten zu kompletten Remissionen (CR) führte [19, 41], wird die CR-Rate durch Zugabe von Rituximab um ca. 10% gesteigert [38, 30, 40].

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 %) [38]. Dieser Effekt war bei sehr niedrigen Helferzellzahlen (< 50/ μ l) 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 [39, 40, 42, 43, 44, 45]. Die CR-Raten betragen 69% - 76% und die therapieassoziierte infektionsbedingte Mortalität lag zwischen 2% und 9%. Das Gesamtüberleben nach 2 bzw. 3 Jahren war mit 56 % - 75% höher als im historischen Vergleich mit CHOP [41]. Eine Metaanalyse von 16 prospektiven Phase II/III-Studien zeigte einen **signifikanten Überlebensvorteil durch Therapie mit Rituximab** (HR 0.51) [23]. In der prospektiven Deutschen Lymphom-Kohortenstudie zeigte sich, dass Rituximab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie auch bei niedrigen Helferzellen (< 100/ μ l) zu besseren Überlebensraten führt [43]. Rituximab sollte wegen höherer Ansprechraten simultan und nicht sequentiell zur Chemotherapie verabreicht werden [45]. Der Ersatz von Doxorubicin durch pegyliertes liposomales Doxorubicin im Rahmen von R-CHOP führt zu keinen weiteren Vorteilen [46], kann jedoch bei simultanem Kaposi Sarkom erwogen werden.

Ob Keimzentrums-(Germinal center) B-Zell Lymphome (GCB) besser auf eine Chemo- bzw. kombinierte Immuno-Chemotherapie ansprechen als nicht-GCB (aktivierter B-Zell Typ, ABC) kann wegen widersprüchlicher Daten derzeit noch nicht beurteilt werden [44, 47, 48]. Aus der Unterscheidung GCB und ABC ergeben sich somit keine therapeutischen Konsequenzen.

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 [44, 45]. Eine Meta-Analyse zeigte bei Patienten mit HIV-Lymphomen allerdings keinen signifikanten Überlebensvorteil von R-EPOCH gegenüber R-CHOP [23] und DA-R-EPOCH erwies sich gegenüber R-CHOP in einer randomisierten Studie bei HIV-negativen Patienten mit DLBCL in Bezug auf Remissionsraten und Überlebenszeiten ohne Vorteil [49]. 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 Patienten mit 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 Patienten 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 [15, 24, 50]. Bei HIV-negativen Patienten mit DLBCL ist das Risiko für ein ZNS-Rezidiv hoch (10,2% ZNS-Rezidive nach 2 Jahren), wenn mindestens 4 der folgenden 6 Faktoren vorliegen [51]:

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

Bei Patienten mit hohem Risiko für ein ZNS-Rezidiv kann eine ZNS-Prophylaxe erfolgen. Da sich eine klassische ZNS-Prophylaxe als ineffektiv herausgestellt hat, erscheint die Gabe von Hochdosis-MTX in Analogie zur Empfehlung bei HIV-negativen Patienten sinnvoll [51, 52, 53].

Bei manifestem leptomeningealem Befall ist eine i.th. Therapie mit liposomalem Cytarabin ähnlich wirksam wie eine Standardtherapie mit i.th. MTX und Cytarabin [54].

4.1.4 Burkitt Lymphom (BL)

Analog zum Vorgehen bei HIV-negativen Patienten werden auch bei HIV-assoziierten BL dosisintensive Therapien wie das B-ALL-Protokoll der Deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL) mit Erfolg eingesetzt [55, 56, 57]. 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 [57]. Die Lymphom-bedingte Mortalität unterscheidet sich zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten nicht [56]. Andere dosisintensive Protokolle wie CODOX-M/IVAC (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, HD-Methotrexat, Ifosfamid, Etoposid, HD-Cytarabin) führten zu CR-Raten von 71% mit Überlebensraten nach 2 bzw. 3 Jahren von 69% bzw. 52% [58, 59]. Da unter dem B-ALL-Protokoll bei HIV-Infizierten im Vergleich zu HIV-negativen Patienten häufiger schwerwiegende Infektionen und Mukosiden auftreten, bedürfen die Patienten einer Betreuung in erfahrenen Zentren mit engmaschiger Überwachung und einer breiten Supportivtherapie. Sofern es der Allgemeinzustand der Patienten zulässt, sollte das B-ALL-Protokoll zum Einsatz kommen [60, 61].

