Julia Stephanie Klee
Dr. med.

Maligne Lymphome bei HIV-positiven Patienten – Eine retrospektive Analyse der Patienten der Universitätsklinik Heidelberg sowie der Mannheimer Onkologie Praxis

Fach/ Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Mathias Witzens-Harig

Im Vergleich zur Normalbevölkerung erkranken HIV-positive Patienten deutlich häufiger an malignen Lymphomen. Die Einführung einer antiretroviralen Therapie konnte die Inzidenz senken, jedoch stellen die malignen Lymphome die Haupttodesursache unter den AIDS-assoziierten Todesfällen dar.

In der vorliegenden Arbeit sollten mögliche prognostische und prädiktive Parameter analysiert werden. Dazu wurden die Daten von 50 HIV-positiven Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung an einem malignen Lymphom erkrankten retrospektiv erfasst und statistisch untersucht. Das Patientenkollektiv setzte sich aus Patienten der Universitätsklinik Heidelberg und Patienten der Mannheimer Onkologie Praxis zusammen.

Es dominierte das männliche Geschlecht mit 86 %. Die Patienten waren bei Diagnosestellung des malignen Lymphoms zwischen 18 und 68 Jahren alt. Das mediane Lebensalter lag bei 43,5 Jahren. Nur drei Patienten waren 60 Jahre und älter (6 %). Das mediane Intervall zwischen den Diagnosen der HIV-Infektion und dem malignen Lymphom betrug 4 Jahre (Spannweite: 0-29 Jahre). 14 Patienten erfuhren im Rahmen der Diagnostik ihrer Lymphom-Erkrankung von ihrer HIV-Infektion (28 %).

16 % der Patienten waren an einem Hodgkin-Lymphom (HL) erkrankt und 84 % litten an einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL). Die Patienten mit NHL verteilten sich wie folgt auf die Entitäten: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) 42 %, Burkitt-Lymphom (BL) 26 %, Plasmoblastisches Lymphom (PBL) 12 %, primäres Lymphom des zerebralen Nervensystems (PZNSL) 5 %, Multiples Myelom (MM) 2 %, Lymphom des Schleimhaut assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT) 2 % und Follikuläres Lymphom (FL) 2 %.

Die Mehrheit der Patienten wurde in einem bereits fortgeschrittenen Ann-Arbor-Stadium diagnostiziert. 8/42 Patienten befanden sich in Ann-Arbor-Stadium I (19 %), 9/42 Patienten in Stadium II (21 %), 8/42 Patienten in Stadium III und 17/42 Patienten in Stadium IV (41 %). Unter einer B-Symptomatik litten 11/36 Patienten (31 %).

Die Gesamt-Ansprechrate (ORR) der Patienten dieser Arbeit lag bei 91 % und damit vergleichsweise hoch. 24/43 Patienten erreichten nach Therapie eine komplette Remission (CR) und 15/43 Patienten eine partielle Remission (PR) (56 % und 35 %). Bei einem Patienten lag eine stabile Erkrankung (SD) vor und bei 3/43 Patienten eine progressive Erkrankung (PD) (2 % und 7 %). Ein Rezidiv erlitten 18 % der Patienten. Alle Patienten mit einem Rezidiv waren männlichen Geschlechts.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Laborparameter als mögliche prognostische und prädiktive Parameter analysiert: Serumkonzentration der LDH bei ED des malignen Lymphoms, sCD25-Spiegel, CD4-positive Zellen im Blut, HI-VL zum Zeitpunkt der ED des malignen Lymphoms und die HI-VL nach Lymphom-Therapie.

Die mediane LDH-Konzentration im Serum lag bei 239 u/l (Spannweite 85-3322 u/l). Über den Referenzwert von ≥ 250 u/l erhöht war dieser Laborparameter bei 19/40 der Patienten (47,5 %). Der mediane sCD25-Spiegel betrug 1547 u/ml (Spannweite 305-31464 u/ml). 76 % der Patienten, bei denen dieser Parameter retrospektiv erfasst werden konnte, zeigten eine Erhöhung über den Referenzwert (19/25 Patienten). Ebenfalls erfasst wurde die Anzahl der

