

Hodgkin Lymphom

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten

Version 1.0 , Februar 2013

AWMF Registernummer: 018/029OL

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Leitlinie	6
1.1. Herausgeber	6
1.2. Federführende Fachgesellschaft	6
1.3. Kontakt	6
1.4. Finanzierung dieser Leitlinie.....	7
1.5. Besonderer Hinweis.....	7
1.6. Autoren dieser Leitlinie	8
1.7. Methodische Begleitung	9
1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	9
1.8.1. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	9
1.8.2. Abkürzungsverzeichnis	11
2. Geltungsbereich und Zweck	16
2.1. Adressaten.....	16
2.2. Zielsetzung	16
3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	19
3.1. Leitliniensteuergruppe	19
3.2. Fachgesellschaften	19
3.3. Patienten	20
3.4. Arbeitsgruppen	20
4. Fragestellung und Gliederung	21
5. Methodik	23
5.1. Unabhängigkeit und Interessenkonflikte	23
5.2. Evidenzgraduierung mit GRADE	23
5.3. Schema der Empfehlungsgraduierung	23

6. Determinierung der Qualitätsindikatoren	25
7. Gültigkeitsdauer der Leitlinie	26
8. Epidemiologie, Risikofaktoren	27
8.1. Epidemiologie	27
8.2. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hodgkin Lymphoms	27
9. Diagnostik und Stadieneinteilung	30
9.1. Typische Symptome	30
9.2. Die histologische Diagnostik	31
9.3. Anforderungen an die Diagnostik	32
9.4. Stadieneinteilung	36
9.4.1. Stellenwert der PET vor Behandlungsbeginn	38
9.5. Psychoonkologische Diagnostik.....	40
10. Aufklärung des Patienten und Therapieplanung	42
10.1. Aufklärung und Diagnosemitteilung	42
10.2. Therapieplanung.....	42
11. Therapie des frühen Stadiums.....	44
11.1. Kombinierte Chemo- Strahlentherapie.....	44
11.2. Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen	45
11.3. Rolle der PET zur weiteren Therapieentscheidung	46
11.4. Ergänzende Strahlentherapie	46
12. Therapie des intermediären Stadiums.....	51
12.1. Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen	51
12.2. Rolle der PET zur weiteren Therapieentscheidung	54
12.3. Ergänzende Strahlentherapie	55

13. Therapie des fortgeschrittenen Stadiums	61
13.1. Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen	62
13.2. Rolle der PET zur weiteren Therapieentscheidung	64
13.3. PET nach Chemotherapieabschluss	66
13.4. Rolle der Strahlentherapie	68
14. Therapie von Subgruppen	75
14.1. Therapieempfehlungen bei älteren Patienten	75
14.2. Geschlechtsspezifische Therapieempfehlungen	78
14.3. HIV-assoziiertes Hodgkin Lymphom (HIV-HL)	78
14.4. Therapieempfehlungen bei NLPHL	80
15. Rezidivtherapie	86
15.1. Rolle der PET im Rezidiv	86
15.1.1. PET zur Diagnostik des Rezidivs	86
15.1.2. PET vor Transplantation	88
15.1.3. PET nach Transplantation	90
15.1.4. PET im Follow-up	91
15.2. Therapie des Rezidivs	91
15.2.1. Transplantation	91
15.2.2. Alternativtherapie zur Transplantation	102
16. Verhalten während/nach der Erkrankung	109
16.1. Ernährung	109
16.2. Alternative Heilmethoden	109
16.3. Sport	110
16.4. Supportivtherapie	110
16.4.1. Antibiose / Infektionsprophylaxe	110
16.4.2. Wachstumsfaktoren	111
16.4.3. Antiemese	112
16.4.4. Blutprodukte	113
16.4.5. PNP	113
16.4.6. Muskositis	113

16.5.	Verhütungsmaßnahmen während/nach der Therapie	114
16.6.	Fertilitätsprotektive Maßnahmen	114
16.7.	Psychoonkologische Interventionen	118
16.8.	Arzt–Pflege–Patienten–Kommunikation	118
16.9.	Verhaltensempfehlungen.....	120
17.	Nachsorge	127
17.1.	Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung	127
17.2.	Früherkennung für Sekundärneoplasien.....	130
17.3.	Früherkennung für Organtoxizitäten	134
17.3.1.	Kardiotoxizitäten.....	134
17.3.2.	Schilddrüse	139
17.3.3.	Pulmonale Toxizität.....	141
17.3.4.	Gonodale Toxizität	142
17.3.5.	Fatigue.....	144
18.	Qualitätsindikatoren	153

1. Informationen zu dieser Leitlinie

Bei der Leitlinienentwicklung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms handelt es sich um eine Neuerstellung. Die Leitlinie ist in den folgenden Formaten publiziert:

- Langfassung in deutscher Sprache (mit ausführlichen Hintergrundinformationen zur Begründung der einzelnen Empfehlungen)
- Kurzfassung in deutscher Sprache
- Patientenleitlinie (laienverständliche Zusammenfassung der Empfehlungen) (voraussichtliche Publikation 2013)
- Leitlinienreport (Darstellung des Entwicklungsprozesses sowie der verwendeten Methoden; Aspekte der Implementierung und Aktualisierung)

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie

der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.

Office: c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Str 8
13057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) e.V.



1.3. Kontakt

Prof. Dr. A. Engert

Klinik I für Innere Medizin
Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62
50924 Köln

Tel: +49 221 478 5933
Fax: +49 221 478 3778
andreas.engert@uk-koeln.de

Dr. Nicole Skoetz

Klinik I für Innere Medizin
Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62
50924 Köln

Tel: +49 221 478 96647
Fax: +49 221 478 96654
nicole.skoetz@uk-koeln.de

1.4. Finanzierung dieser Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Onkologischen Leitlinienprogramms gefördert.

1.5. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.6. Autoren dieser Leitlinie

Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Dr. med. Karolin Behringer

Dr. med. Boris Böll

Prof. Dr. med. Peter Borchmann

Prof. Dr. med. Andreas Buck

Prof. Dr. med. Markus Dietlein

Prof. Dr. med. Hans-Theodor Eich

Dr. med. Dennis A. Eichenauer

Prof. Dr. med. Andreas Engert

Michael Fuchs

Dr. med. Teresa Halbsguth

Prof. Dr. Dr. h. c. Martin-Leo Hansmann

PD Dr. med. Marcus Hentrich

Dr. med. Ulrike Holtkamp

Prof. Dr. med. Jens Huober

Dr. rer. medic. Patrick Jahn

Dr. med. Beate Klimm

PD Dr. med. Carsten Kobe

Dr. med. Jan Kriz

Dr. Horst Müller

Prof. Dr. med. Rolf-Peter Müller

Prof. Dr. med. Ralph Naumann

Michaela Rancea

Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald

PD Dr. med. Jens Ulrich Rüffer

Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger

Bettina Schmidtke

Dr. med. Nicole Skoetz

PD Dr. med. Jörg Stattaus

Indra Thielen

Dr. med. Bastian von Tresckow

Diana Wongso

Dr. med. Christoph Wyen

1.7. Methodische Begleitung

Durch die Cochrane Haematological Malignancies Group und durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc
- Prof. Dr. med. Ina Kopp

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patienten mit einem Hodgkin Lymphom“, welche über folgende Seiten zugänglich ist

- AWMF (www.leitlinien.net)
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>)
- Deutsche Krebsgesellschaft (http://www.krebsgesellschaft.de/wub_llevidenzbasiert_120884.html)
- Deutsche Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.de/>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

- Leitlinienreport zur Leitlinie
- Kurzfassung der Leitlinie
- Patientenleitlinie „Hodgkin Lymphom: Ein Ratgeber für Patientinnen und Patienten“

1.8.1. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der

Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerkes soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen oder Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8.2. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
AER	Absolutes Exzess-Risiko
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AMH	Anti-Müller-Hormon
AML	akute myeloische Leukämie
Ann Oncol	Annual Meeting of the German and Austrian and Swiss Association for Haematology and Oncology
anti-Hbc	Hepatitis B Antikörper
anti-Hbs	Hepatitis B Antikörper
anti-HCV	Heaptitis C Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
ASH	American Society of Hematology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BÄK	Bundesärztekammer
BAM	Busulfan, Ara-C (Cytarabin), Melphalan
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazon und Prednison
BEAM	Carmustin (BiCNU), Etoposid, Cytarabin (Arabinosid), Melphalan
BNLI	British National Lymphoma Investigation
Br J Haematol	British Journal of Haematology
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CA Cancer J Clin	A Cancer Journal for Clinicians
Cancer Res	American Association for Cancer Research
cART	antiretrovirale Kombinationstherapie
CBV	Cyclophosphamid, BCNU (Carmustin), VP-16 (Etoposid)
CBV-Mx	Cyclophosphamid, BCNU (Carmustin), VP-16 (Etoposid), Mitoxantron
CD4	cluster of differentiation 4
CDR	Clinical Decision Rule

Abkürzung	Bedeutung
cHL	Klassisches Hodgkin Lymphom
CHMG	Cochrane Haematological Malignancies Group
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin-Sulfat (Oncovin), Procarbazin Hydrochlorid und Prednison
CR	Complete response
CR-Rate	Complete response rate
CS	Clinical Stages
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGE-BV	Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DHAP	Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DLH	Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe
DNEbM	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EF-Technik	Extended-Field-Technik
EK	Expertenkonsens
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire
EPO	Erythropoetin
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESPEN	European Society for Nutrition and Metabolism
Eur J Haematol	European Journal of Haematology
FACT-F	Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue
FDG	Fluordesoxyglucose
FFTF	Freedom from treatment failure

Abkürzung	Bedeutung
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GELA	Groupe d'Etude des Lymphome de l'Adulte
GHSG	Deutsche Hodgkin Studiengruppe
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GvHD	Graft versus host disease
Gy	Gray, unit of absorbed radiation
HIV	Human immunodeficiency virus
HIV-HL	HIV-assoziiertes Hodgkin Lymphom
HL	Hodgkin Lymphom
HTA	Health Technology Assessments
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
ICSI	intrazytoplasmatische Sperma Injektion
IF-RT	Involved-Field-Radiotherapie
IGEV	Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
IN	Involved Node
Int J Radiat Oncol Biol Phys	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
J Clin Oncol	Journal of Clinical Oncology
J Nucl Med	Journal of Nuclear Medicine
KHK	Koronare Herzerkrankung
KML	Kompetenznetz Maligne Lymphome
KOK	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
Lancet Oncol	Lancet Oncology
LD	Lymphozytenarmer Typ
LDH	Laktatdehydrogenase

Abkürzung	Bedeutung
LH	Luteinisierendes Hormon
LL	Leitlinien
LPHD	Noduläres lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom
LR	Lymphozytenreicher Typ
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MC	Mischtyp
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory
mini-BEAM	BCNU (Carmustin), Etoposid, Ara-C (Cytarabin), Melphalan
MOPP	Mechlorethamin-Hydrochlorid, Vincristin-Sulfat (Oncovin), Procarbazin-Hydrochlorid und Prednison
MOPPEBVCAD	Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Prednison, Epidoxirubicin, Bleomycin, Vinblastin, Lomustin, Doxorubicin und Vindesin
MRD	Minimal residual disease
MRT	Magnetresonanztomographie
N Engl J Med / NEJM	The New England Journal of Medicine
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NLPHL	Noduläres lymphozyten-prädominantes Hodgkin Lymphom
NMR	Nuclear magnetic resonance
NNT	Number needed to treat
NPV	Negativ prädiktiver Wert
NS	Nodulär-sklerosierender Typ
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OS	Overall survival
PET	Positronen-Emissions-Tomographie: In dieser Leitlinie ist immer die Untersuchung mit dem Radiopharmakon F-18-FDG (Fluor-desoxyglucose) gemeint, außer wenn explizit ein anderes Radiopharmakon angegeben wurde
PFS	Progression-free survival
PNP	Periphere Polyneuropathie
PoBaDo	Psychoonkologische Basisdokumentation
POF	Premature ovarian failure
PR	Partielle Remission
PRO	Patient reported outcomes
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie

Abkürzung	Bedeutung
PVAG	Prednison, Vinblastin, Adriamycin, Gemcitabin
Radiother Oncol	Radiotherapy and Oncology
RCT	Randomised Clinical Trial
RIC	Reduced intensity conditioning
RKI	Robert Koch-Institut
RT	Radiotherapie
SFGM	Société Française de Greffe de Moelle
SR	Systematic Review
ß-HCG-Test	Humanes Chorion-Gonadotropin
TBI	Total body irradiation / Ganzkörperbestrahlung
TESE	Testikuläre Spermien Extraktion
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
Tx	Transplantation
VEBEP	Vinorelbin, Epirubicin, Bleomycin, Cyclophosphamid, Prednison
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Z	Zähler

2. Geltungsbereich und Zweck

2.1. Adressaten

Primäre Zielgruppe der Leitlinie sind Ärzte, die Patienten mit Hodgkin Lymphom behandeln oder sie im Rahmen der Nachsorge langfristig betreuen. Hier seien Onkologen, Hämatologen, Pathologen, Strahlentherapeuten, Radiologen, Nuklearmediziner, Radioonkologen, Psychoonkologen, Allgemeinmediziner, Internisten und Pflegekräfte genannt. Der Anwendungsbereich für die Leitlinie gilt sowohl für den ambulanten als auch für den stationären Versorgungssektor.

Zielgruppe der Leitlinie sind auch Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit einem Hodgkin Lymphom, die direkt durch eine optimierte Versorgung profitieren werden, insbesondere jene Patienten, die außerhalb von klinischen Studien therapiert werden. Die Patientenleitlinie wird die Patienten außerdem in einer partizipativen Entscheidungsfindung unterstützen.

Die nach aktueller wissenschaftlicher Erkenntnis erstellte Leitlinie wird auch Einfluss auf die Planung zukünftiger randomisierter klinischer Studien haben. So werden die Leitlinienempfehlungen in den Studien der Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG) berücksichtigt und implementiert werden und gewährleisten, dass die mehr als 750 partizipierenden deutschen Zentren der GHSG die Leitlinienempfehlungen umsetzen.

Weitere Adressaten der Leitlinie sind:

- Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften
- Gesundheitspolitische Entscheidungsträger
- Krankenkassen sowie Vertragsverantwortliche von Integrierten Versorgungsverträgen
- Qualitätssicherungseinrichtungen

2.2. Zielsetzung

Das primäre Ziel der vorliegenden S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem Hodgkin Lymphom zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch im Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten. Dadurch sollen das Gesamtüberleben der Patienten verlängert, die Akut- und Langzeittoxizitäten minimiert und die Lebensqualität erhöht werden.

Diverse Fragestellungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms werden kontrovers diskutiert und entsprechend unterschiedlich in der Patientenversorgung umgesetzt. So ist derzeit noch nicht abschließend durch randomisiert kontrollierte Studie geklärt, ob und wann eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Untersuchung durchgeführt werden und in welchem zeitlichen Abstand nach Therapieende die Nachsorgeuntersuchungen erfolgen sollten. Zudem sind auch Versorgungsunterschiede in Deutschland z.B. in Abhängigkeit von der Teilnahme an einer Therapieoptimierungsstudie bekannt und weisen auf strukturelle Defizite im Versorgungssystem hin. In einer Auswertung der Daten über sieben klinische Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) konnte nachgewiesen werden, dass die Teilnahme an einer Therapieoptimierungsstudie zu einem verlängerten progressionsfreiem Überleben führt (Brillant 2007a; Brilliant 2007b).

Die Autoren und Herausgeber der Leitlinie haben Fragestellungen zu den folgenden Themenkomplexen beantwortet:

- Diagnostik/Staging
- Therapie der Ersterkrankung
- Rezidivtherapie
- Verhalten während/nach der Erkrankung
- Nachsorge

Neben den konkreten Empfehlungen zu den einzelnen Fragestellungen, deren Implementierung in die Versorgung mithilfe von Qualitätsindikatoren evaluiert wird, wurden die folgenden Versorgungsziele abgeleitet:

- Bei jeder ungeklärten Lymphknotenschwellung, die länger als vier Wochen persistiert, sollte ein malignes Lymphom ausgeschlossen werden und daher eine entsprechende Diagnostik zeitnah durchgeführt werden
- Das Staging soll so frühzeitig wie möglich abgeschlossen werden
- Während der Therapie, sollen Patienten, die mit 6 Zyklen BEACOPP eskaliert behandelt werden eine Antibiotika-Prophylaxe erhalten
- Eine PET-adaptierte Strategie zur Therapieänderung (z.B. Verzicht auf Strahlentherapie) ist bisher nicht etabliert und sollte innerhalb von Studien untersucht werden
- Patienten in intermediären Stadien sollen 4 Zyklen Polychemotherapie verabreicht werden
- Bei Verdacht auf ein Rezidiv ist eine erneute Diagnosesicherung mittels Lymphknotenbiopsie erforderlich
- Folgende Punkte zur Aufklärung und Nachsorge sollten bei der Patientenversorgung berücksichtigt werden: eine Zentren adaptierte Standard Operation Procedure wird empfohlen:
 - Patienten-orientierte Aufklärung über Verhaltensweisen in der Nachsorge. Aufgrund des erhöhten Risikos für sekundäre solide Tumore, insbesondere Bronchialkarzinome, soll dem Patienten empfohlen werden, nicht zu rauchen.
 - Patienten-orientierte Aufklärung über ergänzende und alternative Heilmethoden. Insbesondere Mistelpräparate sollen aufgrund ihrer immunmodulatorischen Wirkung und der damit unzureichenden Abschätzbarkeit der Risiken einer Tumorstimulation nicht eingenommen werden.
 - Asymptomatische Patienten sollen im ersten Jahr alle drei Monate, im zweiten bis vierten Jahr alle sechs Monate und ab dem fünften Jahr jährlich nachgesorgt werden. Dazu zählen eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, Bestimmung des Blutbildes, Empfehlung zur Teilnahme an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, Detektion von Organtoxizitäten und Fatigue.

Referenzen

Brillant C, Terschueren C, Gierer S, Franklin J, Heidelberg S, Paulus U, Diehl V, Hoffmann W. Differences in Survival Rates for Patients with Hodgkin Lymphoma, Who Were Treated Inside vs. Outside Therapy Optimisation Protocols in Germany. ASH Annual Meeting Abstracts 2007a; 110: 2321.

Brillant C, Terschueren C, Gierer S, Paulus U, Diehl V, Hoffmann W. Comparison of survival rates for German patients with Hodgkin Lymphoma who were treated inside vs. outside therapy Optimisation protocols results of the Topics-ML Study. 7th International symposium on Hodgkin Lymphoma, 2007 Nov 3-7 Cologne, Haematologica 2007b; 9: 35.

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

3.1. Leitliniensteuergruppe

Die folgenden Fachexperten der Leitliniensteuergruppe sind gemeinsam mit den Koordinatoren Herrn Prof. Engert und Frau Dr. Skoetz an der konzeptionellen Leitliniengestaltung beteiligt:

- Prof. Dr. Dietlein (Köln, Nuklearmediziner)
- Prof. Dr. Eich (Münster, Strahlentherapeut)
- Prof. Dr. Engert (Köln, Hämatologe)
- Herr Fuchs (Köln, German Hodgkin Study Group)
- Prof. Dr. Schmidberger (Mainz, Radioonkologe, Strahlentherapeut)
- Prof. Dr. Schmutzler (Köln, Gynäkologin)
- Dr. Skoetz (Köln, Cochrane Haematological Malignancies Group)

3.2. Fachgesellschaften

Federführende Fachgesellschaft bei der Leitlinienerstellung ist die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO; Mandatsträger: Prof. Dr. med. Andreas Engert, Prof. Dr. med. Peter Borchmann). Herausgeber der Leitlinie wird das Onkologische Leitlinienprogramm sein. Jede beteiligte Fachgesellschaft und Arbeitsgemeinschaft hat einen Mandatsträger und einen Vertreter benannt, die schriftlich vom jeweiligen Vorstand bestätigt wurden.

- Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV), Mandat: PD Dr. med. Ana Barreiros
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Mandat: Prof. Dr. med. Ralph Naumann
- Deutsche Leukämie und Lymphomhilfe, Mandat: Dr. med. Ulrike Holtkamp
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Mandat: Prof. Dr. med. Andreas Buck
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Mandat: Prof. Dr. Dr. h. c. Martin-Leo Hansmann
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), Mandat: Prof. Dr. med. Hans-Theodor Eich
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), Prof. Dr. med. Reinhard Kubale
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG):
 - Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO), Mandat: PD Dr. med. Ulrich Rüffer
 - Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Mandat: Prof. Dr. med. Ralph Naumann
 - Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Mandat: Prof. Dr. med. Jens Huober
 - Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO), Mandat: Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger
 - Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK), Mandat: Dr. rer. medic. Patrick Jahn
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Mandat: Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Andere Institutionen

- Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG)
- Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg)
- Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML)

3.3. Patienten

Bei der Leitlinienerstellung ist ein Vertreter der Selbsthilfeorganisation Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH) aktiv integriert, um die Perspektive der Patienten adäquat zu berücksichtigen. Der Mandatsträger der DLH gestaltet weiterhin aktiv die Patientenleitlinie mit.

3.4. Arbeitsgruppen

Zur Ausarbeitung der einzelnen Schlüsselfragen der Leitlinie wurden themenspezifische Arbeitsgruppen gebildet, die im Rahmen des ersten Konsensusverfahrens nach dem Prinzip der Fach- und Sachkompetenz ausgewählt und benannt wurden. Der Leiter jeder Arbeitsgruppe ist der primäre Ansprechpartner für die Steuergruppe und hauptverantwortlich für folgende Aufgaben:

- Ausarbeitung des medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes zum Arbeitsgruppenthema
- Einhaltung der methodischen Vorgaben
- Präsentation der Arbeitsgruppenergebnisse
- Kernaussagen und Empfehlungen auf den Konsensuskonferenzen
- Finalisierung des Leitlinientextes in Abstimmung mit der jeweiligen Arbeitsgruppe.

Die Arbeitsgruppen werden von den wissenschaftlichen Mitarbeitern der CHMG bei der Evidenzaufbereitung unterstützt. Sie wirken bei der Studienauswahl, Datenextraktion und Erstellung der Evidenztabelle mit und unterstützen die Arbeitsgruppen methodisch.

4. Fragestellung und Gliederung

Konkret gibt die Leitlinie Empfehlungen zu folgenden Punkten:

- Diagnostik/Staging
- Therapie der Ersterkrankung
- Rezidivtherapie
- Rehabilitationsmaßnahmen
- Nachsorge

Dabei nimmt die Leitlinie unter anderem zu folgenden Fragen Stellung:

- Diagnostik / Staging / Interim-Untersuchungen
 - Typische Symptome?
 - Anforderungen an die pathologische Diagnostik (Referenzpathologie notwendig?)
 - Anforderungen an die Diagnostik?
 - Soll zum Staging eine PET-Untersuchung erfolgen?
- Frühe Stadien
 - Alleinige Strahlentherapie?
- Frühe, mittlere, fortgeschrittene Stadien
 - Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen?
 - Rolle des PET zur weiteren Therapieentscheidung?
 - Ergänzende Strahlentherapie oder keine zusätzliche Strahlentherapie? Falls ergänzende Strahlentherapie: Feld, Dosis und Technik (IMRT, Protonentherapie)?
- Subgruppen
 - Therapieempfehlungen bei bestimmten Patientengruppen (ältere Patienten, Komorbiditäten, Geschlecht, NLPHL)
- Rezidivtherapie
 - Welcher Patient im Rezidiv soll transplantiert werden? Welche Alternativtherapie soll angewendet werden?
 - Welches Konditionierungsschema soll bei einer autologen Transplantation eingesetzt werden?
 - Rolle des PET im Rezidiv (Diagnostik, vor Tx, nach Tx und Follow-up)?
 - Erhaltungstherapie nach Transplantation bei Hochrisikopatienten?
 - Stellenwert der allogenen Transplantation im Rezidiv?
 - Psycho-onkologische Diagnostik?
- Verhalten während/ nach der Erkrankung
 - Ist eine bestimmte Ernährung zu empfehlen (z.B. Vitaminzusätze)?
 - Wie ist der Stellenwert alternativer Heilmethoden zu beurteilen?
 - Ist Sport empfehlenswert? Falls ja: welche Sportart?
 - Supportivtherapie?
 - Welche Verhütungsmaßnahme sollte während der Therapie erfolgen? Wie lange im Anschluss an die Therapie?

- Welche fertilitätserhaltenden Maßnahmen sollen bei welcher Therapie angewendet werden?
 - Welche psycho-onkologischen Interventionen sollten empfohlen werden?
 - Arzt-Pflege-Patienten-Kommunikation?
 - Verhaltensempfehlungen für den Patienten?
- Nachsorge
 - Wie häufig soll eine Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung stattfinden? Wie soll diese Nachsorge stattfinden (klinisch/bildgebend)?
 - Wie häufig und ab wann soll eine Früherkennung für Sekundärneoplasien stattfinden? Wie und durch wen soll diese Früherkennung stattfinden (klinisch/bildgebend)?
 - Wie häufig und ab wann soll eine Früherkennung für Organtoxizitäten stattfinden? Wie und durch wen soll diese Früherkennung stattfinden (klinisch/bildgebend)?

5. Methodik

Für die detaillierte Methodik der Erstellung, Verbreitung und Implementierung dieser Leitlinie wird auf den Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) verwiesen.

5.1. Unabhängigkeit und Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den in der DKG üblichen Richtlinien erstattet. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses mindestens eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die Angaben der Autoren zu möglichen Interessenkonflikten können im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html) eingesehen werden.

5.2. Evidenzgraduierung mit GRADE

Bedeutung der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group (www.gradeworkinggroup.org/)

GRADE	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Es ist sehr unwahrscheinlich, dass weitere Forschung das Vertrauen in den Behandlungseffekt verändert	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Weitere Forschung wird sich vermutlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Behandlungseffekt.	⊕⊕⊕⊖
Niedrige Qualität	Weitere Forschung wird sich sehr wahrscheinlich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken. Wahrscheinlich ändert sich der Behandlungseffekt.	⊕⊕⊖⊖
Sehr niedrige Qualität	Der beobachtete Behandlungseffekt ist mit sehr großer Unsicherheit behaftet.	⊕⊖⊖⊖

5.3. Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch das OL, vertreten durch Herrn Dr. Follmann, moderierter, mehrteiliger Gruppenprozess durchgeführt.

Sofern für eine spezifische Fragestellung bei der 1. Konsensuskonferenz konsentiert wurde, dass keine systematische Literaturrecherche durchgeführt werden soll, ist die Empfehlung zusätzlich mit dem Hinweis „Expertenkonsens (EK)“ gekennzeichnet.

6. **Determinierung der Qualitätsindikatoren**

Die Qualitätsindikatoren wurden im Anschluss an die 2. Konsensuskonferenz priorisiert und anschließend mittels Delphi-Verfahren durch die Mandatsträger determiniert. Insbesondere das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die Minimierung von Langzeittoxizitäten belegen in Abhängigkeit von dem Krankheitsstadium die Qualität der Versorgung. Damit diese Parameter für alle Patienten in Deutschland mit einem Hodgkin Lymphom ausgewertet werden können, ist eine sorgfältige umfassende Dokumentation und einheitliche, flächendeckende Datenerfassung in Deutschland unverzichtbar. Dieses kann über die Datensammlung in klinischen Krebsregistern realisiert werden, wie auch bei der ersten Nationalen Krebskonferenz in Berlin im Juni 2009 gefordert. Die Auswertungen der standardisierten Registerdaten sind die Voraussetzung für eine kontinuierliche Qualitätsoptimierung und Versorgungsverbesserung. Außerdem können die aufbereiteten Daten für strukturelle Vergleiche und Feedback an die Behandlungseinrichtungen genutzt werden und so die Qualität in der Versorgung transparent dargestellt werden.

7. Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die S3-Leitlinie ist 3 Jahre ab Erscheinungsdatum gültig. Ein halbes Jahr nach Erstellung der Leitlinie wird begonnen, sie zu aktualisieren, so dass sie weitere 1,5 Jahre später in einer aktuellen Fassung vorliegen wird. Ansprechpartner ist der Koordinator Herr Prof. Engert.

Unabhängig von der geplanten Aktualisierung nach 3 Jahren werden kontinuierlich neu erscheinende wissenschaftliche Erkenntnisse von den Mitgliedern der Leitliniengruppe beobachtet und einzelne Themenkomplexe gegebenenfalls vorzeitig überarbeitet. Diese Aktualisierungen werden als Addendum zur Internetversion und je nach Relevanz in Fachzeitschriften publiziert und anschließend in die Volltextversion der Leitlinie eingearbeitet.

29.01.2015: Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis zum 31.01.2018.

8. Epidemiologie, Risikofaktoren

Nicole Skoetz, Michaela Rancea, Andreas Engert

8.1. Epidemiologie

Das Hodgkin Lymphom ist eine maligne Erkrankung der Lymphknoten und des lymphatischen Systems, bei der zusätzlich weitere Organe befallen sein können. Bei etwa 15% aller Lymphome handelt es sich um ein Hodgkin Lymphom (Jaffe 2009). Mit einer jährlichen Inzidenz von 2 bis 3 pro 100.000 Einwohner ist die Neuerkrankungsrate in den meisten Ländern vergleichsweise niedrig (DeVita 1993; Diehl, 2004). Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes erkrankten in Deutschland im Jahr 2006 2020 Menschen an einem Hodgkin Lymphom (Husmann 2010).

Da die Prognose beim Hodgkin Lymphom mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 75% und 90% sehr günstig ist (Engert 2009; Engert 2010), ist die Prävalenz einer jemals gestellten Diagnose eines Hodgkin Lymphoms deutlich höher als die Inzidenz. Im Jahre 2006 lebten ca. 4500 Männer und 4300 Frauen mit einer bis zu fünf Jahre zurückliegenden Diagnose eines Hodgkin Lymphoms in Deutschland (5-Jahres-Prävalenz) (Husmann 2010).

Obwohl das Hodgkin Lymphom zu den selteneren Krebserkrankungen zählt, ist es von besonderer Relevanz, da es eine der häufigsten malignen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter ist (Swerdlow, 2003; Thomas, 2002). Der Erkrankungsgipfel liegt im 3. Lebensjahrzehnt (Storm 2010), wobei die Erkrankung in jedem Lebensalter auftreten kann.

8.2. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hodgkin Lymphoms

Es sind einzelne Risikofaktoren bekannt, die die Entstehung eines Hodgkin Lymphoms begünstigen, allerdings kann die Erkrankung auch auftreten, ohne dass diese Risikofaktoren vorgelegen haben.

Zum einen können virale Erkrankungen zur Entwicklung eines Hodgkin Lymphoms beitragen. So bestätigen viele Studien die Bedeutung des Epstein-Barr-Virus: dieses Virus ist bei 20 bis 40% aller Hodgkin Patienten nachweisbar (Hohaus 2011; Massini 2009; Mueller 2011). Außerdem haben Patienten mit einer HIV-Infektion oder nach einer Organtransplantation ein erhöhtes Risiko an einem Hodgkin Lymphom zu erkranken (Bohlius 2011, Franceschi 2010; Lanoy 2011; Quinlan 2010).

Außerdem gibt es Hinweise, dass lebensstilbedingte Risikofaktoren die Entstehung eines Hodgkin-Lymphoms begünstigen können. Insbesondere Rauchen führt zu einem erhöhten Risiko, ein Hodgkin Lymphom zu entwickeln (Besson 2006; Hjalgrim 2007; Nieters 2008; Castillo 2011). Der Stellenwert vom Alkoholkonsum auf die Entstehung eines Hodgkin Lymphoms ist derzeit ungeklärt (Gorini 2007).

Referenzen

Besson H, Brennan P, Becker N, De Sanjose S, Nieters A, Font R, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking and Hodgkin's lymphoma: a European multi-centre case-control study (EPILYMPH). *Br J Cancer* 2006 95:378-384.

Bohlius J, Schmidlin K, Boue F, Fatkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, et al. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4 T-cell lymphocytes. *Blood* 2011 117:6100-6108.

Castillo JJ, Dalia S, Shum H. Meta-Analysis of the Association Between Cigarette Smoking and Incidence of Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2011 29:3900-3906.

DeVita VT, Jr., Hubbard SM. Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1993 328:560-565.

Diehl V, Thomas RK, Re D. Part II: Hodgkin's lymphoma--diagnosis and treatment. *The lancet oncology* 2004 5:19-26.

Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009 27:4548-4554.

Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010 363:640-652.

Franceschi S, Lise M, Clifford GM, Rickenbach M, Levi F, Maspoli M, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010 103:416-422.

Gorini G, Stagnaro E, Fontana V, Miligi L, Ramazzotti V, Amadori D, et al. Alcohol consumption and risk of Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma: a multicentre case-control study. *Ann Oncol* 2007 18:143-148.

Hjalgrim H, Ekstrom-Smedby K, Rostgaard K, Amini RM, Molin D, Hamilton-Dutoit S, et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 16:1561-1566.

Hohaus S, Santangelo R, Giachelia M, Vannata B, Massini G, Cuccaro A, et al. The viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* 2011 17:2885-2892.

Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, et al. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Berlin 2010. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.

Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009 523-531.

Lanoy E, Rosenberg PS, Fily F, Lascaux AS, Martinez V, Partisani M, et al. HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *Blood* 2011 118:44-49.

Massini G, Siemer D, Hohaus S. EBV in Hodgkin Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009 1:e2009013.

Mueller NE, Lennette ET, Dupnik K, Birmann BM. Antibody titers against EBNA1 and EBNA2 in relation to Hodgkin lymphoma and history of infectious mononucleosis. *Int J Cancer* 2011.

Nieters A, Rohrmann S, Becker N, Linseisen J, Ruediger T, Overvad K, et al. Smoking and lymphoma risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008 167:1081-1089.

Quinlan SC, Landgren O, Morton LM, Engels EA. Hodgkin lymphoma among US solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2010 90:1011-1015.

Storm HH, Klint A, Tryggvadottir L, Gislum M, Engholm G, Bray F, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant neoplasms of lymphoid, haematopoietic, and related tissue in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol* 2010 49:694-712.

Swerdlow AJ. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003 30 Suppl 1:S3-12.

Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 2002 13 Suppl 4:147-152.

9. Diagnostik und Stadieneinteilung

Diana Wongso, Ralph Naumann, Beate Klimm, Gerald Antoch, Jörg Stattaus, Reinhard Lorenz, Markus Dietlein, Carsten Kobe, Andreas Rosenwald, Andreas Buck

9.1. Typische Symptome

9.1 a	Typische Symptome
EK	Jede ungeklärte Lymphknotenschwellung, die länger als vier Wochen persistiert oder die eindeutige Progredienz zeigt, soll durch Biopsie und histologische Untersuchung abgeklärt werden.
9.1 b	Vorgehen bei typischen Symptomen
EK	Bei typischen Symptomen mit oder ohne sichtbarer Lymphknotenschwellung soll eine entsprechende bildgebende und serologische Diagnostik (siehe auch Kapitel 9.2) zur Abklärung veranlasst werden.

Typische Symptome des Hodgkin Lymphoms sind (Armitage 2011, Fuchs 2007, Fuchs 2009, Mauch 2011):

1. Schmerzlose Lymphknotenschwellungen:

Das Hodgkin Lymphom präsentiert sich in ca. 70% der Fälle mit einer schmerzlosen Lymphknotenschwellung. Diese sind meist derb und von gummiartiger Konsistenz. Am häufigsten betroffen sind die zervikalen Lymphknoten (ca. 70% der Fälle), seltener axillär (ca. 30%) oder inguinal (ca.10%). Die mediastinalen Lymphknoten sind in ca. 60% und die retroperitonealen in 25% der Fälle betroffen. Ein alleiniger infradiaphragmaler Befall ist mit weniger als 10% der Fälle selten. Jede ungeklärte Lymphknotenschwellung, die länger als vier Wochen persistiert oder die eindeutige Progredienz zeigt, soll daher durch Biopsie und histologische Untersuchung abgeklärt werden.

2. B-Symptomatik:

Bei etwa 40% der Patienten treten die sog. B-Symptome auf:

- Nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38°C,
- Nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß (Wechsel der Nachtwäsche),
- Nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten.

3. Unspezifische Allgemeinerscheinungen:

Es kann zu Leistungsminderung, Pruritus und Lymphknotenschmerz nach Alkoholgenuss (sog. „Alkoholschmerz“; selten aber charakteristisch für das Hodgkin Lymphom) kommen.

4. Andere Symptome:

Bei Patienten mit ausgedehntem Lymphknotenbefall oder bei einer Organbeteiligung des Hodgkin Lymphoms kann es teilweise auch zu folgenden Symptomen kommen:

- Eine mediastinale Lymphknotenschwellung kann ständigen Reizhusten, retrosternalen Druckschmerz oder Dyspnoe verursachen und im Extremfall zur oberen Einflusstauung führen.
- Ein intraabdomineller Befall mit z.B. Hepato- oder Splenomegalie kann zu einer abdominellen Schwellung und/oder Druckschmerz führen. Lymphompakete in der Leberpforte oder retroperitoneal können zu Cholestase oder Harnstau führen.
- Ein Befall des Knochenmarks kann zu Veränderungen des Blutbildes führen.
- Je nach Organbefall kann es auch zu neurologischen Bildern, endokrinen Störungen und Skelettschmerzen kommen.

9.2. Die histologische Diagnostik

9.2 a	Histologische Diagnostik
EK	Die histologische Diagnose soll an der Biopsie eines ganzen Lymphknotens oder eines anderen primär befallenen Organs gestellt werden.
9.2 b	Histologische Diagnostik
EK	Die histologische Diagnose soll nicht alleinig durch eine Biopsie mittels Feinnadelaspiration (Zytologie) gestellt werden.
9.2 c	Histologische Diagnostik – Referenzpathologe
EK	Bei der histologischen Diagnose eines Hodgkin Lymphoms sollte eine Beurteilung durch einen Referenzpathologen angestrebt werden.

Die histologische Diagnostik (Rosenwald 2011)

Die histopathologische Diagnostik soll an der Biopsie eines Lymphknotens oder gegebenenfalls an der Biopsie eines anderen primär befallenen Organs gestellt werden. Diese soll möglichst einen ganzen Lymphknoten bzw. ausreichendes Gewebematerial umfassen und nicht alleinig eine Feinnadelaspiration (Zytologie) beinhalten. Diese ist aufgrund des geringen Anteils an Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen und der nicht-beurteilbaren Lymphknotenstruktur nicht ausreichend.

Zur Überprüfung der primären histologischen Diagnose sollte eine Beurteilung durch einen Pathologen mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet der Lymphom-Diagnostik (Referenzpathologen) angestrebt werden.

Die histologische Klassifikation des Hodgkin Lymphoms erfolgt nach der WHO-Klassifikation:

- I. Das noduläre lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom (NLPHL; Synonyme: LPHD, noduläres Paragranulom): macht ca. 5 Prozent der Fälle aus.
- II. Das klassische Hodgkin Lymphom (cHL) (ca. 95 Prozent der Fälle), wird in vier histologische Subtypen unterteilt. Diese sind:
 - a) Nodulär-sklerosierender Typ (NS): 65% der Fälle
 - b) Mischtyp (MC): 25% der Fälle
 - c) Lymphozytenreicher Typ (LR): 4% der Fälle
 - d) Lymphozytenarmer Typ (LD): 1% der Fälle

Die histologische Subklassifikation innerhalb der Diagnose cHL hat bisher keine therapeutischen Konsequenzen. Erwähnenswert bleibt, dass das NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren (nur eine Lymphknotenregion befallen; siehe Kap. 9.4. Stadieneinteilung) einen sehr günstigen Verlauf hat und dass hier im Unterschied zu anderen Typen eine mildere Therapie gewählt werden kann (alleinige Strahlentherapie mit 30 Gray Involved Field-Strahlentherapie).

9.3. Anforderungen an die Diagnostik

9.3 a	Diagnostik-Untersuchungen – Zeitrahmen
EK	Nach Diagnosesicherung sollen die Diagnostik-Untersuchungen in der Regel in 2 Wochen abgeschlossen sein.
9.3 b	Staging-Untersuchungen
EK	Die Diagnostik-Untersuchungen sollen Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax und Knochenmarkbiopsie umfassen.
9.3 c	Knochenmarkbiopsie
EK	Die Knochenmarkbiopsie sollte unmittelbar nach Diagnosesicherung durchgeführt werden, da die histologische Befundung des Knochenmarks in der Regel 7-10 Tage dauern kann.
9.3 d	Extranodaler Befall
EK	Klinisch verdächtige extranodale Befälle oder Organbefälle sollen mit den adäquaten Methoden abgeklärt werden.