Die Erfahrungen mit R-EPOCH sind bei HIV-Patienten mit BL sehr begrenzt. In einer klinischen Studie wurden 11 Patienten mit einem Rituximab-intensivierten EPOCH-Protokoll (SC-EPOCH-RR) behandelt, von denen lediglich ein Patient keine CR erreichte und ein anderer an einer sekundären akuten myeloischen Leukämie verstarb [62]. Auf Basis dieser Daten ist eine eindeutige Empfehlung für R-EPOCH jedoch nicht möglich. Allerdings steht hiermit eine Alternative für Patienten mit reduziertem Performance-Status, denen intensive Protokolle nicht zugeordnet werden können, zu Verfügung. Werden Patienten mit SC-EPOCH-RR behandelt, sollten sie in die laufende prospektive Beobachtungskohorte eingeschlossen werden (Kontakt über die GMALL-Studiengruppe).

In großen Kohortenstudien zeigen sich keine Unterschiede mehr in den Überlebensraten zwischen HIV-Patienten mit DLBCL und BL [63, 64].

4.1.5 Plasmoblastische Lymphome (PBL)

PBL sind eine seltene, aber sehr aggressive Lymphomentität mit ungünstiger Prognose [65]. In der deutschen prospektiven Kohortenstudie betrug das Überleben von 18 Patienten mit PBL lediglich 5 Monate [21]. Da der Einsatz intensiver Protokolle im retrospektiven Vergleich nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit geführt hat, werden im Regelfall 6-8 Zyklen CHOP verabreicht, obwohl die hiermit erreichten Remissionsraten und Überlebenszeiten unbefriedigend sind [24, 65, 66]. EPOCH führte in einer kleinen retrospektiven Serie zu ähnlichen Ergebnissen wie CHOP [65]. Durch eine primäre konsolidierende Hochdosischemotherapie (HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) wurden in einer kleinen Fallserie bei 4 von 5 Patienten anhaltende Remissionen erreicht [68], ohne dass sich aus dieser Beobachtung eine klare Empfehlung ergibt.

Durchaus vielversprechend ist der Einbezug von Bortezomib [69, 70]. Eine Therapie mit Bortezomib-EPOCH führte in einer kleinen retrospektiven Serie von 6 Patienten zu einem medianen Überleben von 53 Monaten [71]. Zusammenfassend sind 6 Zyklen Bortezomib-CH(O)P oder Bortezomib-EPOCH sinnvolle Optionen. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und stabiler Immunsituation kann auf Basis einer Einzelfallentscheidung eine konsolidierende HDCT mit ASCT angeschlossen werden.

4.1.6 Primäre Erguss-Lymphome (PEL)

Auch PEL zeigen einen aggressiven Verlauf mit ungünstiger Prognose [72, 73]. Am häufigsten wurden CHOP bzw. CHOP-ähnliche Protokolle eingesetzt. Die CR-Raten lagen in kleinen Fallserien und retrospektiven Studien zufolge zwischen 43% und 57% bei einem medianen Gesamtüberleben von 6 Monaten [72]. In der Deutschen Lymphom-Kohorte erreichten lediglich 2 von 12 Patienten (17%) eine anhaltende Remission [74]. Etwas besser sind die Ergebnisse einer retrospektiven Studie aus Frankreich, in der bei 32 von 45 CHOP/CHOP-like behandelten Patienten auch Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX) gegeben worden war [75]. Die CR Rate betrug 62% bei Patienten mit klassischem PEL und 41% bei Patienten mit einer extracavitären PEL-Variante. Die 5-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit lag bei 43% in der klassischen und 39% in der extracavitären Gruppe. Wegen ergussbedingt möglicher Verzögerung der MTX-Clearance sollte MTX jedoch eher zurückhaltend eingesetzt werden. Zusammenfassend ist eine Standardtherapie nicht definiert. Sinnvoll erscheint die Kombination von Bortezomib mit Chemotherapie, die in einer Serie von 4 Patienten zu anhaltenden Remissionen nach einer Nachbeobachtungszeit von 4, 12, 63 und 100 Monaten geführt hat [76].

