

HIV-assoziierte Lymphome

Beschreibung

Diagnose

Therapie



HIV-assoziierte Lymphome

1 HIV-assoziierte Lymphome – was versteht man darunter?

Lymphome (umgangssprachlich „Lymphdrüsenkrebs“) sind bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems, welches für die Immunabwehr zuständig ist. Lymphome entstehen, wenn bestimmte Zellen der Immunabwehr, sogenannte B- oder T-Lymphozyten, in ihrem Reifungsprozess entarten. Die fehlerhaften Immunzellen vermehren sich dann unkontrolliert, sind aber funktionslos.

Es werden zahlreiche Subtypen an Lymphomen unterschieden, je nachdem, auf welcher Stufe der Ausreifung der Lymphozyten die Entartung auftritt. Lymphome lassen sich in zwei große Gruppen einteilen: Hodgkin-Lymphome (HL) und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), letztere nach ihrem klinischen Verlauf wiederum in aggressive Lymphome und indolente Lymphome. Treten diese Lymphome bei HIV-positiven Patientinnen und Patienten auf, handelt es sich um ein HIV-assoziiertes Lymphom.

Aggressive NHL eines HIV-positiven Menschen sind gemäß Definition AIDS-definierende Tumorerkrankungen, das heißt, mit diesem Lymphom ist das Stadium „AIDS“ erreicht. Für andere Lymphomtypen, vor allem das HL, gilt dies nicht; vielmehr zählt das HL zu den häufigsten nicht-AIDS-definierenden Krebserkrankungen.

2 Warum und wie entstehen HIV-assoziierte Lymphome?

Grundsätzlich kann jeder HIV-positive Mensch ein Lymphom entwickeln. Es wurde aber beobachtet, dass das Risiko für ein Lymphom und auch für andere Krebserkrankungen mit abnehmender Anzahl der Helferzellen steigt; insbesondere Personen mit Helferzellen unter $100/\mu\text{l}$ sind besonders gefährdet. Somit wird die Entstehung eines Lymphoms durch eine HIV-bedingte Immunschwäche begünstigt. Die Ursachen für die Entwicklung eines HIV-Lymphoms sind jedoch vielfältig – denn so verschiedenartig das Erscheinungsbild der Lymphome ist, so unterschiedlich sind auch die möglichen Entstehungsmechanismen (Pathogenese). Auslöser kann beispielsweise eine sogenannte chronische Antigenstimulation sein. Sie entsteht, wenn sich das Immunsystem über längere Zeit mit anderen und fremden Eiweißen, genetischen Veränderungen oder auch einer weiteren Virusinfektion auseinandersetzen muss. Bei 40% der von einem HIV-Lymphom Betroffenen wird das Epstein-Barr-Virus (EBV) gefunden.

Das seltene primäre Erguss-Lymphom ist praktisch immer mit einer Infektion durch das humane Herpes-Virus 8 (HHV8) assoziiert. Darüber hinaus gibt es weitere Veränderungen, die in Zusammenhang mit der Entwicklung eines HIV-Lymphoms stehen können. So finden sich bei einigen Betroffenen erhöhte Werte für bestimmte Botenstoffe (z.B. die Interleukine IL-6 oder IL-10) oder auch erhöhte Spiegel von sogenannten freien Immunglobulin-Leichtketten im Blut. Diese Auffälligkeiten können auch schon vor Ausbildung des Lymphoms auftreten, ihre ge-

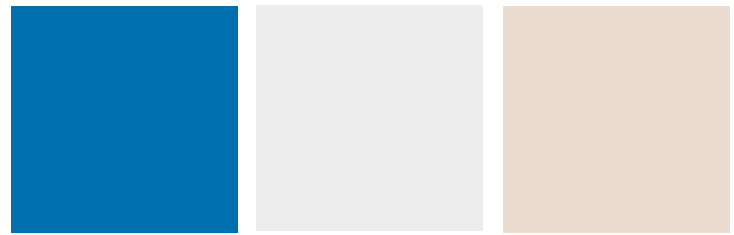


naue Einordnung im Rahmen der Entwicklung eines HIV-Lymphoms ist aber bisher unklar.