9.3 e	Ergänzende Untersuchungen
EK	Sonographie, MRT und PET können bei Bedarf ergänzend eingesetzt werden (zu PET siehe auch Kapitel 9.4.1).
9.3 f	Untersuchungen zur Toxizitätsbeurteilung
EK	Untersuchungen zur Toxizitätsbeurteilung (EKG, Echokardiogramm, Lungenfunktion, TSH, Gonadenfunktion) sollen vor Therapiebeginn durchgeführt werden.
9.3 g	Möglichkeiten der fertilitätserhaltenden Maßnahmen
EK	Bei nicht abgeschlossener Familienplanung bzw. vorhandenem Kinderwunsch soll auf Möglichkeiten der fertilitätserhaltenden Maßnahmen hingewiesen werden (siehe Kapitel 16.6).

Diagnose des klinischen Stadiums (Armitage 2011, Mauch 2011, Lister 1989, Eichenauer 2011)

Die Diagnostik-Untersuchungen sollen zügig abgeschlossen sein. Eine sorgfältige Terminorganisation bereits bei Diagnosestellung kann die Einhaltung dieser Frist sicherstellen. Da die histologische Befundung des Knochenmarks in der Regel 7-10 Tagen dauern kann, sollte die Knochenmarkbiopsie unmittelbar nach Diagnosesicherung durchgeführt werden.

1. Anamnese

Die Anamnese soll die klinischen Symptome, insbesondere eine evtl. vorhandene B-Symptomatik, erfassen. Der Allgemeinzustand soll entsprechend dem Aktivitätsindex nach WHO dokumentiert werden. Es sollen schwere Begleiterkrankungen, andere maligne hämatologische Erkrankungen (auch in der Familie) erfragt werden.

Aktivitätsindex nach WHO	Definition
0	normale Aktivität, asymptomatisch
1	leichte Arbeit möglich, symptomatisch
2	Selbstversorgung möglich, < 50% der Tageszeit bettlägerig
3	begrenzte Selbstversorgung möglich, > 50% der Tageszeit im Bett / Sessel
4	voll pflegebedürftig

2. Physikalische Untersuchung

Die sorgfältige körperliche Untersuchung schließt die Untersuchung peripherer Lymphknoten, Milz, Leber und Abdominalbereich ein. Es sollen alle Befallslokalisationen dokumentiert werden, die aus klinischer Sicht als befallen bewertet werden, auch wenn keine histologische Sicherung vorliegt.

3. Labordiagnostik

Hierzu zählen:

- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- Blutbild mit Differentialverteilung
- Klinische Chemie (Gamma-GT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure)
- Alkalische Phosphatase (AP)
- Laktatdehydrogenase (LDH)
- HIV1/2-Antikörpersuchtest, Hepatitis B (anti-Hbs, anti-Hbc), Hepatitis C (anti-HCV)
- Bei allen Frauen: β -HCG-Test

4. Apparative Untersuchungen

Zur exakten Diagnostik des Krankheitsstadiums sollen folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Röntgen Thorax: p.a. und seitlich; dient sowohl bei Vorhandensein eines mediastinalen Befalls zur Bestimmung des Risikofaktors „Großer Mediastinaltumor“ (siehe Kap. 9.4 Stadieneinteilung), als auch als Baseline-Untersuchung zur späteren Toxizitätsbeurteilung.
- Computertomographie (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomens: zervikale, axilläre, thorakale und abdominelle Lymphknoten größer als 10 mm in der Kurzachse und inguinale Lymphknoten größer als 15 mm in der Kurzachse sind als verdächtig für einen Befall zu werten, insbesondere wenn diese kugelig, ohne Fetthilus, mit einer zentralen Nekrose und/oder vermehrt vorliegen.
- Bei einer schweren Kontrastmittel-Unverträglichkeit/Allergie soll statt einer CT mit Kontrastmittel eine alternative Bildgebung angestrebt werden, z.B. MRT. Es soll kein natives CT durchgeführt werden.
- Knochenmarkbiopsie: Zytologie und Histologie.
- Der Verdacht auf extranodalen Befall oder Organbefall, der in der CT nicht zu sichern ist, soll mit adäquaten Methoden (z.B. MRT oder Biopsie) abgeklärt werden.
- Der Stellenwert des PETs im Rahmen des Stagings von Hodgkin Lymphom wird im Kap. 0 gesondert ausgeführt.
- Fakultativ: Sonographie des Halses und Abdomens.

5. Untersuchungen zur Toxizitätsbeurteilung vor Therapiebeginn

Folgende Untersuchungen sollen vor Therapieeinleitung sowohl zur Beurteilung der grundsätzlichen Therapierbarkeit des Patienten als auch zur Erfassung des Ausgangsstatus zur Beurteilung späterer therapiebedingter Toxizitäten durchgeführt werden:

- EKG; Echokardiogramm
- Lungenfunktionsuntersuchung
- Schilddrüsendiagnostik: TSH basal

Sollten die Herz- und Lungenfunktionsuntersuchungen eine Kontraindikation für Anthrazyklin und/oder Bleomycin zeigen, soll die Gabe der jeweiligen Substanzen vermieden werden.

Bezüglich der Gonadenfunktion sollen folgenden Untersuchungen durchgeführt werden:

- Frauen: Dokumentation der Zyklusanamnese, FSH, LH, Anti-Müller-Hormon
- Männer: Spermiogramm bei nicht abgeschlossener Familienplanung, FSH, LH, Testosteron, Inhibin B

Außerdem soll bei nicht abgeschlossener Familienplanung bzw. vorhandenem Kinderwunsch auf Möglichkeiten der fertilitätserhaltenden Maßnahmen hingewiesen werden (siehe hierzu Kapitel 16.6 Fertilitätserhaltende Maßnahmen).

9.4. Stadieneinteilung

9.4 a	Stadieneinteilung
EK	Um eine Qualitätskontrolle der initialen Stadieneinteilung durch ein Referenzpanel zu gewährleisten, sollen Patienten in klinische Studien eingeschlossen werden.
9.4 b	Stadieneinteilung
EK	Es soll eine Stadieneinteilung basierend auf der nach Cotswold-modifizierten Ann-Arbor Klassifikation, unter der Berücksichtigung von genau definierten Risikofaktoren, erfolgen.

Um eine Qualitätskontrolle der initialen Stadieneinteilung durch ein Referenzpanel zu gewährleisten, sollen soweit wie möglich Patienten in klinische Studien (RCTs und CCTs nach GCP) eingeschlossen werden,

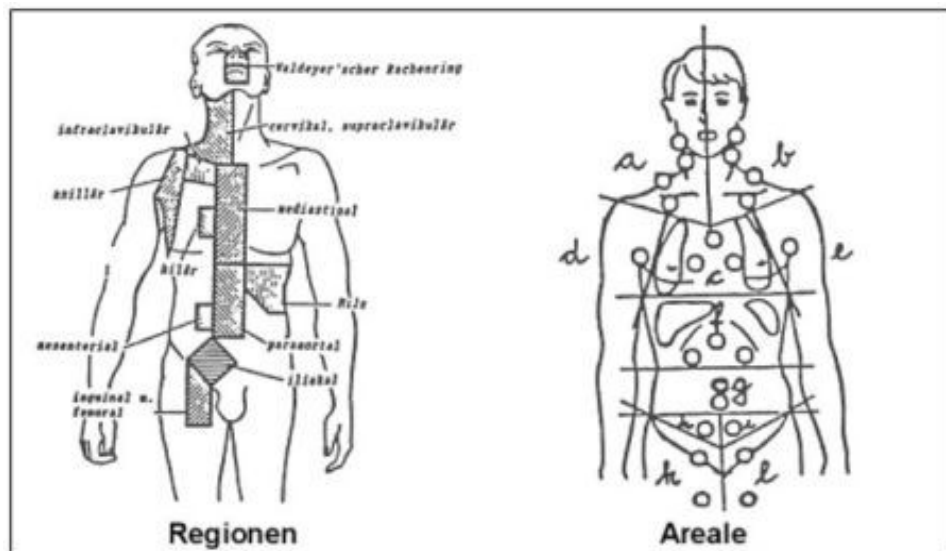
Die Stadieneinteilung geschieht nach der Cotswold-modifizierten **Ann-Arbor Klassifikation**:

Stadium I	Befall einer Lymphknotenregion oder Ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischen Gewebe
Zusatz A	Es liegen keine B-Symptome vor
Zusatz B	Es liegen B Symptome (Fieber > 38°C u./o. Nachtschweiß u./o. Gewichtsverlust) vor

Zum lymphatischen System werden gezählt: die Lymphknoten, die Milz, der Thymus, der Waldeyer-Rachenring, der Blinddarm und die Peyer-Plaques.

Zusätzlich zur o.g. Stadieneinteilung werden weitere, genau definierte Risikofaktoren zur Therapieentscheidung berücksichtigt (Fuchs 2007):

- Vorliegen eines großen Mediastinaltumors, gemessen im Röntgenbild des Brustkorbs; der Tumor gilt als groß, wenn er ein Drittel des Brustkorbquerdurchmessers oder mehr misst.
- Extranodalbefall – jede Ausbreitung des Tumors, die über die Lymphknoten, die Milz, den Thymus, den Waldeyer-Rachenring, den Blinddarm und die Peyer-Plaques hinausgeht.
- Hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit ($\geq 50\text{mm/h}$ bei A-Symptomen, $\geq 30\text{mm/h}$ wenn B-Symptome vorhanden sind)
- Drei oder mehr Lymphknotenareale sind betroffen (Lymphknotenareale entsprechen nicht der Lymphknotenregion in der Ann-Arbor-Einteilung, sondern sie umfassen zum Teil mehrere Lymphknotenregionen)



Einteilung der Risikogruppen:

Auf Grund der oben genannten Punkte werden Patienten in Risikogruppen eingeteilt (Engert, Eichenauer et al. 2010):

1. Frühe Stadien

- Stadium I A o. B und II A o. B nach Ann-Arbor ohne Risikofaktoren

2. Mittlere Stadien

- Stadium I A o. B und Stadium II A mit einem oder mehreren Risikofaktoren
- Stadium II B, wenn die Risikofaktoren hohe BSG u./o. ≥ 3 Lymphknotenareale vorliegen

3. Fortgeschrittene Stadien:

- Stadium II B, wenn die Risikofaktoren E-Befall u./o. großer Mediastinaltumor vorliegen
- Stadium III A o. B
- Stadium IV A o. B

Gemäß dieser Einteilung wird eine stadiengerechte Therapie durchgeführt (siehe Kapitel 11, 12, 13, 14).

9.4.1. Stellenwert der PET vor Behandlungsbeginn

9.4.1 a	PET vor Behandlungsbeginn – grenzwertig vergrößerte Lymphknoten
EK	Bei grenzwertig vergrößerten Lymphknoten in der Computertomographie, die bei einem Befall zu einer Änderung der Therapieentscheidung führen würden, kann die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als weitere diagnostische Hilfe hinzugezogen werden.
9.4.1 b	PET – Interpretation PET im Verlauf
EK	Eine PET-Untersuchung vor Behandlungsbeginn sollte durchgeführt werden, um die Interpretation der PET während oder nach Chemotherapie zu optimieren und damit eine PET basierte Therapieanpassung zu ermöglichen.
9.4.1 c	PET – Feststellung Knochenmarkbefall
EK	Eine PET-Untersuchung kann zur Feststellung eines Knochenmarkbefalls hilfreich sein.
9.4.1 d	PET – Planung involved-node Bestrahlung
EK	Eine PET-Untersuchung sollte bei der Planung einer involved node Bestrahlung durchgeführt werden.
9.4.1 e	PET- histologische Untersuchung
EK	Die histologische Untersuchung PET-positiver Lymphknoten sollte angestrebt werden, wenn ein Befall dieser Lymphknoten zu einer Änderung der Therapieentscheidung führen würde.

In dieser Leitlinie ist immer die Untersuchung mit dem Radiopharmakon F-18-FDG (Fluor-desoxyglucose) gemeint, außer wenn explizit ein anderes Radiopharmakon angegeben wurde.

Es existieren bisher keine randomisierten Daten, die zeigen, dass bei Hinzunahme einer initialen PET für die Therapieentscheidung – im Vergleich zu einem Staging ohne PET – eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens erreicht werden kann (Dietlein 2010).

Die initiale PET kann allerdings dann eine weitere diagnostische Hilfe sein, wenn in der CT grenzwertig vergrößerte Lymphknoten gesehen werden und ein gesicherter Befall dieser Lymphknoten zu einer Änderung der Therapieentscheidung führen würde. Da jedoch entzündlich veränderte Lymphknoten als häufige Differentialdiagnose eines vergrößerten Lymphknotens auch eine erhöhte FDG-Uptake in der PET zeigen können, sollte die histologische Untersuchung PET-positiver Lymphknoten angestrebt werden, wenn ein gesicherter Befall dieser Lymphknoten zu einer Änderung der Therapieentscheidung führen würde.

Die Durchführung einer PET vor Behandlungsbeginn sollte durchgeführt werden, um die Interpretation der PET während (z.B. nach zwei Zyklen Chemotherapie) oder nach Abschluss der Chemotherapie zu optimieren und damit eine PET basierte Therapieanpassung zu ermöglichen, beispielsweise ob eine Strahlentherapie nach Abschluss der Chemotherapie notwendig ist oder nicht (Juweid 2007).

Die PET-Untersuchung kann auch zur Feststellung eines Knochenmarkbefalls hilfreich sein.

In einer Studie, die den Nutzen der PET im Vergleich zur Knochenmarkbiopsie zur Feststellung eines Knochenmarkbefalls untersuchte, wurden Daten von 175 pädiatrischen Patienten mit Hodgkin Lymphom analysiert (Purz 2011). Positive Knochenmarkbiopsien waren bei sieben Patienten zu sehen, die alle auch mindestens eine positive PET-Läsion im Knochen/Knochenmark aufweisen. Es wurden keine falsch-negativen PET-Ergebnisse gesehen. Die PET wies hierbei also sowohl eine hohe Sensitivität als auch einen hohen negativ-prädiktiven Wert auf (jeweils bei 100%). Von insgesamt 45 Patienten mit positiven PET-Läsionen im Knochen/Knochenmark gab es allerdings 38 Fälle mit normalen Knochenmarkbiopsien. Eine gezielte Biopsie der PET-positiven Läsionen wurde nicht durchgeführt. Aufgrund dieser hohen Zahl an unstimmen Befunden (positive PET bei normaler Knochenmarkbiopsie) beträgt der positiv-prädiktive-Wert der PET hier bei 15.6%. Die Spezifität liegt bei 77.3%. In einer kleineren retrospektiven Studie mit 50 erwachsenen Hodgkin Lymphom Patienten wurde die gleiche Fragestellung untersucht (Richardson 2011). 10 Patienten hatten eine positive Knochenmarkbiopsie, die alle durch eine PET auch richtig erkannt wurden (100% Sensitivität). Von insgesamt 18 Patienten mit positiven PET-Läsionen im Knochen/Knochenmark gab es wiederum 8 Fälle mit normalen Knochenmarkbiopsien. Als Schlußfolgerung empfehlen die Autoren die Durchführung einer Knochenmarkbiopsie nur bei Patienten mit positiver PET-Läsion im Knochen/Knochenmark. Aufgrund der geringen Patientenzahl und der geringen Studienqualität kann man hieraus allerdings die Bedeutung der PET zur Feststellung eines Knochenmarkbefalls nicht umfassend ableiten. Zusammenfassend kann man sagen, dass mit der derzeitigen Datenlage die Rolle der PET zur Feststellung eines Knochenmarkbefalls sich nicht abschließend bewerten lässt, es besteht hierbei ein weiterer Forschungsbedarf. Deutlich wird anhand der Daten allerdings, dass die PET bei der Knochenmarkdiagnostik einen hohen negativ-prädiktiven Wert und eine hohe Sensitivität aufweist, allerdings sind falsch positive Befunde häufig.

Bei der Planung einer involved node Bestrahlung sollte außerdem auch eine PET-Untersuchung erfolgen, um eine präzisere Definition der Tumorgrenzen und dadurch eine Verbesserung der Zielvolumendefinition zu erreichen.

9.5. Psychoonkologische Diagnostik

9.5 a	Psychoonkologische Diagnostik
EK	Jedem Patienten mit Hodgkin-Lymphom <i>sollte</i> die Möglichkeit eines psychoonkologischen Gesprächs orts- und zeitnah angeboten werden. Das Angebot <i>sollte</i> niedrigschwellig erfolgen.
9.5 b	Messinstrumente
EK	Zur Bedarfsfeststellung <i>sollten</i> neben dem klinischen Urteilsbild Messinstrumente wie z.B. das Disstress-Thermometer, HADS (hospital anxiety and depression scale) oder die psychoonkologische Basisdokumentation (PoBaDo), herangezogen werden.
9.5 c	Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen
EK	Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen <i>sollten</i> in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.

Jedem Patienten mit Hodgkin-Lymphom sollte die Möglichkeit eines psychoonkologischen Gesprächs orts- und zeitnah angeboten werden. Das Angebot sollte niedrigschwellig erfolgen, z.B. mittels eines psychoonkologischen Screeningverfahrens (z.B. Disstress-Thermometer) (Richardson 2011). Dazu sollten alle Patienten von ärztlicher Seite frühzeitig über die Möglichkeiten psychoonkologischer Unterstützung im stationären und ambulanten Bereich informiert werden. Psychoonkologische Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patienten auszurichten. Zur Bedarfsfeststellung sollten neben dem klinischen Urteilsbild die von der Deutschen Krebsgesellschaft empfohlenen validierten Messinstrumente wie z. B. das bereits oben erwähnte Distress-Thermometer (Mehnert 2006), die HADS (hospital anxiety and depression scale) oder die psychoonkologische Basisdokumentation (PoBaDo) (Herschbach 2008), herangezogen werden. Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.

Zurzeit ist eine S3-Leitlinie Psychoonkologie in der Erarbeitung und wird voraussichtlich Ende 2012 fertiggestellt sein. Die Leitlinie wird auch ein Kapitel zur Diagnostik enthalten, in dem übergreifend über alle Krankheitsentitäten Empfehlungen ausgesprochen werden.

Referenzen:

Armitage J (2011) Clinical Evaluation. In: Hodgkin Lymphoma - A Comprehensive Update On Diagnostics and Clinics (Engert, A., ed), pp 65-76 Springer

Dietlein M. PET beim Hodgkin-Lymphom. Der Onkologe 2010 18-27.

Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011 22 Suppl 6:vi55-58.

Fuchs M (2009) Hodgkin-Lymphome. Available from: <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/hodgkin-lymphome>.

Fuchs R. Hodgkin Lymphom Klinik, Maligne Lymphome. Diagnostik & Therapie 2007.

Herschbach P, Book K, Brandl T, Keller M, Marten-Mittag B. The Basic Documentation for Psycho-Oncology (PO-Bado): an expert rating scale for the psychosocial experience of cancer patients. Onkologie 2008 31:591-596.

Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol 2007 25:571-578.

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989 7:1630-1636.

Mauch P. Clinical presentation and patterns of disease distribution in classical Hodgkin lymphoma in adults. 2011. Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-patterns-of-disease-distribution-in-classical-hodgkin-lymphoma-in-adults?source=search_result&search=hodgkin&selectedTitle=6%7E150.

Mehnert A. Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers; Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie 2006b 213-223.

Purz S, Mauz-Korholz C, Korholz D, Hasenclever D, Krause A, Sorge I, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2011 29:3523-3528.

Richardson SE, Sudak J, Warbey V, Ramsay A, McNamara CJ. Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with classical Hodgkin lymphoma in the (18)F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography era. Leuk Lymphoma 2011.

Rosenwald A (2011) Pathology and Molecular Pathology of Hodgkin Lymphoma. In: Hodgkin Lymphoma A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics (Engert, A., Horning SJ., ed), pp 33-48 Heidelberg: Springer-Verlag.