CD4-positiven Zellen zum Zeitpunkt der ED des malignen Lymphoms, die im Median 221 Zellen/ μ l (Spannweite 5-1195 Zellen/ μ l) betragen. 14/35 Patienten hatten weniger als 200 Zellen/ μ l (40 %), bei 17/35 Patienten betrug die Zellzahl zwischen 200 und 499 Zellen/ μ l (49 %) und nur 4/35 Patienten hatten $\geq$ 500 Zellen/ μ l im Blut (11 %). Die Analyse der HI-VL zum Zeitpunkt der ED des malignen Lymphoms zeigte 28/44 Patienten mit einer erhöhten VL von $>$ 50 Kopien/ml (64 %). Nach Lymphom-Therapie lag die HI-VL bei nur noch 10/35 Patienten oberhalb von 50 Kopien/ml (29 %).

Bei Betrachtung des PFS konnte festgestellt werden, dass das PFS signifikant durch das Ann-Arbor-Stadium (univariat: $p = 0,052$), dem Vorliegen einer B-Symptomatik (univariat: $p = 0,023$) und dem vorliegendem Remissionsgrad (univariat: $p = 0,003$) beeinflusst wurde. Das 1-Jahres-PFS lag bei 75 % und die Rate sank nach 2 Jahren auf 72 %.

Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 31 Monaten (Spannweite: 0,4-192 Monate) waren 24 % der Patienten verstorben. Das 1-Jahresgesamtüberleben lag bei 87 %, nach 2 Jahren lebten noch 79 % und nach 3 Jahren 76 % der Patienten.

Als signifikante prognostische Marker konnten in den univariaten Analysen die B-Symptomatik (univariat: $p = 0,012$), der Remissionsgrad (univariat: $p < 0,001$), das Vorliegen eines Rezidivs (univariat: $p < 0,001$) und die LDH-Konzentration (univariat, metrisch: $p = 0,003$) identifiziert werden.

Das mediane Überleben der Patienten mit B-Symptomen lag bei 33 Monaten (95% CI: 13-54 Monate) und die 2-JÜR war deutlich schlechter als die 2-JÜR der Patienten ohne B-Symptomatik (68 % versus 91 %). Mit einer medianen Überlebenszeit von 4,6 Monaten (95 % CI: 1,1-8,1 Monate) verstarben alle drei Patienten mit einer PD im Beobachtungszeitraum. Die 2-JÜR für Patienten mit einer CR lag bei 95 % und damit signifikant höher als die 2-JÜR der Patienten mit einer PR (66 %). Das mediane Überleben für Patienten mit Rezidiv lag bei 22 Monaten (95 % CI: 13-32 Monate). Die 2-JÜR für Patienten mit Rezidiv betrug 33 % und lag signifikant niedriger als die 2-JÜR von 90 % für Patienten ohne Rezidiv.

In der multivariaten COX-Regressionanalyse zeigte sich, dass die LDH-Konzentration bei ED des malignen Lymphoms (multivariat: $p = 0,046$) und das Vorhandensein eines Rezidivs (multivariat: $p = 0,050$) als unabhängige Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben.

Die in dieser Studie gefundenen Parameter könnten erneut in einer folgenden prospektiv angelegten Studie mit einer größeren Anzahl an Patienten auf ihre potenziell prognostische Aussagekraft überprüft werden.

Die Prognose der in dieser Arbeit untersuchten HIV-positiven Lymphom-Patienten stellte sich mit einer ORR von 91 % und einer 3-JÜR von 76 % als vergleichsweise gut dar. Die LDH-Konzentration im Serum der Patienten zum Zeitpunkt der ED des malignen Lymphoms sowie ein Rezidiv der Erkrankung konnten als unabhängige Faktoren identifiziert werden, die einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten haben. Patienten, die im Universitätsklinikum Heidelberg therapiert wurden und die Patienten der Mannheimer Onkologie Praxis zeigten hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie des PFS keinen signifikanten Unterschied.

Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass die Erstlinien-Therapie der Lymphom-erkrankung von HIV-positiven Patienten eine entscheidende Bedeutung hat. Die Patienten, welche erfolgreich therapiert wurden und eine dauerhafte Remission erlangten, hatten eine gute Prognose. Für Patienten, welche nach Primärtherapie ein Rezidiv erlitten, konnte dagegen nur eine schlechte Prognose hinsichtlich der Überlebenszeit gezeigt werden.