3 Wie häufig sind HIV-assoziierte Lymphome ?

Einen entscheidenden Wendepunkt in der Häufigkeit des Auftretens von HIV-Lymphomen findet sich mit der Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) im Jahre 1996, wodurch eine effektive Kontrolle der HIV-Infektion gelang und die Anzahl der Helferzellen angehoben werden konnte. Vor der Einführung der cART war die Inzidenz beispielsweise aggressiver NHL bei HIV-positiven Menschen um das 60- bis 200-Fache gegenüber der HIV-negativen Bevölkerung erhöht. Nach Einführung der cART ist die Inzidenz deutlich zurückgegangen, sie liegt jedoch immer noch 4- bis 16-fach über jener von HIV-negativen Menschen. Das Risiko für die Entwicklung eines HIV-assoziierten HL ist um das 7-bis 28-Fache erhöht, ein eindeutiger Rückgang ist seit Einführung der cART bisher jedoch nicht erkennbar.

Unter den HIV-assoziierten NHL finden sich fast ausschließlich aggressive Lymphome, am häufigsten diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) (Anteil 36–53 %), gefolgt von Burkitt-Lymphomen (BL) (12–35 %). Deutlich seltener finden sich primäre Erguss-Lymphome (PEL) oder plasmoblastische Lymphome (PBL), welche praktisch nur bei HIV-infizierten Personen auftreten. Lymphome des zentralen Nervensystems finden sich heute nur noch sehr selten. Auch indolente HIV-Lymphome sind eine Rarität.



Das mediane Alter von Personen mit HIV-Lymphomen liegt zwischen 40 und 45 Jahren. Über 90 % der Betroffenen sind männlich. Dies hängt vor allem damit zusammen, dass sich Männer häufiger mit HIV infizieren als Frauen (ca. 4:1 in Deutschland).