10. Aufklärung des Patienten und Therapieplanung

Nicole Skoetz, Michael Fuchs, Michaela Rancea, Bettina Schmidtke, Andreas Engert

10.1. Aufklärung und Diagnosemitteilung

Sobald die histopathologische Diagnose Hodgkin Lymphom gesichert ist, soll der behandelnde Arzt den Patienten umfassend, verständlich und vollständig aufklären (siehe auch Kapitel 16). Dabei ist die individuelle körperliche, psychische und soziale Situation des Patienten zu berücksichtigen und das patientenzentrierte Gespräch dem Informationsbedarf des Patienten anzupassen. Der Patient soll die Möglichkeit haben, Fragen zu stellen, die ihm vom behandelnden Arzt verständlich und ausreichend zu beantworten sind. Außerdem soll er auf die Möglichkeit hingewiesen werden, eine Vertrauensperson (Angehöriger, Partner) zu dem Gespräch hinzuzuziehen. Bei Bedarf können weiterführende fachliche Beratungen (siehe auch Kapitel 16.7) empfohlen oder in die Wege geleitet werden. Bei Wunsch nach weiteren Informationen können dem Patienten die Patientenleitlinie und Adressen von Selbsthilfegruppen und der Deutschen Leukämie- und Lymphomhilfe angeboten werden.

Durch das zunehmende Bedürfnis von Patienten nach Information und Mitbestimmung bei der Therapie ihrer Erkrankung kommt der Informationsvermittlung und Aufklärung des Patienten eine wichtige Rolle zu. Damit der Patient an der Entscheidungsfindung teilhaben kann, soll er vom behandelnden Arzt ausführlich und verständlich über die Art der Erkrankung, die durchzuführende Behandlung, Wirkungen und Nebenwirkungen, mögliche Spätfolgen und Risiken informiert werden. Auch soll der Patient darüber aufgeklärt werden, dass regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen in seinem Interesse über viele Jahre hinweg durchgeführt werden sollen (siehe auch Kapitel 17). Hierdurch sollen rechtzeitig Rezidive und Sekundärneoplasien sowie potentielle Organtoxizitäten erkannt werden. Außerdem soll jeder Patient im reproduktionsfähigen Alter darüber informiert werden, dass die zur Therapie eingesetzten Medikamente möglicherweise die Fertilität beeinflussen oder das ungeborene Leben schädigen können (siehe auch Kapitel 16.5 und 16.6).

Es wird verwiesen auf die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO).

10.2. Therapieplanung

In einer Auswertung der Daten über sieben klinische Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) konnte nachgewiesen werden, dass die Teilnahme an einer Therapieoptimierungsstudie zu einem verlängerten progressionsfreiem Überleben führt (Brillant 2007a; Brilliant 2007b; Brilliant 2007c). Daher sollte für jeden Patienten geprüft werden, ob die Teilnahme an einer klinischen Studie möglich ist.

Für die adäquate Versorgung eines Patienten mit einem Hodgkin Lymphom ist die multidisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit verschiedener Akteure notwendig. So sind an der Diagnostik, Therapieplanung und Therapiedurchführung Hämato-Onkologen, Pathologen, Psychoonkologen, Radiologen, Nuklearmediziner sowie Strahlentherapeuten beteiligt. Bei der Nachsorge können zusätzlich die Hausärzte der Patienten involviert werden und darüber hinaus weitere Fachärzte, in Abhängigkeit von potentiell auftretenden therapiebedingten Spätfolgen, wie

beispielsweise kardialen oder pulmonalen Störungen, Infertilität oder Sekundärneoplasien. Aufgrund der komplexen Versorgungskette ist es notwendig, dass der gesamte Versorgungsprozess qualitätsgesichert und standardisiert durchgeführt wird.

Referenzen

Brillant C, Terschueren C, Franklin J, Gierer S, Heidelberg S, Paulus U, et al. Besseres progressionsfreies Überleben für Hodgkin-Patienten, die innerhalb von Therapieoptimierungsstudien behandelt wurden: Ergebnisse des Projekts "Therapieoptimierungsprotokolle in der Chemo- und Strahlentherapie der Malignen Lymphome" (TOPICS-ML). 7. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung des Deutschen Netzwerks für Versorgungsforschung (DNVF) 2008 German Medical Science.

Brillant C, Terschueren C, Gierer S, Franklin J, Heidelberg S, Paulus U, et al. Differences in Survival Rates for Patients with Hodgkin Lymphoma, Who Were Treated Inside vs. Outside Therapy Optimisation Protocols in Germany. ASH Annual Meeting Abstracts 2007a 110:2321.

Brillant C, Terschueren C, Gierer S, Paulus U, Diehl V, Hoffmann W. Comparison of survival rates for German patients with Hodgkin Lymphoma who were treated inside vs. outside therapy Optimisation protocols results of the Topics-ML Study. 7th International symposium on Hodgkin Lymphoma, Köln, Haematologica 2007b 9 35.

11. Therapie des frühen Stadiums

Boris Böll, Hans-Theodor Eich, Michaela Rancea, Rolf-Peter Müller

Allgemeine Kommentare

11	Empfehlung zur Studienteilnahme
EK	Alle Patienten im frühen Stadium <i>sollten</i> , sofern keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme verhindern, im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

11.1. Kombinierte Chemo- Strahlentherapie

11.1 a	Kombinierte Chemo- Strahlentherapie
Empfehlungsgrad A	Die kombinierte Chemo- Strahlentherapie <i>soll</i> als Primärtherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium durchgeführt werden.
GRADE 	Engert 2007, Specht 1998, Ferme 2007, Noordijk 2006
	Starker Konsens
11.1 b	Keine alleinige Strahlentherapie
Empfehlungsgrad A	Es <i>soll</i> keine alleinige Strahlentherapie durchgeführt werden (Ausnahmen siehe Kapitel 14.4 Therapieempfehlungen bei NLPHL).
GRADE 	Specht 1998
	Starker Konsens

Patienten in frühen Stadien wurden in den vergangenen Jahrzehnten ausschließlich durch Bestrahlung in extended-field oder total-nodal-irradiation Technik behandelt. Obgleich so bei vielen Patienten eine Heilung erreicht werden konnte, verminderte eine hohe Rezidivrate und die Toxizität der ausgedehnten Bestrahlung das Langzeit-Überleben. In der HD7-Studie der GHSG wurde die Kombination von zwei Zyklen ABVD-Chemotherapie (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) gefolgt von Bestrahlung in EF-Technik randomisiert mit der alleinigen Strahlentherapie verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass durch die Kombination aus Chemotherapie und Strahlentherapie die Zahl der Rezidive deutlich reduziert werden konnte (Engert 2007). Ähnliche Ergebnisse wurden von der EORTC publiziert, die in den randomisierten Studien H7F (Noordijk 2006) und H8F (Fermè 2007) ebenso eine Überlegenheit der Kombinationstherapie zeigen konnten. Auch eine 1998 von Specht

et al. publizierte Metaanalyse zeigte eine Überlegenheit der Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Bestrahlung (Specht 1998).

Aktuelle Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe sind unter dem Link: <http://www.ghsg.org/> einsehbar.

11.2. Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen

11.2 a	Wahl der Chemotherapie
Empfehlungsgrad A	Die Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium <i>soll</i> mittels ABVD (Adriamycin=Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und DTIC=Dacarbacin) durchgeführt werden.
GRADE 	Canellos 1992, Engert 2007, Engert 2010
	Starker Konsens
11.2 b	Zahl der Zyklen
Empfehlungsgrad A	Die Therapie <i>soll</i> mittels zwei Zyklen ABVD durchgeführt werden.
GRADE 	Engert 2010
	Starker Konsens

Das ABVD-Schema wurde bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien in randomisierten Studien mit alternativen Schemata wie MOPP und Kombinationen wie MOPP-ABVD verglichen und hat sich als mindestens gleich wirksam wie die toxischeren MOPP- und MOPP-ABVD-Schemata erwiesen (Canellos 1992). Aufgrund seiner Effektivität und vergleichsweise geringen Nebenwirkungsrate ist ABVD das am häufigsten angewendete Schema für Patienten in frühen Stadien. Die Ergebnisse der Studien HD7 (7-Jahres Follow-up) und HD10 (Endauswertung) zeigten unter Anwendung von kombinierter Chemo-Strahlentherapie mit ABVD eine hohe primäre Tumorkontrolle bei niedriger therapiebedingter Toxizität (Engert 2007, Engert 2010). Derzeit laufende Studien prüfen das alternative Schema Stanford-V, welches sich vorläufigen Auswertungen zufolge jedoch nicht als überlegen in Hinblick auf Toxizität und Wirksamkeit gezeigt hat (bisher nur in Abstractform publiziert: Gordon 2010); auch das alternative Schema EBVP, welches in der EORTC H9-Studie geprüft wurde hat sich bei derzeit verfügbaren Zwischenauswertungen nicht als überlegen erwiesen (bisher nur in Abstractform publiziert: Noordijk 2005).

11.3. Rolle der PET zur weiteren Therapieentscheidung

11.3	Rolle der PET zur Therapieentscheidung
EK	Eine FDG-PET nach zwei Zyklen ABVD kann bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium durchgeführt werden.

In kleinen (77 bzw 85 Patienten), nicht-randomisierten Studien aus Dänemark (Hutchings 2006) und aus England (Hutchings 2005) wurde das Ergebnis der FDG-PET nach 2 Zyklen Chemotherapie beim Hodgkin Lymphom als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert. Insbesondere der hohe negative prädiktive Wert einer unauffälligen PET konnte gezeigt werden (de Wit 2001; Weihrauch 2001; Spaepen 2001; Naumann 2001; Sher 2009). In mehreren derzeit laufenden Studien soll untersucht werden, in welchem Ausmaß eine Therapie auch bei Patienten in frühen Stadien reduziert werden kann, wenn in der Interim-PET ein Therapieansprechen nachgewiesen worden ist. So prüft derzeit die randomisierte HD16-Studie der GHSG den Stellenwert von PET als prognostischer Marker und die Möglichkeit, bei den nach 2 Zyklen ABVD PET-negativen Patienten, auf eine anschließende Bestrahlung zu verzichten. In der randomisierten EORTC H10F wird mit 3 Zyklen ABVD und anschließender PET ein ähnliches Konzept geprüft, wobei alle Patienten 4 Zyklen ABVD erhalten und nur PET-positive bestrahlt werden.

11.4. Ergänzende Strahlentherapie

11.4a	Ergänzende Strahlentherapie
Empfehlungsgrad A	Eine Strahlentherapie nach Abschluss der Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium soll durchgeführt werden.
GRADE 	Noordijk 2005, Herbst 2011
	Starker Konsens
11.4 b	Ergänzende Strahlentherapie – Feld
Empfehlungsgrad A	Das Bestrahlungsfeld nach Abschluss der Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium soll einer involved-field (IF-) Strahlentherapie entsprechen.
GRADE 	Hoskin 2005, Engert 2003, Ferme 2007
	Starker Konsens

11.4 c	Ergänzende Strahlentherapie – Dosis
Empfehlungsgrad A	Die Bestrahlung nach Abschluss der Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium <i>soll</i> mit einer Strahlendosis von 20 Gy durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	Engert 2010, Ferme 2007
	Konsens

In den vergangenen 10-15 Jahren wurde in der Behandlung früher und intermediärer Stadien des Hodgkin Lymphoms die Extended Field (EF)-Bestrahlung zu Gunsten der weniger toxischen und nicht weniger effektiven Involved Field (IF)-Bestrahlung nach effektiver Chemotherapie verlassen. Die Empfehlungen stützen sich hierbei insbesondere auf die Ergebnisse der GHSG HD8-Studie (Engert 2003), ähnliche Ergebnisse liegen aus der EORTC H8U Studie (Ferme 2007) und der Britischen BNLI Studie vor (Hoskin 2005).

Die IF-Strahlentherapie wurde in den abgeschlossenen Studien HD10 (Engert 2010) und HD11 (Eich 2010) sowie in den derzeit rekrutierenden Studien HD13 und HD14 (seit 2003) erfolgreich im Rahmen der kombinierten Therapie eingesetzt und stellt heute den internationalen Standard in der Behandlung früher und intermediärer Stadien des HL dar.

Die Ergebnisse der Endauswertung der HD10 Studie zeigen für eine konsolidierende IF-Bestrahlung nach 2 oder 4 Zyklen ABVD die Nichtunterlegenheit einer Gesamtdosis von 20 Gy im Vergleich zu 30 Gy. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikant niedrigere Rate an akuter Toxizität mit der reduzierten Strahlendosis (8.7% mit 30 Gy vs 2.9% mit 20 Gy, $P < 0.001$). Aktuelle Studien prüfen das durch Reduktion des Strahlenfelds erreichte Konzept der Involved Node (IN)-Bestrahlung (Engert 2010).

Der Versuch, auf eine konsolidierende Bestrahlung ganz zu verzichten wurde in der EORTC-GELA H9F Studie unternommen. Aufgrund einer höheren Rate an Ereignissen musste eine Randomisation in den Behandlungsarm ohne konsolidierende Bestrahlung jedoch vorzeitig abgebrochen werden (bisher nur in Abstractform publiziert: Noordijk 2005). Auch eine aktuelle Metaanalyse zum Vergleich von kombinierter Strahlenchemotherapie und alleiniger Chemotherapie zeigte eine höhere Rate bei Tumorkontrolle und Gesamtüberleben bei kombinierter Strahlenchemotherapie (Herbst 2010). Die Schlussfolgerung von Meyer et al, der nach Auswertung der HD6-Studie eine alleinige Chemotherapie empfiehlt, kann nicht nachvollzogen werden, da in dieser Studie eine obsolete Strahlentherapie, die subtotal nodale Bestrahlung, verwendet wurde (Meyer 2011).

Patienten bei denen die Indikation zur Strahlentherapie besteht, können mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT)-Technik bestrahlt werden. Es kann nicht empfohlen werden, Patienten mit Protonen zu bestrahlen, da es dazu keine ausreichenden Daten gibt (siehe auch Kapitel 13.4 „Rolle der Strahlentherapie“ im fortgeschrittenen Stadium).

Nach Therapieende (Chemo- bzw. Strahlentherapie) erfolgt ein Restaging des Patienten, um das Therapieansprechen festzustellen. Obligatorische Untersuchungen des Restagings enthalten:

- Anamnese (siehe auch Kapitel 9.3.1)
- Physikalische Untersuchung des Patienten (siehe auch Kapitel 9.3.2)
- Labordiagnostik, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Differentialblutbild, Klinische Chemie (Gamma-GT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure), Alkalische Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH)
- Sonographie des Abdomens
- Einmalige Computertomographie aller ursprünglich befallenen Regionen (zu Computertomographie im Follow-up, siehe Kapitel 17 zur Nachsorge des Patienten)

Gegebenenfalls sind zusätzliche Untersuchungen (PET; Kernspintomographie, Szintigraphie, Knochenmarkpunktion; Röntgenuntersuchung etc.) je nach ursprünglichem Befall und klinischer Notwendigkeit möglich.

Referenzen

Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992 327:1478-1484.

de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001 12:29-37.

Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010 28:4199-4206.

Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007 25:3495-3502.

Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010 363:640-652.

Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003 21:3601-3608.

Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007 357:1916-1927.

Gordon L, Hong F, Fisher R, Gordon LI, Bartlett N, Connors J, et al. A randomized phase III trial of ABVD vs. Stanford V /+ radiation therapy in locally extensive and advanced stage Hodgkin lymphoma: An intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496) (abstr 6). *Blood* 2010 116.

Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 CD007110.

Hoskin PJ, Smith P, Maughan TS, Gilson D, Vernon C, Syndikus I, et al. Long-term results of a randomised trial of involved field radiotherapy vs extended field radiotherapy in stage I and II Hodgkin lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005 17:47-53.

Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006 107:52-59.

Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005 16:1160-1168.

Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2011.

Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001 115:793-800.

Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol AD, Kluin-Nelemans JC, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006 24:3128-3135.

Noordijk EM, Thomas J, Fermé C, van 't Veer MB, Brice P, Diviné M, et al. (2005) First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). In: ASCO, vol. 23, p 6505: *Journal of Clinical Oncology*.

Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, LaCasce AS, Czerminski J, Ng AK. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Ann Oncol* 2009 20:1848-1853.

Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J, et al. Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol* 2001 115:272-278.

Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a

meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. J Clin Oncol 1998 16:830-843.

Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansen S, Dietlein M, Bischoff S, et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. Blood 2001 98:2930-2934.

12. Therapie des intermediären Stadiums

Beate Klimm, Hans Theodor Eich, Heinz Schmidberger, Bettina Schmidtke, Andreas Engert, Peter Borchmann

12	Empfehlung zur Studienteilnahme
EK	Alle Patienten im intermediären Stadium sollten , sofern keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme verhindern, im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Patienten mit Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms in intermediären (mittleren) Stadien werden in der Regel mit einer Kombination aus 4 Zyklen Chemotherapie und nachfolgender „involved field“ (IF) Strahlentherapie behandelt. Dieses Konzept hat sich ebenso wie in frühen Stadien aus vielen Gründen gegen eine alleinige Strahlentherapie durchgesetzt, insbesondere aufgrund einer niedrigeren Rezidivrate, aber auch wegen weniger Akut- und Spättoxizität bei kleineren Strahlenfeldern im Rahmen der kombinierten Therapie (Horwich 1997; Engert 2007; Franklin 2005).

In den meisten Studiengruppen wird ABVD als Standard-Chemotherapie verwendet. ABVD zeichnet sich im Vergleich zu früheren alkylantienhaltigen Kombinationstherapien wie MOPP, COPP oder MOPP/ABV durch eine geringere Toxizität bei gleicher Effektivität aus (Canellos 1992; Duggan 2003). In den Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) für intermediäre Stadien wurde daher der frühere interne Standard von 2 Doppelzyklen COPP/ABVD (Sieber 2002) mit Beginn der HD11-Studie verlassen und auf 4 x ABVD gewechselt. In der GHSG-HD8-Studie wurden zuvor Patienten in intermediären Stadien noch mit 2 Doppelzyklen COPP/ABVD und anschließend mit 30 Gy einer Strahlentherapie entweder im ausgedehnten „extended field“ (EF) oder im wesentlich kleineren involved field (IF) behandelt. Da es keinen Unterschied im ereignisfreien Überleben und im Gesamtüberleben zwischen den Therapiearmen gab, wurde durch die Ergebnisse der HD8-Studie die IF-Strahlentherapie nach 4 Zyklen Chemotherapie als neuer weltweiter Standard für Patienten in intermediären Stadien etabliert (Engert 2003). Die IF-Strahlentherapie wurde auch durch Ergebnisse der H7U und H8U Studien der EORTC-GELA als Modalität bestätigt (Noordijk 2006; Fermé 2005; Fermé 2007).

4 Zyklen ABVD gefolgt von 30 Gy einer IF-Strahlentherapie galt vor 2010 als international akzeptierte Standardtherapie für Patienten in intermediären Stadien, gegen die sich alle neueren Konzepte durchsetzen müssen. Patienten sollten möglichst immer im Rahmen von Studien behandelt werden, um weiteren Therapiefortschritt zu ermöglichen.

Aktuelle Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe sind unter dem Link: <http://www.ghsg.org/> einsehbar.

12.1. Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen

12.1 a	Kombinationstherapie
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms im intermediären Stadium soll eine Kombinationstherapie bestehend aus mehreren Zyklen einer Polychemotherapie gefolgt von einer IF-Strahlentherapie verabreicht werden.
GRADE 	Eich 2010, von Tresckow 2012
	Starker Konsens
12.1 b	Wahl der Chemotherapie
Empfehlungsgrad B	Patienten bis 60 Jahre mit Hodgkin Lymphom sollte eine Chemotherapie bestehend aus 2 Zyklen BEACOPP eskaliert gefolgt von 2 Zyklen ABVD im Rahmen der Kombinationstherapie appliziert werden.
GRADE 	von Tresckow 2012
	Starker Konsens
12.1 c	Anzahl Zyklen
Empfehlungsgrad A	Es sollen insgesamt 4 Zyklen Polychemotherapie verabreicht werden.
GRADE 	Eich 2010, von Tresckow 2012
	Starker Konsens
12.1 d	Kontraindikation/Ablehnung BEACOPP
Empfehlungsgrad B	Bei Kontraindikation oder Ablehnung von BEACOPP eskaliert sollte eine Chemotherapie bestehend aus 4 Zyklen ABVD als nächstbeste Option gewählt werden.
GRADE 	Canellos 1992, Eich 2010, Ferme 2005
	Konsens

In dem Versuch, für Patienten in intermediären Stadien die Tumorkontrolle weiter zu optimieren, wurde in der GHSG-HD11-Studie der Standard, bestehend aus 4 Zyklen ABVD, mit 4 Zyklen BEACOPP in der Basisdosierung verglichen. In der Endauswertung der HD11-Studie zeigte sich, dass BEACOPP basis nicht effektiver ist als ABVD, wenn man im Anschluss 30 Gy IF-Strahlentherapie appliziert (Eich 2010). In der H9U-Studie der EORTC-GELA erhielten Patienten 4 oder 6 Zyklen ABVD oder 4 Zyklen BEACOPP

basis, gefolgt von einer 30 Gy IF-Strahlentherapie in allen Armen. Die Resultate zeigten keinen Unterschied bezüglich des ereignisfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens nach 4 Jahren (Fermé 2005). Diese Daten zeigten, dass weder die Erhöhung der Zykluszahl noch die Einführung von BEACOPP basis in intermediären Stadien die erwünschte bessere Wirksamkeit erbrachte.