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 hoher Mortalität [77, 78]. 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% [77, 79] und 5-Jahresüberleben von 88% [80]. Zu beachten ist, dass unter Rituximab Kaposi-Sarkome reaktiviert werden können. In einer retrospektiven Studie mit 52 Patienten führte eine Therapie mit Rituximab alleine oder in Kombination mit Chemotherapie zu einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Chemotherapie [81]. Bei Patienten mit schlechtem PS und einer Organbeteiligung als Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung sollte eine Rituximab-haltige Chemotherapie erwogen werden [78]. In kleinen Serien haben sich CHOP(+R) oder Etoposid (100 mg/m² wöchentlich x 4) (+R) als effektiv erwiesen.

Rezidive sind häufig, lassen sich aber auch wiederholt gut mit Rituximab behandeln [80]. Der für die Therapie von Patienten mit multizentrischen Morbus Castleman zugelassene Anti-IL-6 Antikörper Siltuximab wurde in der Zulassungsstudie nur an HHV8-negativen Patienten untersucht. Eine Therapie mit dem IL-6-Rezeptor Antikörper Tocilizumab führte bei 2 Patienten mit HIV- und HHV8-assoziiertem MCD zu einer raschen, jedoch nur vorübergehenden klinischen Besserung mit Rezidiven nach 15 bzw. 22 Wochen [82].

4.1.8 Rezidivtherapie

Die Rezidivrate von Patienten mit AIDS-Lymphomen in erster CR beträgt 11,4% [83]. Vor Einführung der cART betrug das mediane Überleben von Patienten mit NHL-Rezidiv unter einer konventionellen Salvagetherapie weniger als 6 Monate. In der cART-Ära ist die Standardtherapie für Patienten mit Chemotherapie-sensitivem Rezidiv eines aggressiven B-Zell Lymphoms oder eines Hodgkin Lymphoms eine Salvage-Chemotherapie gefolgt von einer HDCT mit ASCT [84, 85, 86]. Suffiziente Stammzell-Mobilisierungen sind meist problemlos durchführbar [87]. In einer prospektiven Phase II Studie bei Patienten 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% [86]. In vergleichenden retrospektiven Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied im erkrankungsfreien Überleben und Gesamtüberleben zwischen Patienten mit oder ohne HIV-Infektion [88, 89].

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-Patienten mit 8% bis 9% höher als bei HIV-negativen Patienten [88, 90]. In der aktuellen Analyse der EBMT waren 65% der Todesfälle infektionsbedingt [90]. Bei Patienten mit rezidivierten oder refraktären HIV-Lymphomen sollte eine HDCT mit ASCT frühzeitig vorgesehen werden. Werden Patienten als nicht-transplantabel eingeschätzt oder handelt es sich um spätere Rezidive, sollte auf Salvage-Regime zurückgegriffen werden, die bei Patienten ohne HIV-Infektion etabliert sind.

4.1.9 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 [24, 60, 91, 92]. Während das mediane Überleben von Patienten mit AIDS-PCNSL ohne cART ca. 2 - 4 Monate betrug, hat sich die Prognose inzwischen deutlich gebessert [24, 60, 93].

Die Ganzhirnbestrahlung wurde wegen des schlechten Allgemeinzustandes der Patienten lange Zeit als Standardtherapie angesehen [24]. In einer Serie von 23 Patienten wurde durch eine Ganzhirnbestrahlung plus cART ein 3-Jahres-Überleben von 63% berichtet [94]. Eine Chemotherapie mit HD-MTX ± weiterer Zytostatika in Kombination mit cART führte in einer retrospektiven Serie bei 13 von 20 Patienten (65%) zu anhaltender Lymphomfreiheit [95]. Wegen der Spättoxizität einer Ganzhirnbestrahlung sollte die Primärtherapie von Patienten mit HIV-PCNSL in einer HD-MTX basierten Chemotherapie mit obligater cART bestehen. In erfahrenen Zentren können Patienten in gutem AZ auch eine konsolidierenden HDCT mit ASCT erhalten, die in Einzelfällen zu anhaltenden Remissionen geführt hat [96].