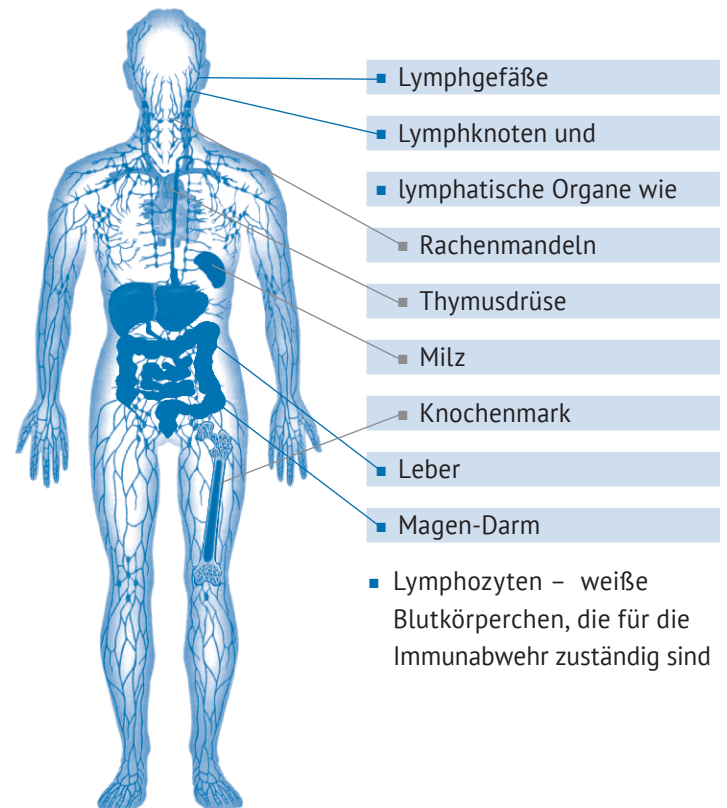


Abbildung 1: Das lymphatische System



4 Wer erkrankt an HIV-assoziierten Lymphomen?

Das Risiko, an einem HIV-Lymphom zu erkranken, steht in einer Wechselbeziehung zur Anzahl der Helferzellen und zur Viruslast: Je höher die Anzahl an Helferzellen im Blut und je geringer die Viruslast, desto geringer ist das Risiko, an einem HIV-Lymphom zu erkranken. Damit nimmt die cART eine zentrale Rolle in der Entstehung eines HIV-Lymphoms ein: Eine verspätet begonnene oder nicht korrekt durchgeführte cART, auch Therapieunterbrechungen, können das Auftreten eines Lymphoms begünstigen. Ebenso kann eine Infektion mit anderen Viren wie HHV8, EBV oder mit Hepatitis B- oder C-Viren zur Entstehung eines Lymphoms beitragen. Auch ein Verlust der Immunität gegen EBV, die normalerweise lebenslang anhält, ist ein möglicher Auslöser für ein HIV-Lymphom.

5 Wie bemerkt man diese Erkrankung?

Grundsätzlich unterscheiden sich die Beschwerden, die ein HIV-Lymphom verursacht, nicht von den Symptomen bei anderen Lymphomerkrankungen. Hierzu zählen die schmerzlose Lymphknotenschwellung, Abgeschlagenheit, Juckreiz sowie die klassischen „B-Symptome“: Fieber, Nachtschweiß (mit Wechsel der Kleidung und/oder Bettwäsche) und unklarer Gewichtsverlust (mehr als 10 % in den letzten 6 Monaten). Diese Symptome müssen jedoch nicht auftreten und sind unspezifisch, finden sich also auch bei anderen, nicht bösartigen Erkrankungen. Erschwerend kommt bei HIV-Lymphomen hinzu, dass solche Symptome auch auf die HIV-Erkrankung selbst zu-



rückgeführt werden können. Opportunistische Infektionen (= Infektionen, die vor allem bei stark immungeschwächten Personen zu finden sind, z.B. Toxoplasmose, Tuberkulose) können ähnliche Symptome hervorrufen. Darüber hinaus kann das Lymphom auch „extranodal“ auftreten, d.h. es befällt nicht nur die Lymphknoten, sondern auch andere Körperteile, wodurch ein breites Spektrum unterschiedlicher Beschwerden auftreten kann.

Am häufigsten betroffen sind folgende Organe:

- Magendarmtrakt – das Lymphom kann hier z.B. zu Blut im Stuhl, Erbrechen oder Verstopfung führen
- Leber – kann sich z.B. durch Gelbsucht oder Oberbauchschmerzen äußern
- Knochenmark – dies führt nicht selten zu Blutbildveränderungen, beispielsweise einer Blutarmut mit Abfall der roten Blutkörperchen (= Anämie), einem Rückgang der weißen Blutkörperchen (= Leukozytopenie) oder der Blutplättchen (= Thrombozytopenie)

6 Wie wird ein HIV-assoziiertes Lymphom diagnostiziert?


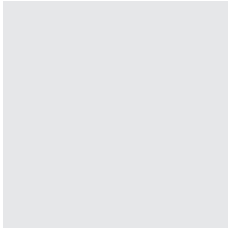
Bei jedem Verdacht auf eine Lymphomerkrankung muss zwingend eine Gewebeentnahme erfolgen, um ein Lymphom auszuschließen oder um es zu bestätigen und den Subtyp festzulegen. Je mehr Gewebe entnommen wird, desto exakter können Ärztinnen und Ärzte für Pathologie eine Diagnose stellen. Eine sogenannte Feinnadel-Aspira-