In Anlehnung an die guten Erfolge bei fortgeschrittenen Stadien (Diehl 2003; Engert 2009; Federico 2009) wurde die Therapie in der nachfolgenden HD14-Studie der GHSG weiter intensiviert. Hier wurden 2 Zyklen BEACOPP eskaliert gefolgt von 2 Zyklen ABVD mit 4 Zyklen ABVD, plus jeweils identischer Strahlentherapie (30 Gy IF) verglichen. In der Endauswertung der Studie besteht eine statistisch signifikante Überlegenheit des experimentellen Armes (2x BEACOPP eskaliert + 2x ABVD) gegenüber dem bisherigen Standard (4x ABVD) mit einem progressionsfreien Überleben von 95,3% gegenüber 89,3%. Die moderat erhöhte Toxizität des BEACOPP eskaliert Armes hatte keine erhöhte Mortalität zur Folge. Auch war die Fertilität nach dem „2+2“ Schema (2x BEACOPP eskaliert + 2x ABVD) gegenüber 4x ABVD nicht reduziert und die Rate an sekundären hämatologischen Neoplasien nicht erhöht. Der Benefit des „2+2“ Schemas gilt über alle Risikogruppen innerhalb der intermediären Stadien. Aus diesem Grund wurde 2x BEACOPP eskaliert + 2x ABVD gefolgt von 30 Gy IF-RT (Arm B) als der neue Standard der GHSG in intermediären Stadien definiert (von Tresckow 2012). Dieses Schema (2x BEACOPP eskaliert + 2x ABVD) wurde daher in der nachfolgenden GHSG-HD17-Studie übernommen und gilt seit 2010 als aktueller Standard der GHSG für Patienten in intermediären Stadien. Trotz des klaren Vorteils im PFS fehlt allerdings in der HD14-Studie ein Vorteil im Gesamtüberleben aufgrund wirksamer Rezidivtherapien. Ähnliche Ergebnisse lieferte kürzlich eine Metaanalyse mit einem signifikanten Vorteil im PFS für eine Chemotherapie mit BEACOPP eskaliert gegenüber ABVD. Hier gingen die Daten der genannten HD14-Studie sowie dreier weiterer Studien ein, die jedoch Patienten mit fortgeschrittenem HL beinhalten (Bauer 2011). In ausländischen Studiengruppen und Zentren wird zum Teil weiterhin ABVD in der Primärtherapie intermediärer Stadien appliziert. Teilweise spielen hier auch Gründe wie Praktikabilität oder Historie und Ideologie eine Rolle. Abweichungen von diesen etablierten Therapieschemata sind ggf. aufgrund spezieller Situationen notwendig (z.B. anthrazyklinfreie Therapie bei ausgeprägter Kardiomyopathie).

Die obere Altersgrenze wurde aufgrund der höheren Toxizität des BEACOPP Schemas bei 60 Jahren festgelegt. Diese war bei älteren mit BEACOPP basis behandelten Patienten in der HD9 Elderly-Studie der GHSG gezeigt worden (Ballova 2005). Bei Patienten über 60 Jahren in intermediären Stadien gibt es keinen Standard. Die Chemotherapieauswahl und -dosis sollte sich individuell nach dem Gesundheitsstatus richten und möglichst im Rahmen von Studien erfolgen (s. Kapitel 14.1 Subgruppen/Therapie bei älteren Patienten).

Nach Therapieende (Chemo- bzw. Strahlentherapie) erfolgt ein Restaging des Patienten, um das Therapieansprechen festzustellen. Obligatorische Untersuchungen des Restagings enthalten:

- Anamnese (siehe auch Kapitel 9.3.1)
- Physikalische Untersuchung des Patienten (siehe auch Kapitel 9.3.2)
- Labordiagnostik, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Differential-blutbild, Klinische Chemie (Gamma-GT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure), Alkalische Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH)

- Sonographie des Abdomens
- Einmalige Computertomographie aller ursprünglich befallenen Regionen (zu Computertomographie im Follow-up, siehe Kapitel 17 zu Nachsorge)

Gegebenenfalls sind zusätzliche Untersuchungen (PET; Kernspintomographie, Szintigraphie, Knochenmarkpunktion; Röntgenuntersuchung etc.) je nach ursprünglichem Befall und klinischer Notwendigkeit möglich.

12.2. Rolle der PET zur weiteren Therapieentscheidung

12.2	PET zur weiteren Therapieentscheidung
Empfehlungsgrad A	Der Stellenwert der FDG-PET nach Chemotherapie in intermediären Stadien ist hinsichtlich einer möglichen Therapieadaptation noch nicht randomisiert geprüft. Außerhalb von Studien soll nicht aufgrund eines PET-Ergebnisses vom Therapiestandard abgewichen werden. Im Rahmen von Studien (GHSG HD17) wird derzeit geprüft, ob eine Patientenselektion mittels FDG-PET nach Chemotherapie erlaubt, bei PET-negativen Patienten auf eine Strahlentherapie zu verzichten oder bei PET-positiven Patienten 30 Gy einer IN-Strahlentherapie zu verabreichen.
GRADE 	Terasawa 2009, Terasawa 2008, Sher 2009
	Konsens

Angesichts der guten Behandlungserfolge unter obiger intensiver Chemotherapie und Strahlentherapie, die jedoch teilweise mit höherer Toxizität erkauft werden, rückt eine an das Therapieansprechen adaptierte und individualisierte Behandlungsstrategie von Hodgkin Patienten zunehmend in den Fokus wissenschaftlichen Interesses. Die Entwicklung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unter Verwendung von F-18 Fluorodeoxyglukose (FDG) spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Mehrere Studien konnten für das Hodgkin Lymphom die Interim-FDG-PET während der Chemotherapie (meist nach 2 Zyklen) als deutlichen und unabhängigen Prognosefaktor identifizieren (Hutchings 2006; Hutchings 2005; Gallamini 2007; Terasawa 2009). Dabei steht der hohe negative prädiktive Wert einer unauffälligen PET in Konkordanz zu früheren Studien, welche die FDG-PET zur Therapiekontrolle beim Hodgkin Lymphom nach Abschluss der Chemotherapie zur Beurteilung von Restgewebe eingesetzt hatten (Terasawa 2008). Von einem hohen negativen prädiktiven Wert der FDG-PET in der Therapiekontrolle des Hodgkin Lymphoms ist sowohl nach ABVD (Sher 2009) als auch nach BEACOPP eskaliert auszugehen, wie die Auswertung der GHSG HD15 Studie an Patienten mit fortgeschrittenen Stadien zeigen konnte (Kobe 2008; Engert 2012).

Ob eine PET-basierte Reduktion oder Intensivierung der weiteren Therapie generell möglich ist und sich in einen Gesamtvorteil für die Patienten umsetzen lässt, erfordert prospektiv randomisierte Studien, die solch eine Vorgehensweise mit dem bisherigen

Standard, bei dem nicht auf das FDG-PET Ergebnis reagiert wird, vergleichen. Für Patienten in intermediären Stadien wird diese Strategie aktuell innerhalb der GHSG HD17-Studie verfolgt. Hier wird geprüft, ob eine Patientenselektion mittels FDG-PET nach 4 Zyklen Chemotherapie erlaubt, bei PET-negativen Patienten auf eine Strahlentherapie zu verzichten oder bei PET-positiven Patienten 30 Gy einer IN-Strahlentherapie zu verabreichen (siehe Strahlentherapie). Auch wenn eine PET-adaptierte Strategie zur Therapieänderung bisher nicht etabliert ist, kann es selbstverständlich spezielle Gründe für den Arzt geben die PET auch außerhalb von Studien als Hilfestellung zur weiteren Therapieentscheidung einzusetzen (z.B. Besonderheiten im Krankheitsverlauf, beim Patienten, der Toxizität, frühzeitige Erkennung eines Progresses, Reevaluation von Grenzbefunden in der Bildgebung bei der initialen Stadieneinteilung etc.).

12.3. Ergänzende Strahlentherapie

12.3 a	Ergänzende Strahlentherapie
Empfehlungsgrad B	Nach einer Chemotherapie mit 2 Zyklen BEACOPP eskaliert gefolgt von 2 Zyklen ABVD sollte eine IF-Strahlentherapie mit einer Dosis von 30 Gy appliziert werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	Engert 2003, Eich 2010, Von Tresckow 2012
	Starker Konsens
12.3 b	Ergänzende Strahlentherapie – Feld und Dosis
Empfehlungsgrad A	Im Falle einer Chemotherapie mit 4 Zyklen ABVD soll eine IF-Strahlentherapie mit einer Dosis von 30 Gy appliziert werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	Eich 2010
	Starker Konsens

12.3 c	Ergänzende Strahlentherapie
Empfehlungsgrad A	Außerhalb von Studien soll nicht auf eine ergänzende IF-Strahlentherapie verzichtet werden.
GRADE 	Engert 2003, Eich 2010, Herbst 2011, Von Tresckow 2012
	Starker Konsens

In der Behandlung intermediärer Stadien des Hodgkin Lymphoms wurde die „extended field“ (EF)-Strahlentherapie in den letzten 10-15 Jahren weltweit von den repräsentativen Studiengruppen zu Gunsten der IF-Strahlentherapie nach effektiver Chemotherapie verlassen. Die GHSG stützt sich hierbei insbesondere auf die Ergebnisse der oben beschriebenen HD8-Studie: In der Endauswertung dieser Studie mit 1064 auswertbaren Patienten und einer medianen Beobachtungszeit von 54 Monaten konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rate an kompletten Remissionen (EF-Arm: 98,5% vs. IF-Arm: 97,2%), des FFTF (85,8% vs. 84,2%) oder des Gesamtüberlebens (90,8% vs. 92,4%) gezeigt werden (Engert 2003). Die IF-Strahlentherapie wurde in den abgeschlossenen Studien HD10 (Engert 2010) und HD11 (Eich 2010) sowie in den Studien HD13 (Borchmann 2010) und HD14 (von Tresckow 2012) erfolgreich im Rahmen der kombinierten Therapie eingesetzt und stellt somit heute den internationalen Standard in der Behandlung früher und intermediärer Stadien des HL dar.

Bei der zu applizierenden Strahlentherapie für HL-Patienten in mittleren Stadien sind derzeit 30 Gy IF die Standarddosis. Zur Frage der optimalen Strahlendosis waren in der Literatur zunächst nur retrospektive Analysen verfügbar, die die lokale Tumorkontrolle nur bei alleiniger definitiver Bestrahlung untersucht haben. Offen war vor allem die Frage, welche Dosis nach effektiver Chemotherapie zur lokalen Lymphomkontrolle benötigt wird. In den deutschen Hodgkin-Kinderstudien wurde nach initialer Chemotherapie die IF-Strahlentherapie auf eine Gesamtreferenzdosis von 20-25 Gy abgesenkt, ohne dass sich die Therapieergebnisse hierdurch insgesamt verschlechterten (Schellong 1999). In der GHSG HD11-Studie wurde prospektiv geprüft, ob eine reduzierte Strahlentherapiedosis von 20 Gy IF bei geringerer Toxizität genauso effektiv wie der Standard von 30 Gy ist. Hierbei zeigte sich, dass eine Reduktion auf 20 Gy allenfalls bei zuvor intensivierter Chemotherapie mit 4 Zyklen BEACOPP basis, nicht aber bei 4 Zyklen ABVD möglich ist (Eich 2010). Das in HD14 und in der aktuellen GHSG HD17-Studie verwendete Schema mit 2x BEACOPP eskaliert + 2x ABVD ist bei Berechnung der effektiven Dosis (Hasenclever 2001) nicht weniger intensiv als 4 Zyklen BEACOPP basis, so dass hiernach evtl. 20 Gy ausreichen dürften, da die Reduktion auf 20 Gy allerdings in dieser Kombination nicht geprüft ist, wird es in dieser Leitlinie und außerhalb von Studienbedingungen nicht empfohlen. In der aktuellen GHSG HD17-Studie, die dieses Schema verwendet, werden Patienten nach einer PET-adaptierten Strategie randomisiert, in der Risikopatienten selektiert werden, so dass in diesem Rahmen die Dosis ebenfalls bewusst bei 30 Gy belassen wurde.

Eine Weiterentwicklung der Bestrahlungsvolumina im Rahmen der kombinierten Therapie des HL in frühen und intermediären Stadien stellt die „Involved Node“ (IN)-Strahlentherapie dar. Hier werden im Gegensatz zur IF-Strahlentherapie, die die

gesamte Lymphknotenregion mit einschließt, lediglich die initial befallenen Lymphknoten mit einem gewissen Sicherheitssaum bestrahlt.

Die IN-Stahlentherapie wurde von der EORTC-GELA und von der GHSG näher definiert (Girinsky 2006; Girinsky 2008; Eich 2008) und in ihre aktuelle Studiengenerationen (EORTC-GELA H10U-Studie und GHSG HD17-Studie) aufgenommen. Die IN-Strahlentherapie, die eine weitere Reduktion der Spättoxizitäten bei erhoffter anhaltender lokaler Tumorkontrolle bringen soll, wird jedoch aktuell erst in Studien etabliert.

Es kann nicht empfohlen werden, Patienten mit Protonen zu bestrahlen, da es dazu keine ausreichenden Daten gibt. Patienten bei denen die Indikation zur Strahlentherapie besteht, können mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT)-Technik bestrahlt werden (siehe auch Kapitel 13.4 „Rolle der Strahlentherapie“ im fortgeschrittenen Stadium).

Bisher gibt es keine überzeugenden Daten, nach denen generell empfohlen werden kann, ganz auf eine Strahlentherapie in intermediären Stadien zu verzichten. Einzelne klinische Studien die sich für eine alleinige Chemotherapie in frühen oder intermediären Stadien aussprechen sind qualitativ unzureichend, z.B. monozentrische unrandomisierte Beobachtungen (Canellos 2010). Eine aktuelle Metaanalyse zeigte eine Überlegenheit sowohl in der Tumorkontrolle als auch im Gesamtüberleben für die Kombination aus Chemotherapie und Strahlentherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie. Hier gingen 5 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 1245 Patienten ein, die jeweils eine Chemotherapie mit oder ohne ergänzende IF-Strahlentherapie verglichen (Herbst C, Cochrane Database Syst Rev. 2011). Eine weitere Studie, die in den Stadien I/II mit Risikofaktoren (unfavorable) 2 Zyklen ABVD plus eine ausgedehnte „subtotal nodal“ Strahlentherapie mit 4-6 Zyklen ABVD ohne Strahlentherapie verglich, zeigte trotz der geringeren Zykluszahl ein besseres ereignisfreies Überleben für die kombinierte Modalität (Meyer 2005). Ein Update dieser Studie nach 12 Jahren zeigte nun ein schlechteres Gesamtüberleben in der Gruppe mit kombinierter Modalität, allerdings ist das Ergebnis auf heutige Therapien (mit deutlich weniger Chemotherapiezyklen und kleineren Strahlenfeldern) nicht anwendbar (Meyer 2011). Ob bei einem bestimmten prognostisch günstigen Patientenkollektiv mit negativer PET nach Chemotherapie ggf. auf die Strahlentherapie verzichtet werden kann, ist aktuell noch Bestandteil von klinischen Studien: In der EORTC H10 Studie wurde jedoch der Arm mit alleiniger Chemotherapie (ABVD) bereits vorzeitig wegen zu vieler Ereignisse geschlossen (Raemaekers 2010). Die GHSG HD17 Studie prüft die Frage nach 2 Zyklen BEACOPP eskaliert + 2 Zyklen ABVD.

Referenzen

Balova V, Ruffer JU, Haverkamp H, Pfistner B, Muller-Hermelink HK, Duhmke E, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005 16:124-131.

Bauer K, Skoetz N, Monsef I, Engert A, Brillant C. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 CD007941.

Borchmann P, Topp M, Behringer K. Dacarbazine is an essential component of ABVD in the treatment of early favourable Hodgkin Lymphoma: Results of the second interim analysis of the GHSG HD13 trial. *Onkologie* 2010 33:V 448.

Canellos GP, Abramson JS, Fisher DC, LaCasce AS. Treatment of favorable, limited-stage Hodgkin's lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiation therapy. *J Clin Oncol* 2010 28:1611-1615.

Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992 327:1478-1484.

Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003 348:2386-2395.

Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003 21:607-614.

Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010 28:4199-4206.

Eich HT, Muller RP, Engenhart-Cabillic R, Lukas P, Schmidberger H, Staar S, et al. Involved-node radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. Definition and guidelines of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2008 184:406-410.

Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009 27:4548-4554.

Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007 25:3495-3502.

Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010 363:640-652.

Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003 21:3601-3608.

Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009 27:805-811.

Ferme C, Divine M, Vranovsky A, Morschhauser F, Bouabdallah R, Gabarre J, et al. Four ABVD and Involved-Field Radiotherapy in Unfavorable Supradiaphragmatic Clinical Stages (CS) I-II Hodgkin's Lymphoma (HL): Preliminary Results of the EORTC-GELA H9-U Trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2005 106:813-.

Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007 357:1916-1927.

Franklin JG, Paus MD, Pluetschow A, Specht L. Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 CD003187.

Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007 25:3746-3752.

Girinsky T, Specht L, Ghalibafian M, Edeline V, Bonniaud G, Van Der Maazen R, et al. The conundrum of Hodgkin lymphoma nodes: to be or not to be included in the involved node radiation fields. The EORTC-GELA lymphoma group guidelines. *Radiother Oncol* 2008 88:202-210.

Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006 79:270-277.

Hasenclever D, Brosteanu O, Gierke T, Loeffler M. Modelling of chemotherapy: the effective dose approach. *Ann Hematol* 2001 80 Suppl 3:B89-94.

Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 CD007110.

Horwich A, Specht L, Ashley S. Survival analysis of patients with clinical stages I or II Hodgkin's disease who have relapsed after initial treatment with radiotherapy alone. *Eur J Cancer* 1997 33:848-853.

Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006 107:52-59.

Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005 16:1160-1168.

Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008 112:3989-3994.

Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute

of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005 23:4634-4642.

Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2011.

Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol AD, Kluin-Nelemans JC, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006 24:3128-3135.

Raemaekers J. EORTC/GELA/IIL randomized intergroup trial in early FDG-PET scan guided treatment adaptation versus standard combined modality treatment in patients with stages I/II Hodgkin's lymphoma. . Presented at the 8th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, Cologne, Germany, October 24-26, 2010 2010.

Schellong G, Potter R, Bramswig J, Wagner W, Prott FJ, Dorff W, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999 17:3736-3744.

Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, LaCasce AS, Czerninski J, Ng AK. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Ann Oncol* 2009 20:1848-1853.

Sieber M, Tesch H, Pfistner B, Rueffer U, Lathan B, Brosteanu O, et al. Rapidly alternating COPP/ABV/IMEP is not superior to conventional alternating COPP/ABVD in combination with extended-field radiotherapy in intermediate-stage Hodgkin's lymphoma: final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group Trial HD5. *J Clin Oncol* 2002 20:476-484.

Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2009 27:1906-1914.

Terasawa T, Nishashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med* 2008 49:13-21.