4.1.10 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 [97, 98, 99]. Inzidenz und Prävalenz des HIV-HL haben seit Einführung der cART eher zugenom-

men [100, 101]. Circa zwei Drittel der Patienten werden in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Prognose von Patienten mit HIV-HL hat sich in der cART-Ära deutlich gebessert [102, 103]. Eine Stadien-adaptierte Therapie des HIV-HL führte in einer prospektiven Studie zu CR-Raten von 96% bei Patienten mit frühen Stadien, von 100% bei intermediären Stadien und 86% bei fortgeschrittenen Stadien. Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren betrug je nach Stadium 96%, 100%, und 87% [31]. Einer retrospektiven Studie zufolge führten 6 - 8 Zyklen ABVD bei Patienten mit Stadium III/IV zu einer CR-Rate von 87% und einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 76% [104]. In drei vergleichenden Kohortenstudien ergaben sich bei Patienten, die mit ABVD therapiert worden waren, in Bezug auf den HIV-Status keine Unterschiede mehr in den Überlebenszeiten [105, 106, 107]. Die Kombination von Brentuximab und AVD wird gegenwärtig in einer Phase II Studie geprüft [108]. Auch wenn retrospektive Daten einen hohen negativ-prädiktiven Wert eines nach 2 oder 3 Zyklen ABVD erfolgten Interim-PETs nahelegen [109], kann eine PET-adaptierte Therapiestrategie in der Behandlungsroutine wegen der hierfür noch unzureichenden Evidenz nicht empfohlen werden [110].

Patienten mit HIV-HL und frühen Stadien sollten 2 Zyklen ABVD erhalten, gefolgt von einer involved-field (IF) Bestrahlung. Obwohl in der HIV-HL Studie eine Strahlendosis von 30 Gy eingesetzt wurde, erscheint – angelehnt an Ergebnisse, die bei HIV-negativen HL-Patienten mit frühen Stadien gewonnen wurden [111] – eine geringere Strahlendosis von 20 Gy sinnvoll. Standardtherapie für Patienten mit intermediären Stadien sind 4 Zyklen ABVD gefolgt von 30 Gy IF-Strahlentherapie. Patienten mit fortgeschrittenen Stadien sollten 6-8 Zyklen ABVD oder 6 Zyklen BEACOPP-basis erhalten [31]

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

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

5.1 Nachsorge

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

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. 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
4. Vandenhende M-A, Roussillon C, Henard S, et al.: Cancer related causes of death among HIV-infected patients in France in 2010: evolution since 2000. *PLoS One* 10: e0129550, 2015. DOI:10.1371/journal.pone.0129550
5. 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

6. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al.: Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 103: 416-422, 2010. DOI:[10.1038/sj.bjc.6605756](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605756)
7. Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, et al.: Cumulative incidence of cancer among persons with HIV in North America: a cohort study. *Ann Intern Med* 163: 507-518, 2015. DOI:[10.7326/M14-2768](https://doi.org/10.7326/M14-2768).
8. Park LS, Tate JP, Sigel K, et al.: Time trends in cancer incidence in persons living with HIV/AIDS in the antiretroviral therapy era: 1997-2012. *AIDS* 30: 1795-806, 2016. DOI:[10.1097/QAD.0000000000001112](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001112).
9. Bower M, Fisher M, Hill T, et al.: CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin`s lymphoma in individuals with HIV in the UK. *Haematologica* 94:875-880, 2009. DOI:[10.3324/haematol.2008.002691](https://doi.org/10.3324/haematol.2008.002691)
10. AIDS-defining Cancer Project Working Group of IeDEA and COHERE in EuroCoord: Non-Hodgkin lymphoma risk in adults living with HIV across five continents. *AIDS* 32: 2777-2786, 2018. DOI:[10.1097/QAD.0000000000002003](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002003).
11. 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](https://doi.org/10.7326/M16-2094).
12. 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.
13. 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).
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](https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-567479).
15. Dührsen U, Fridrik MA, Klapper W, Schmitz N: [Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom \(DLBCL\). Leitlinie](#). Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.
16. 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](https://doi.org/10.1111/bjh.13998).
17. Hoffmann C, Wolf E, Fätkenheuer G, et al.: Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 17:1521-1529, 2003. PMID:[12824790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12824790/)
18. Bower M, Gazzard B, Mandalia S, et al.: A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 143: 265-273, 2005. PMID:[16103470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16103470/)
19. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16502436/)
20. 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](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv036).