tion ist nicht ausreichend. Wenn die Diagnose vorliegt, folgt das „Staging“ – also die Feststellung der Ausbreitung des Lymphoms im Körper. Das Ergebnis des Stagings beeinflusst die Festlegung der Therapie sowie die dafür erforderlichen Voruntersuchungen: eine Computer-Tomografie von Hals, Thorax (= Brustkorb), Abdomen (= Bauch), eine Knochenmarkpunktion, Laboruntersuchungen, eine Lungenfunktion und ein Ultraschall des Herzens. In Einzelfällen kann auch eine Magen- oder Darmspiegelung erforderlich werden. Nicht ganz klar ist der Stellenwert einer Positronen-Emissions-Tomografie (PET). Dieses Verfahren wird heute regelmässig bei HIV-negativen Patientinnen und Patienten mit einem HL oder DLBCL eingesetzt, um aktives Lymphomgewebe besser zu identifizieren. Bei HIV-positiven Lymphomkranken besteht jedoch die Gefahr einer Fehlinterpretation durch die HIV-Infektion oder andere Infektionen.

7 Wie werden HIV-assoziierte Lymphome behandelt?

Die Therapie der HIV-Lymphome hängt vom Typ und dem Stadium des Lymphoms ab. Zudem spielen bei der Wahl der Behandlung auch der Allgemeinzustand des Betroffenen, relevante Begleiterkrankungen und die aktuelle Situation der HIV-Infektion eine Rolle.

An einem DLBCL erkrankte Menschen erhalten in der Regel eine Immunchemotherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon), ein seit einigen Jahrzehnten bewährtes und effektives Therapieregime. Bis auf

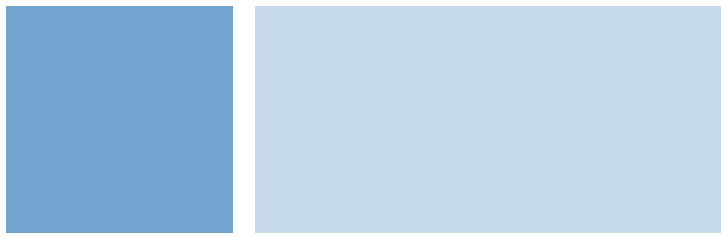


Prednisolon, das in Tablettenform an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1-5) eingenommen wird, erfolgt die Gabe der anderen vier Medikamente als Infusion, in der Regel an einem Tag (Tag 1). Insgesamt werden sechs Zyklen dieser Therapie in jeweils dreiwöchigen Abständen verabreicht.

Liegt ein Burkitt-Lymphom vor, sollte wegen der besonderen Aggressivität dieser Lymphome nach Möglichkeit eine intensivere Chemotherapie zum Einsatz kommen. Bewährt hat sich das sogenannte B-NHL/B-ALL-Protokoll der Deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL). Die Verabreichung dieses intensiven und ebenfalls in 3-wöchigen Zyklen gegebenen Protokolls bedarf bei HIV-positiven Personen einer besonderen Expertise und sollte wegen möglicher Nebenwirkungen nur in erfahrenen Zentren eingesetzt werden. Mit dem B-ALL-Protokoll werden bei Menschen mit HIV-Burkitt hohe Heilungsraten erzielt.

Sofern eine intensive Chemotherapie wegen relevanter Begleiterkrankungen nicht eingesetzt werden kann, ist alternativ die Gabe von R-EPOCH (Rituximab, Etoposid, Prednisolon, Vincristin, Cyclophosphamid und Doxorubicin) in einer entsprechend angepassten Dosis möglich. Hierbei handelt es sich um ein weniger intensives und nebenwirkungsärmeres Protokoll. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die Effektivität dieser Therapie bei HIV-Burkitt-Lymphomen etwas geringer ist.

Für Patientinnen und Patienten mit plasmoblastischen Lymphomen ist eine international einheitliche Standardtherapie nicht definiert. In der Regel kommt wie bei den



DLBCL eine CHOP-Chemotherapie zum Einsatz, allerdings ohne den gegen CD20 gerichteten Antikörper Rituximab.