Von Tresckow B, Pluetschow A, Fuchs M, et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Final analysis of the GHSG HD14 Trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 23. [Epub ahead of print]

13. Therapie des fortgeschrittenen Stadiums

Indra Thielen, Jan Kriz, Ralph Naumann, Heinz Schmidberger, Nicole Skoetz, Andreas Engert

13	Empfehlung zur Studienteilnahme
EK	Alle Patienten im fortgeschrittenen Stadium sollten , sofern keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme verhindern, im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Die Behandlung dieser Patienten besteht im Allgemeinen in einer Polychemotherapie mit gegebenenfalls anschließender Strahlentherapie. Genauer zu Staging und Diagnostik siehe Kapitel 9.

International werden verschiedene Chemotherapie-Schemata verwendet, in Deutschland ist bei Patienten unter 60 Jahren BEACOPP eskaliert das Standardprotokoll (Diehl, Franklin et al. 2003). Bei älteren Patienten kommt aufgrund der erhöhten Toxizität unter BEACOPP eskaliert meist ABVD zum Einsatz (Engert, Ballova et al. 2005). Weitere Informationen zu älteren Patienten siehe Kapitel 14.1.

Im englischen Sprachraum wird auch bei jüngeren Patienten wegen der höheren Akut- und Langzeittoxizität von BEACOPP eskaliert hauptsächlich ABVD angewandt (Cheson 2004). Alternativ wird von einigen Zentren in den USA ein kürzeres Regime in Kombination mit Bestrahlung verwendet, Stanford V, welches besser verträglich und weniger toxisch sein soll (Bartlett, Rosenberg et al. 1995).

Ob an die Chemotherapie eine Bestrahlung angeschlossen wird, nach welchen Kriterien dies entschieden wird, und wenn ja, wie Feld und Dosis zu wählen sind, ist Gegenstand zahlreicher aktueller und laufender Studien. Ziel ist es, durch einen gezielteren Einsatz der Bestrahlung die Früh- und Langzeitfolgen der Therapie ohne Gefährdung des Therapieerfolges zu minimieren.

Aktuelle Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe sind unter dem Link: <http://www.ghsg.org/> einsehbar.

13.1. Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen

13.1	Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen
Empfehlungsgrad A	Erwachsene Patienten bis zu 60 Jahren mit fortgeschrittenem HL sollen mit 6 Zyklen BEACOPP eskaliert behandelt werden.
Grade 	Bauer 2011, Franklin 2005, Diehl 2003
	Starker Konsens

Weltweit werden verschiedene Schemata zur Chemotherapie des fortgeschrittenen HL eingesetzt, am häufigsten Verwendung findet ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin), von welchem in fortgeschrittenen Stadien 6-8 Zyklen verabreicht werden. In einer Langzeitstudie konnte bei 115 Patienten, die 6 bis 8 Zyklen ABVD erhalten hatten, jedoch nur ein progressionsfreies Überleben (PFS) von rund 50% nach 20 Jahren erreicht werden, Gesamtüberleben (OS) knapp 60% (Canellos, Niedzwiecki et al. 2009).

Als Alternative zu ABVD wurde in den 90er Jahren Stanford V entwickelt, um ein Schema mit geringer Toxizität zu haben, das nur über eine kurze Zeit gegeben werden muss (Therapiedauer insgesamt nur 12 Wochen). Die Strahlentherapie aller initial befallenen Stellen ist hierbei obligat (Horning, Hoppe et al. 2002). Lange Zeit waren über dieses Schema nur Daten aus Stanford selber verfügbar, die vielversprechende Ergebnisse (PFS nach 5 Jahren 89%, OS 96%) zeigten.

In einer prospektiv randomisierten Multicenter-Studie, die Stanford V mit MOPP/EBVCA und ABVD verglich, waren die Ansprechraten hingegen enttäuschend (76% versus 89% versus 94%). Auch das progressionsfreie Überleben war unterlegen im Vergleich zu den beiden anderen Armen (73% versus 85% versus 94%). Es wurde vermutet, dass diese schlechten Ergebnisse für Stanford V durch den etwas geringeren Einsatz von Strahlentherapie und die etwas geringere Qualität der Therapiedurchführung im Multicenter-Setting verursacht sein könnte (Gobbi, Levis et al. 2005). Auch zwei sehr große Intergroup-Studien bestätigten diese Ergebnisse nach der Auswertung von insgesamt über 1300 Patienten: Stanford V ist ABVD in PFS und OS nicht überlegen, macht jedoch deutlich häufiger eine anschließende Strahlentherapie notwendig (73% versus 53%) (Gordon, Hong et al. ; Hoskin, Lowry et al. 2009).

In Deutschland waren seit der HD9-Studie, die einen deutlichen Vorteil von BEACOPP eskaliert (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison) im freedom from treatment failure (FFTF) gegenüber den schwächeren Schemata COPP/ABVD und BEACOPP basis zeigen konnte, 8 Zyklen BEACOPP in eskalierter Dosierung Standard (Diehl, Franklin et al. 2003). Auch die Auswertung nach 10 Jahren (mediane Nachbeobachtung 111 Monate) zeigte ein FFTF von 82% für den Studienarm mit 8 Zyklen BEACOPP eskaliert, bei einem OS von 86% (Engert, Diehl et al. 2009).

Eine Studie zu einem randomisierten Vergleich zwischen ABVD und BEACOPP eskaliert ist bis dato nicht durchgeführt worden.

Um die beiden Schemata dennoch vergleichen zu können, haben Bauer et al. eine systematische Übersichtsarbeit erstellt (Bauer, Skoetz et al.). Hierbei wurden insgesamt 2868 Patienten mit HL in intermediären oder fortgeschrittenen Stadien aus 4 verschiedenen Studien berücksichtigt, die entweder eine Chemotherapie mit BEACOPP eskaliert oder mit ABVD erhalten haben. Für das PFS konnte ein deutlicher Vorteil für BEACOPP eskaliert gezeigt werden, in fortgeschrittenen Stadien noch deutlicher als in intermediären (Hazard Ratio 0,53 mit einer Number needed to treat [NNT] von 7). Dies gilt ebenso für die Rate der kompletten Remissionen, nicht jedoch für das Gesamtüberleben. Es zeigten sich mehr Toxizitäten unter BEACOPP eskaliert als unter ABVD und mehr sekundäre Leukämien, bei der Gesamtzahl der sekundären Neoplasien und bei der therapie-assoziierten Mortalität fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Die Autoren folgern, dass mit BEACOPP eskaliert eine bessere Tumorkontrolle erreicht werden kann. Eine längere Nachbeobachtungszeit und die Berücksichtigung weiterer, derzeit noch nicht abgeschlossener Studien, könnten auch zu einem Unterschied im Gesamtüberleben führen.

Die Endauswertung der HD15-Studie zeigte an 2126 Patienten einen Vorteil im FTF für Patienten, die nur 6 Zyklen BEACOPP eskaliert erhalten hatten (89,3%), im Vergleich mit 8 Zyklen BEACOPP eskaliert (84,4%) oder 8 Zyklen BEACOPP basis (85,4%). Dieser Vorteil von 6 x BEACOPP eskaliert gegenüber 8 x zeigt sich auch im OS (95,3% vs. 91,9%) (Engert, Haverkamp et al. 2011). Aufgrund geringerer Toxizität und statistisch signifikant höherer Effektivität werden 6 Zyklen BEACOPP eskaliert für Patienten unter 60 Jahren als Standardtherapie angesehen.

In einem systematischen Review, der 37 Studien mit insgesamt 9312 Patienten einschloss, kommen Franklin et al. zu dem Schluss, dass in fortgeschrittenen Stadien die kombinierte Radiochemotherapie der alleinigen Strahlentherapie überlegen ist. Der Unterschied im PFS wird mit einer Peto Odds Ratio von 0.72 zugunsten der Kombination beider Verfahren deutlich. Zum OS lässt sich aufgrund geringer Patientenzahlen kein sicherer Schluss aus der Analyse ziehen (Franklin, Paus et al. 2005). Aufgrund der höheren Rate an Sekundärmalignomen bei kombinierter Therapie im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie, versucht man derzeit, die Bestrahlung in Dosis und Feld zu reduzieren. Siehe hierzu auch Kapitel 13.4 Rolle der Strahlentherapie.

Nach Therapieende (Chemo- bzw. Strahlentherapie) erfolgt ein Restaging des Patienten, um das Therapieansprechen festzustellen. Obligatorische Untersuchungen des Restagings enthalten:

- Anamnese (siehe auch Kapitel 9.3.1)
- Physikalische Untersuchung des Patienten (siehe auch Kapitel 9.3.2)
- Labordiagnostik, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Differential-blutbild, Klinische Chemie (Gamma-GT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure), Alkalische Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH)
- Sonographie des Abdomens
- Einmalige Computertomographie aller ursprünglich befallenen Regionen (zu Computertomographie im Follow-up, siehe Kapitel 17 zu Nachsorge)

Gegebenenfalls sind zusätzliche Untersuchungen (PET; Kernspintomographie, Szintigraphie, Knochenmarkpunktion; Röntgenuntersuchung etc.) je nach ursprünglichem Befall und klinischer Notwendigkeit möglich.

13.2. Rolle der PET zur weiteren Therapieentscheidung

13.2 a	PET zur Therapieentscheidung
Empfehlungsgrad 0	Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie während einer laufenden Chemotherapie (Interim-PET) kann das individuelle Ansprechen auf die Therapie frühzeitig erfasst werden. Im Rahmen von Studien (GHSG HD18) wird derzeit geprüft, ob eine Patientenselektion mittels FDG-PET nach 2 Zyklen Chemotherapie erlaubt, bei PET-negativen Patienten die weitere Chemotherapie zu reduzieren.
Grade ⊕⊕⊖⊖	IQWiG - Institute for Quality + Efficiency in Health Care 2009, Terasawa 2009
	Konsens
13.2 b	PET – keine Abweichung vom Therapiestandard außerhalb Studien
Empfehlungsgrad A	Der Stellenwert der FDG-PET während der Chemotherapie in fortgeschrittenen Stadien ist hinsichtlich einer möglichen Therapieadaptation noch nicht randomisiert geprüft. Außerhalb von Studien soll nicht aufgrund eines PET-Ergebnisses vom Therapiestandard abgewichen werden.
Grade ⊕⊕⊖⊖	IQWiG - Institute for Quality + Efficiency in Health Care 2009, Terasawa 2009
	Konsens

Die Autoren des Berichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) von 2009 zu Positronen-Emissions-Tomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen führten eine systematische Suche nach randomisiert kontrollierten Studien zur Nutzenbewertung von PET und PET/CT beim HL durch (Gesundheitswesen 2009). In die Suche eingeschlossen wurden Studien bis 2008. Es sollte sowohl untersucht werden, inwieweit die PET bzw. die PET/CT den gängigen diagnostischen Methoden (CT, Sonographie, Gallium-Szintigraphie) überlegen ist, als auch die Frage, inwieweit eine verbesserte Diagnostik sich direkt auf das Management der Erkrankung (z.B. Änderung des Therapiekonzeptes) und letztlich auf patientenrelevante Endpunkte wie z. B. Mortalität, Morbidität, Rezidivraten, Krankheitsprogression oder Lebensqualität auswirkt (patientenrelevanter Nutzen der PET bzw. PET/CT).

Zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte von PET und PET/CT wurden 11 HTA-Berichte sowie mehrere systematische Reviews und Meta-Analysen herangezogen, die insgesamt etwa 100 Primärstudien berücksichtigten.

Drei HTA-Berichte beschäftigen sich mit der PET-gestützten Beurteilung des Therapieansprechens während der Behandlung (sowohl während der Chemotherapie als auch zwischen zwei verschiedenen Behandlungsmodalitäten). Innerhalb der Berichte und den ihnen zugrunde liegenden Studien wurde nicht konsequent unterschieden zwischen der Anwendung einer PET allein oder einer PET/CT.

Im Vergleich zur konventionellen Diagnostik im Zwischenstaging mit CT oder auch mit Gallium-Szintigraphie konnte die PET bzw. PET/CT mit hohen Werten für Spezifität und Sensitivität besser zwischen gutem und schlechtem Therapieansprechen unterscheiden. Patienten mit negativer PET im Zwischenstaging zeigten häufiger einen progressionsfreien Verlauf als Patienten mit positiver Interim-PET. Die Spannbreite der Schätzungen zu diagnostischer und prognostischer Güte zwischen den einzelnen Berichten war jedoch groß.

In den neueren Studien, die eine Interim-PET untersuchen, wird konsistent eine gute Möglichkeit, den weiteren klinischen Verlauf vorherzusagen, gesehen. In keiner der berücksichtigten Studien wurde aus den Ergebnissen der Interim-PET eine therapeutische Konsequenz gezogen. Auch in der von uns durchgeführten zusätzlichen Suche bis März 2011 konnten keine solchen randomisiert-kontrollierten Studien identifiziert werden.

Inwieweit die Belastbarkeit der Vorhersagekraft der Interim-PET ausreicht, um weiterreichende therapeutische Entscheidungen (Therapieintensivierung oder -deeskalation) zu treffen, ist bisher nicht in randomisierten Studien geklärt worden. Dies ist Gegenstand mehrerer laufender Studien (z.B. der HD18-Studie der GHSG). Daher ist derzeit noch unklar, wie ein Befund einer Interim-PET bzw. -PET/CT interpretiert werden kann und ob aus ihm Konsequenzen für die weitere Therapie gezogen werden können. Ebenso lässt sich nicht sagen, wann der beste Zeitpunkt für eine Interim-PET ist, da sich die Studien in ihrem Design stark unterscheiden.

Terasawa et al. kommen in ihrem systematischen Review über PET und PET/CT bei fortgeschrittenem HL und diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom zu dem Schluss, dass möglicherweise die Interim-PET eine Aussage über die Prognose der Patienten treffen kann (Terasawa and Nagai 2009). Die betrachteten Studien sind jedoch in Fragestellung, Methodik, Patientencharakteristika und Intervention heterogen und es wurden nur 13 nicht-randomisierte Studien in das Review einbezogen, was eine vorsichtige Interpretation der Ergebnisse notwendig macht.

Auch wenn eine PET-adaptierte Strategie zur Therapieänderung bisher nicht etabliert ist, kann es selbstverständlich spezielle Gründe für den Arzt geben die PET auch außerhalb von Studien als Hilfestellung zur weiteren Therapieentscheidung einzusetzen (z.B. Besonderheiten im Krankheitsverlauf, beim Patienten, der Toxizität, frühzeitige Erkennung eines Progresses, Reevaluation von Grenzbefunden in der Bildgebung bei der initialen Stadieneinteilung, etc.). Mehrere derzeit laufende randomisierte Studien sollen künftig die Datenlage verbessern (z.B. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017587-16/GB#A>, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-006064-30/IT>).

13.3. PET nach Chemotherapieabschluss

13.3 a	PET nach Chemotherapie
Empfehlungsgrad 0	Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie nach Therapie kann das individuelle Ansprechen auf die Chemotherapie beurteilt werden.
Literatur	IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009
	Starker Konsens
13.3 b	Konsolidierende Strahlentherapie: PET-basiert
Empfehlungsgrad A	Nach Chemotherapie mit mindestens 6 Zyklen BEACOPP eskaliert soll die Entscheidung über eine konsolidierende Strahlentherapie von Resten $\geq 2,5$ cm Größe PET-basiert erfolgen.
GRADE 	Kobe 2008, Hutchings 2009
	Konsens
13.3 c	Außerhalb von Therapiestudien keine Abweichung vom Therapiestandard
EK	Für andere Therapieregime ist der Stellenwert der FDG-PET nach der Chemotherapie in fortgeschrittenen Stadien hinsichtlich einer möglichen Therapieadaptation noch nicht randomisiert geprüft. Außerhalb von Studien soll nicht aufgrund eines PET-Ergebnisses vom Therapiestandard (Bestrahlung von Restgewebe über 1,5cm) abgewichen werden.

Zu Empfehlung 13.3 a

Bei etwa der Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem HL zeigt sich nach effektiver Chemotherapie noch residuelles Lymphomgewebe. Um über eine konsolidierende Bestrahlung zu entscheiden, ist die Diskriminierung zwischen aktivem und inaktivem Tumorrestgewebe essentiell.

Der im Kapitel 13.2 bereits berücksichtigte Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) von 2009 zu Positronen-Emissions-Tomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen geht auch auf den Nutzen einer PET bzw. PET/CT-Untersuchung nach Abschluss der Therapie bei HL ein, wobei zur Bewertung der diagnostischen Verfahren HTA-Berichte, systematische Reviews und Primärstudien herangezogen werden (IQWiG - Institute for Quality + Efficiency in Health Care 2009).

Hierbei stellen sich die Fragen der PET zur Beurteilung des Therapieansprechens, zur Einschätzung von Restgewebe und zur Abschätzung der Prognose der Erkrankung. Diese einzelnen Fragestellungen sind in den berücksichtigten Studien teilweise schwer

voneinander abzugrenzen und werden daher überlappend diskutiert. Außerdem ist davon auszugehen, dass sich die einzelnen Studien der verschiedenen HTA-Berichte überlappen und daher ist mit einer gewissen Unschärfe der Ergebnisse zu rechnen, welche eine vorsichtige Interpretation notwendig macht.

In dem sehr heterogenen Studienkollektiv (keine konsequente Unterscheidung zwischen PET und PET/CT, unterschiedliche Zeitpunkte der Untersuchungen im Verlauf der Therapie, unterschiedliche Fragestellungen) fanden sich Werte für die Sensitivität der PET zur Beurteilung des Therapieansprechens zwischen 43 und 100% bei Spezifitätswerten zwischen 57,1 und 100%. Im Vergleich zur CT (23 bis 25%) hatte die PET trotz einer großen Spannbreite der Ergebnisse eine deutlich höhere Sensitivität. Auch die Spezifität der CT war mit 23 bis 43% deutlich geringer als die der PET-gestützten Verfahren.

Die Sensitivität und Spezifität der Verfahren scheint im Zusammenhang mit der technischen Weiterentwicklung der Geräte zu stehen, da in älteren HTA-Berichten häufig ungünstigere Werte zu finden sind als in neueren, meist kleineren Studien.

Die Einschätzung von Restgewebe nach Therapieende und der damit verbundenen Prognose zeigte einen deutlich höheren prädiktiven Wert einer negativen PET (50 – 100%) im Gegensatz zur positiven PET (19 – 100%). Auch hierbei ist die große Schwankungsbreite der Ergebnisse am ehesten durch die Heterogenität der berücksichtigten Studien zu erklären. Es wurden Patienten in allen Stadien der Erkrankung und nach unterschiedlichen Therapien berücksichtigt, was dazu führt, dass auch die Ansprech- und Rezidivraten einer großen Spannbreite unterliegen (Gesundheitswesen 2009).

Insgesamt ist die Datenlage zum Einsatz der PET bzw. PET/CT am Ende der Therapie des fortgeschrittenen HL heterogen und inkonsistent. Zu Beurteilung des Ansprechens nach Therapie, eventuell vorhandenen Restgewebes und zum prognostischen Einsatz scheint die PET bzw. PET/CT der CT und auch der Gallium-Szintigraphie überlegen zu sein, wobei die Qualität der im IQWiG-Bericht berücksichtigten Studien aufgrund methodischer Schwächen und teils kleiner Patientenzahlen eingeschränkt ist. Es laufen derzeit mehrere randomisiert-kontrollierte Studien zu diesen Fragestellungen, die künftig die Datenlage verbessern sollen.

Zu Empfehlung 13.3 b und 13.3 c

Da Therapieansprechen und PFS beim HL von der verwendeten Chemotherapie abhängen (Bauer, Skoetz et al. ; Engert, Diehl et al. 2009), sollte die Evaluation diagnostischer und therapeutischer Strategien für jede Chemotherapie separat erfolgen.

Um für das HL im fortgeschrittenen Stadium im Sinne dieser Leitlinie eine Aussage zum Nutzen einer PET/CT nach Therapieende treffen zu können, sollte die in Deutschland herrschende Standardchemotherapie (siehe auch Abschnitt 13.1) als Grundlage der Beurteilung gewählt werden, da sich Ergebnisse von Studien, in denen eine bestimmte Chemotherapie eingesetzt wurde, nicht ohne weiteres auf andere Schemata oder Stadien übertragen lassen.

Wie in Kapitel 13.1 dargestellt, stellt die Chemotherapie mit BEACOPP eskaliert derzeit die Standardtherapie bei jüngeren Patienten mit fortgeschrittenem HL dar.