21. 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.
22. 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.
23. 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
24. 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
25. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-001.html (Version 7 vom 29.11.2017).
26. Cingolani A, Torti L, Pinnetti C, et al.: Detrimental clinical interaction between ritonavir-boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV-infected patients with Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 24: 2408-2412, 2010. DOI:10.1097/QAD.0b013e32833db989
27. Ezzat HM, Cheung MC, Hicks LK, et al.: Incidence, predictors and significance of severe toxicity in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymph* 53: 2390-2396, 2012. DOI:10.3109/10428194.2012.697560
28. 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.
29. Focà E, Cavaglià G, Rusconi S, et al.: Survival in HIV-infected patients with lymphoma according to the choice of antiretroviral treatment: an observational multicentre study. *HIV Med* 19: 523-531, 2018. DOI:10.1111/hiv.12624.
30. 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
31. 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
32. 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
33. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-006.html (Version 2.0 vom 12.09.2014).
34. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilientfeld-Total M: Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors : Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 92: 433-442, 2013. DOI:10.1007/s00277-013-1698-0
35. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal, et al.: Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies - Update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 94: 1441-1450, 2015. DOI:10.1007/s00277-015-2447-3.

36. Nicolini LA, Zappulo E, Viscoli C, Mikulska M: Management of chronic viral hepatitis in the hematological patient. *Expert Rev Anti Infect Ther* 16: 227-241, 2018. DOI: [10.1080/14787210.2018.1438264](https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1438264).
37. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel Net al.: Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. 2017 Update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 97: 197-207, 2018. DOI:[10.1007/s00277-017-3196-2](https://doi.org/10.1007/s00277-017-3196-2).
38. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15914552/)
39. 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)
40. 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)
41. Ratner L, Lee J, Tang S, et al.: Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 19:2171-2178, 2001. PMID:[11304769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11304769/)
42. 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/)
43. 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)
44. 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)
45. 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)
46. 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)
47. 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)
48. Xicoy B, Ribera J-M, Mate JL et al.: Immunohistochemical expression profile and prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma with or without human immunodeficiency virus infection. *Leuk Lymphoma* 51: 2063-2069, 2010. DOI: [10.3109/10428194.2010.520772](https://doi.org/10.3109/10428194.2010.520772).
49. Wilson WH, Sin-Ho J, Pitcher BN et al.: Phase III Randomized study of R-CHOP versus DA-EPOCH-R and molecular analysis of untreated diffuse large B-cell lymphoma: CALGB/Alliance 50303. *Blood* 128(22): Abstract 469, 2016.

50. Spina M, Chimienti E, Martellotta F, et al.: Phase 2 study of intrathecal, long-acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 116:1495-1501, 2010. DOI:[10.1002/cncr.24922](https://doi.org/10.1002/cncr.24922)
51. 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).
52. 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)
53. 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).
54. 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/)
55. Hoffmann C, Wolf E, Wyen C, et al.: AIDS-associated Burkitt- or Burkitt-like lymphoma: short intensive polychemotherapy is feasible and effective. *Leuk Lymph* 47:1872-80, 2006. PMID:[17065000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17065000/)
56. 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](https://doi.org/10.1002/cncr.27918)
57. 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](https://doi.org/10.3109/10428194.2013.878933)
58. 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](https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283301578)
59. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-623900).
60. Brunnberg U, Hentrich M, Hoffmann C, et al.: HIV-associated malignant lymphoma. *Oncol Res Treat* 40: 82-87, 2017. DOI:[10.1159/000456036](https://doi.org/10.1159/000456036).
61. Meister A, Hentrich M, Wyen C, Hübel K: Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. *Eur J Haematol* 101: 119-126, 2018. DOI:[10.1111/ejh.13082](https://doi.org/10.1111/ejh.13082).
62. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M et al.: Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 369: 1915-1925, 2013. DOI:[10.1056/NEJMoa1308392](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308392).
63. 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](https://doi.org/10.1093/jnci/djt158)
64. Schommers P, Hentrich M, Hoffmann C, et al.: Survival with 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](https://doi.org/10.1111/bjh.13221).

65. Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, et al.: Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma. Poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 118:5270-5277, 2012. DOI:10.1002/cncr.27551
66. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN: The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood* 125: 2323-2330, 2015. DOI:10.1182/blood-2014-10-567479.
67. Noy A, Lensing SY, Moore PC, et al.: Plasmablastic lymphoma is treatable in the HAART era. A 10 year retrospective by the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymph* 57: 1731-1734, 2016. DOI:10.3109/10428194.2015.1113281.
68. 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.
69. 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.
70. Saba NS, Dang D, Saba J, et al.: Bortezomib in plasmablastic lymphoma: a case report and review of the literature. *Onkologie* 36:287-291, 2013. DOI:10.1159/000350325
71. 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.
72. Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E: Primary effusion lymphoma. *Oncologist* 12: 569-576, 2007. PMID:17522245
73. 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.
74. Hentrich M, Schommers P, Müller M, et al.: Characteristics and outcome of HIV-associated Primary Effusion Lymphoma (PEL) as observed in the German HIV-related lymphoma cohort study. *Blood* 132 Suppl 1: 1719, 2018.
75. 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.
76. 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.
77. 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
78. Bower M: How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 116:4415-4421, 2010. DOI:10.1182/blood-2010-07-290213
79. 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
80. 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.
81. 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

82. 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.
83. 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.
84. Re A, Michieli M, Casari S, et al.: High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood* 114:1306-1313, 2009. DOI:10.1182/blood-2009-02-202762
85. 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
86. 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.
87. Re A, Cattaneo C, Skert C, Balsalobre P, Michieli M et al.: Stem cell mobilization in HIV seropositive patients with lymphoma. *Haematologica* 98:1762-1768, 2013. DOI:10.3324/haematol.2013.089052
88. 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
89. Krishnan A, Palmer JM, Zaia JA et al.: HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for Non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 1302-1308, 2010. DOI:10.1016/j.bbmt.2010.03.019.
90. Hübel K, Re A, Boumendil A et al.: Autologous stem cell transplantation (autoSCT) for HIV-associated lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy (cART): a retrospective analysis of the EBMT Lymphoma Working Party. *Blood* 128: abstract 2257, 2016.
91. Hensel M, Goetzenich A, Lutz T, et al.: HIV and cancer in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 108:117-122, 2011. DOI:10.3238/arztebl.2010.0117
92. 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
93. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, et al.: Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 15:2119-2127, 2001. PMID:11684931
94. Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, et al.: Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol* 84: 499-505, 2010. DOI:10.1111/j.1600-0609.2010.01424.x.
95. 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.
96. 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.
97. Bohlius J, Schmidlin K, Boué F, et al.: *Blood* 117:6100-6108, 2011. DOI:10.1182/blood-2010-08-301531

98. Rosenberg PS, Fily F, et al.: HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *Blood* 118:44-49, 2011. DOI:[10.1182/blood-2011-02-339275](https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-339275)
99. 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).
100. Powles T, Robinson D, Stebbing J, et al.: Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 27:884-890, 2009. DOI:[10.1200/JCO.2008.19.6626](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6626)
101. 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)
102. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al.: Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 124:455-462, 2004. PMID:[15142115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142115/)
103. 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)
104. Xicoy B, Ribera J-M, Miralles P, et al.: Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 92:191-198, 2007. PMID:[10.3324/haematol.10479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.3324/haematol.10479/)
105. 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)
106. 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).
107. 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).
108. 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).
109. 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).
110. 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),
111. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al.: Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 363:640-652, 2010. DOI:[10.1056/NEJMoa1000067](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000067)

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Marcus Hentrich

Rotkreuzklinikum München gGmbH
III. Medizinische Abteilung -
Hämatologie und Onkologie
Nymphenburger Str. 163
80634 München
Tel: 089 1303-39250
Fax: 089 1303-394335
marcus.hentrich@swmbrk.de

PD Dr. med. Alexander Egle

Landeskrankenhaus Salzburg
3. Med. Universitätsklinik für Hämatologie
Müllnerhauptstr. 48
A-5020 Salzburg
Tel: 0043 662 4482- 57700
a.egle@salk.at