Wird ein Lymphom im Gehirn bzw. im zentralen Nervensystem diagnostiziert (primäres ZNS-Lymphom), müssen Medikamente gegeben werden, die die sogenannte Blut-Hirnschranke überwinden. Wie bei Erkrankten ohne HIV werden Protokolle unter Einschluss von hochdosiertem Methotrexat und hochdosiertem Cytarabin eingesetzt. Gegebenenfalls kann eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation folgen, um den Behandlungserfolg zu konsolidieren.

Bei der Therapie eines HIV-Hodgkin-Lymphoms werden frühe, intermediäre und fortgeschrittene Stadien unterschieden. Erkrankte in frühen Stadien erhalten eine Chemotherapie mit zwei Zyklen nach dem ABVD-Schema, das für die Substanzen Adriamycin (= Doxorubicin), Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin steht. Diese werden als Infusionen an einem Tag verabreicht und dann noch dreimal nach jeweils 14 Tagen wiederholt (zwei Zyklen an den Tagen 1 und 15). Anschließend erfolgt eine ergänzende Strahlentherapie der initial befallenen Lymphknotenregionen. Betroffene mit HIV-HL im intermediären Stadium erhalten vier Zyklen Chemotherapie mit ABVD oder als intensivere Variante zwei Zyklen nach dem sogenannten BEACOPP-eskaliert-Schema (mit den Substanzen Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon, Procarbazin), gefolgt von zwei Zyklen ABVD (2+2). Diese Kombination ist bei HIV-negativen Patientinnen und Patienten mit einem besseren progressionsfreien Überleben (= weniger Erkrankungsrückfälle und Todesfälle) verbunden, allerdings ohne Vorteil im Gesamtüberleben. Bei

Betroffenen, die HIV-positiv sind, gibt es hierzu noch keine systematischen Erfahrungen. Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Stadien eines HIV-HL werden mit sechs Zyklen ABVD oder sechs Zyklen BEACOPP-basis behandelt. Eine klinische Studie zum Einsatz von BEACOPP-eskaliert über vier oder sechs Zyklen (in Abhängigkeit vom Ergebnis eines nach zwei Zyklen erfolgenden PET-CTs) bei Erkrankten in fortgeschrittenen Stadien eines HIV-HL befindet sich in Vorbereitung.

Für alle Entitäten und Stadien gilt, dass die virenunterdrückende (= antiretrovirale) Therapie (ART) der HIV-Infektion unbedingt fortgeführt oder neu begonnen werden sollte. Hierbei ist eine Abstimmung aller behandelnden Ärztinnen und Ärzte wegen möglicher Wechselwirkungen zwischen den HIV-Medikamenten und der Chemotherapie sinnvoll und empfehlenswert. Das Onlinetool „HIV Drug Interactions“ der Universität Liverpool kann hierfür unterstützend sein.

8 Mit welchen Nebenwirkungen ist zu rechnen?

Zu rechnen ist mit den typischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Hierzu zählen vor allem Haarausfall, Übelkeit und eine Unterdrückung der Blutbildung mit Verminderung der weißen und roten Blutzellen sowie der Blutplättchen. Dem Auftreten von Übelkeit wird mit der vorbeugenden Gabe entsprechender Medikamente (= Antiemetika) meist effektiv entgegengewirkt. Relativ häufig entwickelt sich im Laufe der Chemotherapie auch eine Schädigung der Nerven im Bereich von Fingern und Füßen, die sich durch Taubheits- oder Kribbelempfindungen bemerk-



bar machen kann (= Polyneuropathie). Im Zweifelsfall muss das hierfür verantwortliche Medikament Vincristin in der Dosis reduziert oder ganz weggelassen werden. Weitere Nebenwirkungen, wie beispielsweise eine Entzündung der Mundschleimhaut, sind während einer Therapie mit CHOP selten, im Rahmen des B-ALL-Protokolls bei Burkitt-Lymphomen aber häufig. Schädigungen des Herzens oder der Lunge durch einzelne Substanzen der Chemotherapie sind möglich, aber bei entsprechender Beobachtung und Kontrollen mit Herz-Ultraschall und Lungenfunktion sehr selten.