Kobe et al. untersuchten den negativen prädiktiven Wert (NPV) einer PET/CT nach 6 bis 8 Zyklen BEACOPP Chemotherapie bei fortgeschrittenem HL und residuellem Lymphomgewebe $\geq 2,5$ cm (Kobe, Dietlein et al. 2008). Hierbei wurde bei negativer PET/CT nach Chemotherapie auf die konsolidierende Bestrahlung verzichtet. Der NPV der PET/CT lag bei einem medianen Follow up von 18 Monaten nach PET-Beurteilung bei 94% und das progressionsfreie Überleben von Patienten mit einer PET-negativen partiellen Remission nach Chemotherapie war vergleichbar mit dem von Patienten in kompletter Remission.

Hutchings et al. geben in ihrem Review zu PET/CT bei hochmalignen Lymphomen zu bedenken, dass diese Ergebnisse noch durch größere Patientenzahlen und eine längere Nachbeobachtungszeit verifiziert werden müssen (Hutchings and Barrington 2009).

Mit der Endauswertung der HD15-Studie konnten die Ergebnisse der Kobe-Studie bestätigt und untermauert werden (Engert, Haverkamp et al. 2011). Innerhalb Deutschlands gilt daher der Verzicht auf eine konsolidierende Bestrahlung von im Restaging nachgewiesenem Restgewebe bei negativer PET nach mindestens 6 Zyklen BEACOPP eskaliert derzeit als Therapiestandard.

Patienten, die eine andere Chemotherapie oder weniger als 6 Zyklen BEACOPP eskaliert erhalten haben, sollten unabhängig vom Ergebnis einer PET/CT nach Chemotherapieende bestrahlt werden, wenn Restgewebe über 1,5 cm vorliegt. Dieses Vorgehen wird analog zum Vorgehen bei intermediären Stadien gewählt. Hier wurde in der HD11-Studie gezeigt, dass bei einer weniger intensiven Chemotherapie (ABVD, im Vergleich zu BEACOPP basis) eine Verringerung der Strahlendosis das Outcome verschlechtert, so dass bei alleiniger Chemotherapie mit ABVD eine anschließende IF-Strahlentherapie obligat bleibt (Eich, Diehl et al.).

13.4. Rolle der Strahlentherapie

13.4 a	Lokale Strahlentherapie
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem PET + Resttumor $\geq 2,5$ cm nach Abschluss einer Chemotherapie sollen eine lokale Strahlentherapie erhalten.
GRADE 	Kobe 2008
	Konsens

13.4 b	Dosis additive Strahlentherapie
Empfehlungsgrad A	Patienten in fortgeschrittenen Stadien, die eine vorausgegangene Polychemotherapie erhalten haben und bei denen eine Indikation für eine additive Strahlentherapie besteht, sollen mit einer Dosis von 30 Gy bestrahlt werden.
GRADE 	Vijayakumar 1992, Brincker 1994
	Starker Konsens

Zu Empfehlung 13.4 a

Die Rolle der additiven Strahlentherapie nach vorausgegangener intensiver Polychemotherapie wird international kontrovers diskutiert. Es gibt mehrere Studien, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt haben. Insbesondere ist hierunter die HD12 Studie der GHSG hervorzuheben. Hier wurde die Strahlentherapie randomisiert eingesetzt. Patienten erhielten nach durchgeführter Chemotherapie eine lokale Strahlentherapie mit 30 Gy auf initiale Bulktumorregionen und/oder Resttumorregionen $\geq 1,5$ cm oder wurden lediglich nachbeobachtet. Das FFTF für Patienten die bestrahlt wurden beträgt 90% versus 87% ohne konsolidierende Strahlentherapie. Als Schlussfolgerung der HD12 Studie kann die Indikation für die Strahlentherapie bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien deutlich reduziert werden, so dass aufgrund der Endauswertung der HD12 Studie lediglich Patienten mit einem Resttumor nach Chemotherapie von einer additiven Strahlentherapie profitieren (Borchmann, Haverkamp et al.).

Auch eine holländische Studie beschäftigt sich mit der Frage der konsolidierenden Strahlentherapie nach vorausgegangener Strahlentherapie. Aleman et al. haben 739 Patienten in fortgeschrittenen Stadien ausgewertet. Nach 6-8 Zyklen Chemotherapie erreichten 57% der Patienten eine komplette Remission und 33% eine partielle Remission. Patienten mit kompletter Remission wurden entweder mit 30 Gy einer Involved-Field (IF) Strahlentherapie behandelt oder nachgesorgt. Alle Patienten mit einer partiellen Remission wurden mit 30 Gy im IF bestrahlt. Das 8-Jahres krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurde für Patienten mit partieller Remission und IF-Strahlentherapie mit 76% und 84%, für Patienten mit kompletter Remission und IF-Strahlentherapie mit 73% und 78% und für Patienten in kompletter Remission, die nicht bestrahlt wurden mit 77% und 85% angegeben (Aleman, Raemaekers et al. 2007). Hieraus ergibt sich, dass Patienten mit einer partiellen Remission nach vorausgegangener Chemotherapie von einer Strahlentherapie profitieren.

Loeffler et al. führten 1998 eine Metanalyse von 14 Studien mit insgesamt 1740 Patienten der International Hodgkin Data Base durch. Es wurden zwei Arten von Studien verglichen (Loeffler 1998):

1.) primäre Chemotherapie plus konsolidierende Strahlentherapie und 2.) primäre Chemotherapie gefolgt von Chemo- oder Strahlentherapie als konsolidierende Therapie. In der ersten Gruppe wurden 918 Patienten aus sieben Protokollen ausgewertet. Nach einer Strahlentherapie sinkt das Rezidivrisiko um ca. 40% Patienten

in den Stadien I-III. Patienten mit einem Mediastinalbefall oder histologischem Subtyp noduläre Sklerose oder lymphozytenreiches Hodgkin Lymphom profitierten am meisten von einer Strahlentherapie. Patienten im Stadium IV profitieren jedoch laut dieser Analyse nicht von einer additiven Strahlentherapie. Ein Überlebensvorteil wurde für die gesamte Gruppe nicht gesehen. 837 Patienten aus 7 Studien, die entweder eine konsolidierende Chemo- oder Strahlentherapie erhielten, hatten in der Analyse der Gesamtgruppe sowie auch der Subgruppe keinen statistisch signifikanten Vorteil im krankheitsfreien Überleben. Das Gesamtüberleben aller Patienten nach alleiniger Chemotherapie war jedoch besser ($p = 0,045$). Die Analyse der Todesursachen die nur in 52% der Fälle vorhanden war, zeigte, dass in der Gruppe mit kombinierter Therapie mehr Patienten an nicht-Hodgkin-assoziierten Erkrankungen starben als am Hodgkin Lymphom selbst (Loeffler, Brosteanu et al. 1998). Diese Metaanalyse muss jedoch sehr kritisch betrachtet werden, da Studien, welche 20 Jahre und länger zurückliegen, mitbeurteilt wurden. Viele Kombinationstherapien basierten auf dem MOPP-Schema und ähnlichen Protokollen, die heute als überholt gelten. Auch in der Durchführung und der Technik der Strahlentherapie sind in den letzten Jahrzehnten deutliche Entwicklungsfortschritte gemacht worden.

In der HD15 wurden nur Patienten mit einem PET-positiven Resttumor $\geq 2,5\text{cm}$ nach vorausgegangener Chemotherapie lokal mit 30 Gy bestrahlt. Der negativ prädiktive Wert (NPV) lag bei einem medianen Follow Up von 18 Monaten bei 94% (Kobe, Dietlein et al. 2008). Auch die Endauswertung der HD15 Studie kann diese Beobachtungen belegen (Engert, Haverkamp et al. 2011). Innerhalb Deutschlands gilt als Therapiestandard der Verzicht auf eine konsolidierende Bestrahlung bei negativer PET nach mindestens 6 Zyklen BEACOPP eskaliert. Siehe hierzu auch Kapitel „PET nach Chemotherapieabschluss“.

Bezüglich der Wahl des Strahlentherapie-Feldes sollte wie bereits oben erwähnt eine lokale Strahlentherapie, die den PET-positiven Resttumor mit einem entsprechenden Sicherheitssaum erfasst, gewählt werden. In einer Studie der EORTC wurden Patienten in 2 Gruppen randomisiert: 1.) Patienten, die nach einer vorausgegangenen Chemotherapie eine komplette Remission erreichten, wurden entweder mit 24 Gy im IF bestrahlt oder lediglich nachgesorgt. 2.) Patienten die eine partielle Remission erreichten, erhielten eine Bestrahlung aller initial befallenen Lymphknotenstationen mit 30 Gy (Aleman, Raemaekers et al. 2003). Patienten in Gruppe 1, die eine IF-Strahlentherapie erhalten haben, hatten ein 5-Jahres krankheitsfreies Überleben von 79% und ein Gesamtüberleben von 85%. Patienten in dieser Gruppe, die keine Strahlentherapie erhielten, hatten ein 5-Jahres krankheitsfreies Überleben von 84% und ein Gesamtüberleben von 91%. Patienten in Gruppe 2 hatten ein 5-Jahres krankheitsfreies Überleben von 79% und ein Gesamtüberleben von 87%. Hieraus ergibt sich, dass Patienten, die eine komplette Remission nach Chemotherapie erreicht haben, nicht von einer IF-Strahlentherapie profitieren.

Zu Empfehlung 13.4 b

Es gibt zwei Auswertungen, welche sich mit der Dosis-Wirkungsbeziehung bei Patienten mit einem HL beschäftigen. Diese untersuchen jedoch Daten aus der Zeit in der eine alleinige Strahlentherapie als Therapie eingesetzt wurde (Vijayakumar and Myrianthopoulos 1992; Brincker and Bentzen 1994). Hieraus kann abgeleitet werden, dass eine Dosis von 30 Gy ausreichend zu sein scheint um einen subklinischen Befall zu kontrollieren. Ferner zeigt sich keine Verbesserung der Dosis-Wirkungsbeziehung über 35 Gy.

Desweiteren zeigen die Ergebnisse der Endauswertung der HD11-Studie für intermediäre Stadien, dass eine weniger intensive Chemotherapie insbesondere bei einer niedrigeren Strahlentherapie-Dosis von 20 Gy zu einem schlechteren Outcome führt (Eich, Diehl et al.). Dies könnte für fortgeschrittene Stadien ebenfalls zutreffen, weshalb man auf eine Verringerung der Strahlendosis verzichtet.

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

Die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) stellt eine Alternative zur konventionellen Strahlentherapie dar. Es gibt mehrere Planungsstudien, die zeigen konnten, dass bei Patienten die einen mediastinalen Befall aufweisen unter Verwendung einer IMRT-Technik Risikoorgane wie z.B. Lunge, Herz, Koronararterien oder das Rückenmark geschont werden können (Goodman, Toner et al. 2005; Girinsky, Pichenot et al. 2006). Dadurch können Spättoxizitäten reduziert werden. Kritisch zu sehen ist allerdings, dass insbesondere bei weiblichen Patienten Niedrigdosisbereiche in der Brust entstehen. Desweiteren sollten Langzeitergebnisse abgewartet werden, um beurteilen zu können ob mittels IMRT die gewünschte Tumorkontrolle beibehalten werden kann.

Mit der IMRT kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von deterministischen Strahlenschäden verringert werden. Gleichzeitig ist noch nicht absehbar, ob als Spätfolge die Wahrscheinlichkeit für stochastische Strahlenschäden ansteigen wird.

Für vorbestrahlte Patienten, die bereits eine Organbelastung haben, scheint die IMRT in der Rezidivsituation von Vorteil zu sein, da hier die Belastung der Risikoorgane (und somit die Wahrscheinlichkeit für deterministische Strahlenschäden) niedrig gehalten werden kann.

Protonentherapie

Der Einsatz einer Therapie mit Protonen kann die Dosisverteilung in Normalgeweben reduzieren. In einer Planungsstudie, die im Protonenzentrum Jacksonville an der Universität Florida durchgeführt wurde, konnte bei 8 konsekutiven Patienten mit Hodgkin Lymphom ein Vergleich zwischen der Dosisverteilung in Normalgeweben bei Verwendung von konventioneller Strahlentherapie im Vergleich zur Protonentherapie gezeigt werden. Bei diesen Patienten, die einen mediastinalen Befall aufwiesen, konnte eine deutliche Reduktion der Dosisbelastung am Herzen, der Lunge und der weiblichen Brust gezeigt werden (Hoppe, Flampouri et al. 2010). Auch in einer anderen Planungsstudie mit insgesamt 9 Patienten aus der gleichen Klinik konnten ähnliche Ergebnisse gezeigt werden (Chera, Rodriguez et al. 2009). Bislang liegen keine vergleichenden Studien zur Protonentherapie versus Photonentherapie vor. Es bleibt abzuwarten, ob der postulierte verbesserte Strahlenschutz in der Protonentherapie sich klinisch auswirken wird, da die Grenzdosen der Normalgewebe in der Lymphomtherapie selten erreicht werden. Somit profitieren die Patienten nicht von der verminderten Wahrscheinlichkeit für deterministische Strahlenschäden. Es ist derzeit noch nicht absehbar, ob stochastische Strahlenschäden durch die Protonentherapie vermindert werden können, da die Verunreinigung des Protonenstrahls durch Neutronen möglicherweise die postulierten Vorteile bezüglich der Entstehung stochastischer Strahlenschäden zunichte macht.

Referenzen

Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert ML, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003 348:2396-2406.

Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, Baaijens MH, Bortolus R, Lybeert ML, et al. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 67:19-30.

Bartlett NL, Rosenberg SA, Hoppe RT, Hancock SL, Horning SJ. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. *J Clin Oncol* 1995 13:1080-1088.

Bauer K, Skoetz N, Monsef I, Engert A, Brillant C. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 CD007941.

Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, et al. Eight Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Compared With Four Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Followed by Four Cycles of Baseline-Dose BEACOPP With or Without Radiotherapy in Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the HD12 Trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*.

Brincker H, Bentzen SM. A re-analysis of available dose-response and time-dose data in Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1994 30:227-230.

Canellos GP, Niedzwiecki D, Johnson JL. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2009 361:2390-2391.

Chera BS, Rodriguez C, Morris CG, Louis D, Yeung D, Li Z, et al. Dosimetric comparison of three different involved nodal irradiation techniques for stage II Hodgkin's lymphoma patients: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and three-dimensional proton radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 75:1173-1180.

Cheson BD. What is new in lymphoma? *CA Cancer J Clin* 2004 54:260-272.

Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003 348:2386-2395.

Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010 28:4199-4206.

Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Duhmke E, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005 23:5052-5060.

Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009 27:4548-4554.

Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced Intensity of Chemotherapy and PET-guided Radiotherapy in patients with Advanced Stage Hodgkin lymphoma: an open-label, randomised phase 3 trial. submitted 2011.

Franklin JG, Paus MD, Pluetschow A, Specht L. Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk. Cochrane Database Syst Rev 2005 CD003187.

Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, Ghalibafian M, Lefkopoulos D. Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 64:218-226.

Gobbi PG, Levis A, Chisesi T, Brogna C, Vitolo U, Stelitano C, et al. ABVD versus modified stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. J Clin Oncol 2005 23:9198-9207.

Goodman KA, Toner S, Hunt M, Wu EJ, Yahalom J. Intensity-modulated radiotherapy for lymphoma involving the mediastinum. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 62:198-206.

Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. A Randomized Phase III Trial of ABVD Vs. Stanford V +/- Radiation Therapy In Locally Extensive and Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: An Intergroup Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). ASH Annual Meeting Abstracts 116:415-.

Hoppe BS, Flampouri S, Li Z, Mendenhall NP. Reduction of Cardiac, Breast, Lung, Esophagus and Total Body Integral Radiation Dose with Proton Therapy In Hodgkin Lymphoma Patients with Mediastinal Involvement. Haematologica 2010 95:44.

Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. J Clin Oncol 2002 20:630-637.

Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, et al. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. J Clin Oncol 2009 27:5390-5396.

Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. J Nucl Med 2009 50 Suppl 1:21S-30S.

IQWiG - Institute for Quality + Efficiency in Health Care (2009) Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei malignen Lymphomen.

Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood 2008 112:3989-3994.

Koeck J, Abo-Madyan Y, Lohr F, Stieler F, Kriz J, Mueller RP, et al. Radiotherapy for Early Mediastinal Hodgkin Lymphoma According to the German Hodgkin Study Group

(GHSG): The Roles of Intensity-Modulated Radiotherapy and Involved-Node Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011.

Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, Sextro M, Assouline D, Bartolucci AA, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol* 1998 16:818-829.

Terasawa T, Nagai H. Current clinical evidence on interim fluorine-18 fluorodeoxy glucose positron emission tomography for advanced-stage Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma to predict treatment outcomes. *Leuk Lymphoma* 2009 50:1750-1752.

Vijayakumar S, Myrianthopoulos LC. An updated dose-response analysis in Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1992 24:1-13.

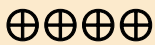
14. Therapie von Subgruppen

Dennis A. Eichenauer, Andreas Engert, Marcus Hentrich, Beate Klimm, Ralph Naumann, Heinz Schmidberger, Christoph Wyen, Boris Böll

14	Empfehlung zur Studienteilnahme
EK	Bei älteren HL-Patienten, sowie solchen mit Komorbiditäten, einem HIV-assoziierten HL oder einem NLPHL sollte wann immer möglich der Einschluss in eine klinische Studie angestrebt werden.

Wann immer möglich sollte der Einschluss in eine klinische Studie angestrebt werden, um die Therapien weiter zu optimieren. Dieses gilt insbesondere für ältere Patienten, komorbide Patienten, Patienten mit HIV-assoziiertem HL und Patienten mit NLPHL, da für die Therapie dieser Subgruppen keine breite Datengrundlage existiert.

14.1. Therapieempfehlungen bei älteren Patienten

14.1 a	Empfehlung ältere Patienten, frühes Stadium
Empfehlungsgrad B	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem HL im frühen Stadium sollten 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer 20 Gy involved-field Strahlentherapie eingesetzt werden
GRADE 	Engert 2010
	Starker Konsens
14.1 b	Empfehlungen ältere Patienten, intermediäres Stadium
EK	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem HL im intermediären Stadium sollten 4 Zyklen ABVD gefolgt von einer 30 Gy involved-field Strahlentherapie eingesetzt werden. BEACOPP sollte bei diesem Patientenkollektiv nicht eingesetzt werden.
14.1 c	Empfehlungen ältere Patienten, intermediäres Stadium
EK	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem HL im intermediären Stadium und bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen einzelne Bestandteile des ABVD-Schemas, sollten 6 bis 8 Zyklen PVAG gefolgt von einer 30 Gy lokalisierten Strahlentherapie größerer (>1,5 cm) Lymphomreste eingesetzt werden. BEACOPP sollte bei diesem Patientenkollektiv nicht eingesetzt werden.

14.1d	Empfehlungen ältere Patienten, fortgeschrittenes Stadium
EK	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem HL im fortgeschrittenen Stadium können 6 bis 8 Zyklen einer Polychemotherapie wie ABVD oder PVAG gefolgt von einer 30 Gy lokalisierten Strahlentherapie größerer (>1,5 cm) Lymphomreste eingesetzt werden. BEACOPP sollte bei diesem Patientenkollektiv nicht eingesetzt werden.
14.1e	Empfehlung bei Komorbidität
EK	Bei allen Patienten mit einem HL und relevanten Komorbiditäten sollte eine Monotherapie z.B. mit Gemcitabin oder Vinorelbine verabreicht werden.
14.1f	Empfehlungen ältere Patienten mit Rezidiv
EK	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem Rezidiv eines HL kann eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erfolgen, sofern der Patient dafür qualifiziert (in gutem körperlichem Zustand und keine Begleiterkrankungen). (Siehe auch Kapitel 15).
14.1g	Empfehlungen ältere Patienten mit Rezidiv, sofern sie nicht für eine Hochdosischemotherapie qualifizieren
EK	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem Rezidiv eines HL, die nicht für eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation qualifizieren, sollte eine palliative Therapie mit Monosubstanzen eingesetzt werden.
14.1h	Empfehlungen ältere Patienten mit Rezidiv, sofern sie nicht für eine Hochdosischemotherapie qualifizieren
EK	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem Rezidiv eines HL kann eine palliative Strahlentherapie eingesetzt werden.