Prof. Dr. med. Manfred Hensel

Mannheimer Onkologie Praxis
Q5, 14-22
68161 Mannheim
Tel: 0621 22430
Fax: 0621 28433
hensel@mannheimer-onkologie-praxis.de

PD Dr. Christian Hoffmann

ICH Stadtmitte
Adam · Hansen · Hoffmann · Sabranski · Schewe
Glockengießerwall 1
20095 Hamburg
Tel: 040 2800420-0
hoffmann@ich-hamburg.de

Prof. Dr. med. Kai Hübel

Universitätsklinikum Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel: 0221 478-86177
Fax: 0221 478-97230
kai.huebel@uk-koeln.de

Dr. med. Franz A. Mosthaf

Gemeinschaftspraxis für
Hämatologie, Onkologie und Infektiologie
Zentrum für ambulante Onkologie
Kriegsstr. 236
76135 Karlsruhe
Tel: 0721 853-505
Fax: 0721 853-506
mosthaf@onkologie-ka.de

Dr. Markus Müller

Vivantes Auguste-Viktoria Klinikum Berlin
 Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Infektiologie
 Rubensstr. 125
 12159 Berlin
 Tel: 030 130-208125
 Fax: 030 130-205220
mamue999@hotmail.com

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

Dr. Jan Michael Siehl

Onkologie Seestrasse
 Seestr. 64
 13347 Berlin
 Tel: 030 455095-0
 Fax: 030 455095-22
jan.siehl@onkologie-seestrasse.de

PD Dr. Christoph Wyen

MVZ II des Universitätsklinikums Köln
 Infektiologie
 Infektionsambulanz
 Kerpener Str. 62
 50937 Köln
 Tel: 0221 478-4433
 Fax: 0221 478-3470
christoph.wyen@uk-koeln.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).

| Name | Anstellung/ Praxis | Bera- tung / Gutach- ten | Aktien/ Fonds | Patent / Urheber- recht/ Lizenz | Hono- rare | Finanzie- rung wis- senschaft- licher Untersu- chungen | Andere finanzi- elle Beziehun- gen | Andere mögliche COI ¹ |
|----------|---|--|------------------|--|---|---|--|--|
| Hentrich | Rotkreuzklinikum München | Abbvie, Amgen, BMS, Cel- gene, Janssen, Sanofi, Takeda | - | - | Amgen, Janssen, MSD, Sanofi, Takeda | - | - | - |
| Egle | Paracelsus Medizin. Universität Salz- burg, Univ.-Klinik für Innere Medizin III | Roche | - | - | Roche | - | - | - |
| Hensel | Mannheimer Onko- logie Praxis | - | - | - | Roche | - | - | - |

| Name | Anstellung/ Praxis | Beratung / Gutachten | Aktien/ Fonds | Patent / Urheberrecht/ Lizenz | Honore | Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen | Andere finanzielle Beziehungen | Andere mögliche COI ¹ |
|----------|---|--|------------------|-------------------------------------|---|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Hoffmann | Selbständig, ICH- Hamburg | Signal Iduna | - | - | Janssen- Cilag, Gilead Sciences, MSD, The- ratech, ViiV Health- care, Novartis | Janssen- Cilag, Gilead Sci- ences | - | - |
| Hübel | Uniklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin | - | - | - | - | - | - | - |
| Mosthaf | Sebständig, Gemeinschaftspraxis Karlsruhe | - | - | - | - | - | - | - |
| Müller | Vivantes GmbH, Berlin | -- | - | - | - | - | - | - |
| Rossi | Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Bellinzona, Schweiz | Abbvie, Janssen, Gilead, Astra Zeneca, Cellestia, Verastem, Xentric, MSD | | | Abbvie, Janssen, Gilead, Roche | Abbvie, Gilead, , Cellestia, Xentric, Janssen | | |
| Siehl | Onkologie See- strasse, Berlin | - | - | - | - | - | - | - |
| Weyn | Selbständig, Praxis | - | - | - | ViiV, Gilead, Abbvie, BMS, Janssen , MSD, Hexal | - | - | - |

Legende:

¹ COI: Conflict of Interest, Interessenkonflikt; - kein Interessenkonflikt