9 Welche Behandlungsergebnisse sind zu erwarten?

Das Therapieziel ist in den allermeisten Fällen die Heilung. Je nach Lymphom-Typ und Stadium des Lymphoms sowie der HIV-Infektion wird dieses Ziel unterschiedlich gut erreicht. Die langfristigen Heilungsraten sind z.B. sehr gut bei Erkrankten in frühen Stadien eines Hodgkin Lymphoms (über 90%), sie betragen bei fortgeschrittenen HL-Stadien 75–80% und liegen beim Burkitt-Lymphom oder DLBCL bei 50–80%.

10 Wer ist auf die Behandlung von HIV-assoziierten Lymphomen spezialisiert?

Die Therapie von Menschen mit HIV-Lymphomen sollte durch niedergelassene und in Krankenhäusern tätige Fachärztinnen und Fachärzte für Hämatologie und Onkologie erfolgen. Da diese nicht automatisch auch über Erfahrung in der Therapie der HIV-Infektion verfügen, sollte wegen der durchzuführenden cART unbedingt eine enge Abstimmung mit den HIV-Ärztinnen und Ärzten erfolgen. Wünschenswert



wäre auch eine Teilnahme an klinischen Studien. Es gibt bei HIV-Lymphomen nur wenige prospektive Therapiestudien, aber auch durch die Teilnahme an einer Registerstudie können mehr Erfahrungen mit diesen relativ seltenen Erkrankungen gewonnen und die bisher verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten hierdurch eventuell weiter verbessert werden.

In Deutschland nehmen, koordiniert durch die Arbeitsgemeinschaft HIV-Neoplasien in der *Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)* und durch die *German Lymphoma Alliance (GLA)*, eine Reihe von Behandlungszentren an Register- bzw. Therapiestudien für Erkrankte mit HIV-Lymphomen teil. Die Sprecher der AG HIV-Neoplasien sowie die Studienzentren der GLA stehen sowohl Betroffenen als auch Ärztinnen und Ärzten für Beratungen zur Verfügung.

■ AG HIV-assoziierte Neoplasien in der DGHO

Sprecher: Prof. Dr. med. Kai Hübel (Köln)

Stellvertreter: Prof. Dr. med. Marcus Hentrich (München)

Prof. Dr. Kai Hübel

Uniklinik Köln | Klinik I für Innere Medizin | 50924 Köln
kai.huebel@uk-koeln.de

Prof. Dr. Marcus Hentrich

Rotkreuzklinikum München | Abteilung
für Innere Medizin III – Hämatologie und Onkologie
Nymphenburger Straße 163 | 80634 München
marcus.hentrich@swmbrk.de

■ German Lymphoma Alliance (GLA)

www.german-lymphoma-alliance.de

Wo bekomme ich Hilfe und Unterstützung?

Beratung für Behandelnde und Betroffene

Im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) haben sich führende Forschungsgruppen und Behandlungszentren zusammengeschlossen. Die Kooperation möchte die Kommunikation zwischen Wissenschaftler:innen, Ärzt:innen und Betroffenen verbessern und Forschungsergebnisse schneller in die breite Versorgung bringen. Ziel ist die optimale Behandlung, Betreuung und Information von Menschen, die an Lymphomen erkrankt sind.

- **Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.**
Gleueler Str. 176-178 | D-50935 Köln
T 0221 478-96000 | F 0221 478-96001
info@lymphome.de | www.lymphome.de

Patienten-Selbsthilfe

Die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH) ist der Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen zur Unterstützung von Erwachsenen mit Leukämien und Lymphomen. Die Geschäftsstelle steht Betroffenen mit Informationen zur Verfügung und vermittelt unter anderem Kontakte zu örtlichen Selbsthilfegruppen.

- **Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.**
Thomas-Mann-Str. 40 | D-53111 Bonn
T 0228 33889-200, F 0228 33889-222
info@leukaemie-hilfe.de | www.leukaemie-hilfe.de