Einführung

Das Hodgkin Lymphom (HL) tritt zwar bevorzugt beim jüngeren Menschen auf, der Anteil älterer Patienten nimmt jedoch aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung in den Industrieländern zu. Patienten über 60 Jahre machen gemäß Krebsregistern etwa ein Viertel aller HL-Fälle aus (Proctor 2005). Verglichen mit jüngeren Patienten wird das HL beim älteren Menschen proportional häufiger in frühen und fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, während die intermediären Stadien in Relation unterrepräsentiert sind. Auch die Verteilung der histologischen Subtypen beim älteren Patienten unterscheidet sich von der bei jüngeren Patienten beobachteten. Während bei jüngeren Patienten der nodulär-sklerosierende Subtyp am häufigsten anzutreffen ist, tritt beim älteren Patienten der gemischtzellige Subtyp gehäuft auf (Engert 2005). Das HL beim älteren Menschen ist zudem häufiger mit dem Epstein-Barr Virus assoziiert; dies stellt in dieser Altersgruppe im Gegensatz zum jüngeren Patienten einen negativen prognostischen Faktor dar (Diepstra 2009).

Therapie älterer Patienten mit einem HL in frühen Stadien

In die Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) für Patienten mit HL in frühen Stadien werden Patienten zwischen 18 und 75 Jahren eingeschlossen. Ältere Patienten in diesen Stadien werden also genauso behandelt wie jüngere Patienten unter 60 Jahre. Daher gilt die derzeitige Standardtherapie bestehend aus zwei Zyklen ABVD gefolgt von einer involved-field Strahlentherapie (IF-Strahlentherapie) mit einer Dosis von 20 Gy auch für ältere Patienten, sofern aufgrund von Komorbiditäten keine Kontraindikationen gegen eine solche Behandlung bestehen (Engert 2010).

Therapie älterer Patienten mit einem HL in intermediären Stadien

Das in der Therapie jüngerer HL-Patienten eingesetzte BEACOPP-Schema sollte bei über 60-jährigen nicht eingesetzt werden, da es in dieser Altersgruppe mit einer nicht tolerablen Toxizität und Mortalität assoziiert ist (Ballova 2005). Die Standardtherapie für jüngere Erwachsene mit HL in intermediären Stadien, bestehend aus zwei Zyklen BEACOPP eskaliert gefolgt von zwei Zyklen ABVD und einer IF-Strahlentherapie mit einer Dosis von 30 Gy, ist daher bei älteren Patienten nicht anwendbar. Der derzeitige Standard bei über 60-jährigen Patienten mit einem HL in intermediären Stadien besteht, sofern der Allgemeinzustand dies zulässt, in der Gabe von vier Zyklen ABVD gefolgt von einer IF-Strahlentherapie mit einer Dosis von 30 Gy. Eine weitere Therapiemöglichkeit, zum Beispiel im Falle des Vorliegens von Kontraindikationen gegen einzelne Bestandteile des ABVD-Schemas, besteht in der Gabe von sechs bis acht Zyklen einer Chemotherapie nach dem PVAG-Protokoll (Prednison, Vinblastin, Adriamycin, Gemcitabin) gefolgt von einer lokalisierten Bestrahlung größerer Lymphomreste. Dieses Schema wurde in einer Phase-II-Studie, in welche 59 ältere HL-Patienten in intermediären und fortgeschrittenen Stadien eingeschlossen wurden, erprobt. Die Ansprechraten waren bei tolerabler Toxizität vergleichbar mit den nach ABVD-Gabe beobachteten (Böll 2011).

Therapie älterer Patienten mit einem HL in fortgeschrittenen Stadien

Da bei älteren Patienten aufgrund der damit verbundenen Toxizität die derzeitige Standardtherapie für jüngere Erwachsene mit fortgeschrittenem HL, bestehend aus sechs Zyklen einer Chemotherapie nach dem BEACOPP eskaliert-Schema, nicht durchgeführt werden sollte, erhalten über 60-jährige mit fortgeschrittenem HL, sofern der Allgemeinzustand es zulässt, sechs bis acht Zyklen ABVD gefolgt von einer lokalisierten Bestrahlung größerer Lymphomreste. Alternativ ist auch hier eine Therapie mit sechs bis acht Zyklen nach dem PVAG-Schema, gefolgt von einer lokalisierten Bestrahlung größerer Lymphomreste, möglich (Böll 2011).

Therapie älterer Patienten, die nicht für eine Polychemotherapie qualifizieren

Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht mit einer Polychemotherapie therapiert werden können, sollte eine Monochemotherapie, zum Beispiel mit Gemcitabine oder Vinorelbine, gegebenenfalls in Kombination mit Kortikosteroiden, angeboten werden. Bei lokalen Befällen kommt auch eine alleinige Strahlentherapie in Frage.

Therapie älterer Patienten mit rezidiertem HL

Nur ein kleiner Anteil älterer Patienten mit rezidiertem HL qualifiziert für die Durchführung einer Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation. In der Regel erfolgt eine palliative Therapie, in deren

Rahmen zumeist Einzelsubstanzen verabreicht werden. Zum Einsatz kommen konventionelle Chemotherapeutika wie Gemcitabin, Vinorelbine, Trofosfamid oder Bendamustin, zunehmend jedoch auch neue, zielgerichtete Substanzen wie das Immuntoxin Brentuximab vedotin (SGN-35) oder small molecules wie Lenalidomid oder Everolimus (Santoro 2000; Helsing 1997; Younes 2010; Böll 2010; Johnston 2010). In einigen Fällen kommt eine palliative Strahlentherapie in Frage.

14.2. Geschlechtsspezifische Therapieempfehlungen

14.2	Statement
	Es gibt keine Indikation zur geschlechterspezifischen Therapie beim erwachsenen HL-Patienten.

Bei erwachsenen Patienten beider Geschlechter kommen in der Behandlung des Hodgkin Lymphoms (HL) die gleichen Chemotherapieprotokolle, nämlich vorwiegend ABVD und BEACOPP in der Erstlinientherapie und DHAP gefolgt von einer Hochdosischemotherapie nach dem BEAM-Schema (BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation in der Zweitlinientherapie, zum Einsatz. Hinsichtlich der Möglichkeit eines geschlechterspezifischen Ansprechens auf die Therapie und der daraus erwachsenden Möglichkeit einer geschlechterspezifischen Therapie liegen einige retrospektive Daten vor. Es konnte an über 4500 Patientinnen und Patienten gezeigt werden, dass Frauen bei gleicher Therapie häufiger eine Grad III/IV-Hämatotoxizität entwickeln und zugleich ein signifikant besseres freedom from treatment failure (FFTF) und Gesamtüberleben im Vergleich zu männlichen Patienten haben (Klimm 2005). Da ein Monitoring und eine Stratifizierung der Behandlung auf Basis der durch die applizierte Chemotherapie hervorgerufenen Hämatotoxizität jedoch in praxi schwierig durchzuführen ist und mit der PET ein vielversprechendes diagnostisches Werkzeug zur Therapielenkung zur Verfügung steht, hatten und haben diese Erkenntnisse keinen Einfluss auf die Behandlung des HL.

14.3. HIV-assoziiertes Hodgkin Lymphom (HIV-HL)

14.3 a	Empfehlung HIV-HL, frühes Stadium
EK	Bei Patienten mit HIV-HL im frühen Stadium sollten 2 Zyklen ABVD gefolgt von 20 Gy involved-field Strahlentherapie eingesetzt werden.
14.3 b	Empfehlung HIV-HL, intermediäres Stadium
EK	Bei Patienten mit HIV-HL im intermediären Stadium sollten 4 Zyklen BEACOPP basis oder 4 Zyklen ABVD, jeweils gefolgt von 30 Gy involved-field Strahlentherapie eingesetzt werden.

14.3 c	Empfehlung HIV-HL, fortgeschrittenes Stadium
EK	Bei Patienten mit HIV-HL im fortgeschrittenen Stadium sollten 6 bis 8 Zyklen BEACOPP basis oder 6 bis 8 Zyklen ABVD, jeweils gefolgt von einer lokalisierten Strahlentherapie größerer (>1,5 cm) Lymphomreste eingesetzt werden.
14.3 d	Empfehlung HIV- HL, Rezidiv
EK	Bei Patienten mit einem Rezidiv eines HIV-HL kann eine Hochdosismotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erfolgen, sofern der Patient dafür qualifiziert (siehe auch Kapitel 15).

Einführung

Das Hodgkin Lymphom (HL) zählt zu den häufigsten nicht-AIDS-definierenden Malignomen. Die Inzidenz ist bei Patienten mit HIV-Infektion um etwa das 10-fache erhöht (Herida 2003; Powles 2009). Bei CD4-Zellen < 200/μl nimmt das Risiko für die Entwicklung eines HL zu (Bohlius 2011). Im Vergleich zu HIV-negativen Personen weisen Patienten mit HIV-HL häufiger fortgeschrittene Stadien, B-Symptome und einen Extranodalbefall auf (Spina 2011). Histopathologisch dominiert der Mischtyp, eine Assoziation mit dem Epstein-Barr Virus besteht in mehr als 90% der Fälle.

Prognose

Während das mediane Überleben von Patienten mit HIV-HL vor Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) bei 12 bis 18 Monaten lag, hat sich die Prognose seither erheblich verbessert (Gerard 2003; Hoffmann 2004; Hentrich 2006). Gründe hierfür sind eine deutlich verminderte Rate opportunistischer Infektionen und eine bessere Verträglichkeit der Chemotherapie, die daher nun konsequenter verabreicht werden kann.

Therapie

Da keine Daten aus prospektiv randomisierten Studien verfügbar sind, sollte sich die Therapie des HIV-HL an bei HIV-negativen Patienten etablierten Behandlungskonzepten anlehnen. Einer retrospektiven Untersuchung zufolge führte ABVD plus cART bei Patienten mit HIV-HL (n=62) zu einer kompletten Remissions- (CR-) Rate von 87% und einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 76% (Xicoy 2007). Mit dem Stanford-V-Protokoll wurde in einer prospektiven Phase-II-Studie (n=59) eine CR-Rate von 81% und ein 3-Jahres-Gesamtüberleben (OS) von 51% erreicht (Spina 2002). 71% der Patienten befanden sich im Stadium III/IV und von 19 Todesfällen waren 13 durch einen Progress des HL bedingt. Auch das BEACOPP basis-Schema hat sich in einer kleinen Pilotstudie bei HIV-Patienten als gut machbar erwiesen (Hartmann 2003). Die CR-Rate betrug hier 100%, allerdings hatten nur 4 der 12 eingeschlossenen Patienten eine cART erhalten. Schließlich liegen in abstract-Form Ergebnisse einer prospektiven Studie mit VEBEP bei 71 Patienten vor (Spina 2008). Dieses Protokoll führte zu einer CR-Rate von 67% und einer 2-Jahresüberlebensrate von 69%.

In die deutsche prospektive multizentrische Studie zur stadien- und risikoadaptierten Therapie von Patienten mit HIV-HL wurden bis Oktober 2010 108 Patienten

eingeschlossen. 21% der Patienten befanden sich in frühen, 14% in intermediären und 65% in fortgeschrittenen Stadien (Hentrich 2011). Die geplante Therapie bestand aus 2 Zyklen ABVD plus involved-field Strahlentherapie (IF-Strahlentherapie) für frühe, 4 Zyklen BEACOPP basis oder 4 Zyklen ABVD plus IF-Strahlentherapie für intermediäre und 6 bis 8 Zyklen BEACOPP basis gefolgt von einer lokalisierten Bestrahlung größerer Lymphomreste für fortgeschrittene Stadien. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns bestand die Standardtherapie des HIV-negativen Patienten mit HL in frühen Stadien aus zwei Zyklen ABVD gefolgt von einer IF-RT mit einer Dosis von 30 Gy, weshalb dieses Protokoll auch bei Patienten mit HIV-HL verwendet wurde. Es erscheint in frühen Stadien jedoch ein Analoogschluss zu HIV-negativen Patienten möglich, so dass auch beim HIV-HL die Gabe des aktuellen Standards bestehend aus zwei Zyklen ABVD gefolgt von einer IF-RT mit einer Dosis von 20 Gy gerechtfertigt ist. Die CR-Raten bei Patienten in frühen, intermediären und fortgeschrittenen Stadien betrugen 95%, 100% und 86% bei einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 100%, 91% und 89% nach 2 Jahren sowie einem 2-Jahres-OS von 96%, 100% und 87%. Bei 11 Todesfällen verstarben 5 Patienten an einer Sepsis in Neutropenie, 4 an refraktärem HL, einer an einer opportunistischen Infektion und in einem Fall blieb die Todesursache unklar.

Zum Einsatz des BEACOPP eskaliert-Schemas bei Patienten mit HIV-HL liegen keine Erfahrungen vor. Auch der Stellenwert der PET bei diesem Patientenkollektiv wurde bisher nicht in prospektiven Studien untersucht. Da eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation auch bei Patienten mit HIV-Lymphom gut durchführbar ist, sollte diese Option im Fall eines HL-Rezidivs geprüft werden (Diez-Martin 2009).

Zusammenfassend sollten Patienten mit HIV-HL unter Berücksichtigung ihres Immunstatus stadienadaptiert und mit simultaner cART behandelt werden. Bei Patienten mit fortgeschrittenem HIV-HL sind ABVD oder BEACOPP basis sinnvolle Optionen. Zu achten ist auf eine den Erfordernissen der HIV-Infektion Rechnung tragende antimikrobielle Prophylaxe und eine engmaschige Überwachung der Patienten.

14.4. Therapieempfehlungen bei NLPHL

14.4 a	Empfehlungen NLPHL, Stadium IA ohne Risikofaktoren
EK	Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren sollen ausschließlich strahlentherapeutisch behandelt werden.
14.4 b	Empfehlungen NLPHL, Stadium IA ohne Risikofaktoren
EK	Bei Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren soll die involved-field Strahlentherapie (30 Gy) eingesetzt werden.

14.4 c	Empfehlung NLPHL, alle Stadien AUßER Stadium I A ohne Risikofaktoren
EK	Patienten mit einem NLPHL, die sich NICHT im Stadium IA ohne Risikofaktoren befinden, sollen entsprechend dem jeweiligen Stadium wie Patienten mit einem klassischen Hodgkin Lymphom behandelt werden (siehe auch Empfehlungen in den Kapiteln 11, 12 und 13).
14.4 d	Empfehlungen NLPHL, Rezidiv
EK	Bei Patienten mit einem NLPHL, bei denen der Verdacht auf ein Rezidiv besteht, soll eine erneute Diagnosesicherung mittels Lymphknotenbiopsie erfolgen, da das Risiko für eine Transformation des NLPHL in ein aggressives Non-Hodgkin Lymphom besteht (siehe Kapitel 9.2).
14.4 e	Empfehlungen NLPHL, Rezidiv
EK	Patienten mit einem rezidierten NLPHL können analog Patienten mit einem klassischen HL mit einer Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation behandelt werden (siehe auch Empfehlungen in dem Kapitel 15)
14.4 f	Empfehlungen NLPHL, Rezidiv
EK	Patienten mit einem rezidierten NLPHL können alternativ zu einer Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation mit Rituximab oder einem anderen anti-CD20-Antikörper therapiert werden.
14.4 g	Empfehlungen NLPHL, Rezidiv
EK	Patienten mit einem Lokalrezidiv eines NLPHL können alternativ zu einer Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation bei vorhandener Strahlenreserve lokal bestrahlt werden.

Das nodulär Lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom (NLPHL) macht etwa 5% aller Hodgkin Lymphome (HL) aus. Es unterscheidet sich sowohl bezüglich des Immunphänotyps als auch hinsichtlich des klinischen Verlaufs vom klassischen Hodgkin Lymphom (cHL). So ist auf den malignen Zellen des NLPHL regelhaft der B-Zell-Marker CD20 exprimiert. Dadurch ist der klinische Verlauf häufig indolenter als bei den histologischen Subtypen des cHL. Die Diagnose wird häufiger in frühen Stadien gestellt (Nogova 2008).

Klassischerweise wird das NLPHL analog dem cHL behandelt. Eine Ausnahme stellt das NLPHL im Stadium IA nach Ann-Arbor ohne Vorliegen klinischer Risikofaktoren dar, welches bei sehr guten Therapieergebnissen weniger intensiv als das cHL behandelt wird. In neueren Studien wurde aufgrund der konsistenten CD20-Expression auf den Lymphomzellen eine mögliche Rolle des chimären anti-CD20-Antikörpers Rituximab in der Therapie des NLPHL untersucht.

Therapie des NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren

Das NLPHL im Stadium IA nach Ann-Arbor ohne klinische Risikofaktoren wird auf der Basis retrospektiver Untersuchungen der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG), der European Organisation for research and treatment of cancer (EORTC) und weiterer Gruppen lediglich strahlentherapeutisch behandelt (Nogova 2005). Hierbei zeigte sich die Bestrahlung im involved-field (IF-Strahlentherapie), wenn auch mit noch relativ kurzer Nachbeobachtung, als ebenso effektiv wie die Bestrahlung größerer Felder, so dass die IF-RT bei einem potentiell geringeren Risiko für Therapie-assoziierte Spätfolgen derzeit als Standardbehandlung für Patienten mit NLPHL im Stadium IA ohne klinische Risikofaktoren angesehen wird.

Therapie des NLPHL in allen Stadien außer dem Stadium IA ohne Risikofaktoren

Abgesehen vom Stadium IA ohne klinische Risikofaktoren werden alle Patienten mit neu diagnostiziertem NLPHL analog dem cHL therapiert, also mit einer kombinierten Chemo- und Strahlentherapie in frühen und intermediären Stadien und einer alleinigen Chemotherapie, gegebenenfalls ergänzt durch eine lokalisierte Bestrahlung bei größeren, PET-positiven Restbefunden, in fortgeschrittenen Stadien (Engert 2010; Eich 2010; Kobe 2008). Die Therapieergebnisse in diesen Stadien sind laut einer großen retrospektiven Analyse der GHSG mit denen beim cHL vergleichbar (Nogova 2008).

Therapie des rezidierten NLPHL

Das NLPHL neigt, vor allem wenn es initial in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird, zu Spätrezidiven (Nogova 2008). Besteht der Verdacht auf ein NLPHL-Rezidiv sollte unbedingt eine erneute Diagnosesicherung mittels Lymphknotenbiopsie erfolgen, da das Risiko für eine Transformation des NLPHL in ein aggressives Non-Hodgkin Lymphom nach 20 Jahren bei 30% liegt und damit höher ist als lange Zeit angenommen (Al-Mansour 2010).

Analog zum cHL besteht die Standardtherapie bei ausgedehnten Rezidiven in einer Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. Belastbare Daten hierzu gibt es jedoch aufgrund fehlender Subgruppenanalysen, in welche ausschließlich an einem NLPHL erkrankte Patienten mit Rezidiv eingeschlossen wurden, nicht.

In den letzten Jahren wurden von mehreren Gruppen Studien mit kleinen Fallzahlen durchgeführt, in denen der chimäre anti-CD20-Antikörper Rituximab als Monosubstanz vor allem bei rezidierten NLPHL-Patienten getestet wurde (Ekstrand 2003; Schulz 2008). Die Ansprechraten waren mit 90-100% exzellent. Zum Teil wurden durch die Rituximab-Therapie dauerhafte Remissionen erzielt, so dass unter Berücksichtigung der geringen Toxizität des Antikörpers diese Therapieform eine Alternative zur Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzellrückgabe darstellt. Eine weitere Therapiemöglichkeit besteht bei lokalisierten Rezidiven und vorhandener Strahlenreserve in der lokalen Bestrahlung.

Referenzen:

Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010 28:793-799.

Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, Pfistner B, Muller-Hermelink HK, Duhmke E, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005 16:124-131.

Bohlius J, Schmidlin K, Boue F, Fatkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, et al. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4 T-cell lymphocytes. *Blood* 2011 117:6100-6108.

Boll B, Borchmann P, Topp MS, Hanel M, Reiners KS, Engert A, et al. Lenalidomide in patients with refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2010 148:480-482.

Boll B, Bredenfeld H, Gorgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011a 118:6292-6298.

Boll B, Gorgen H, Arndt N, Plutschow A, Fuchs M, Diehl V, et al. Relapsed Hodgkin Lymphoma in Elderly Patients: A Comprehensive Analysis From the German Hodgkin Study Group (GHSG). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011b 118:92-.

Diepstra A, van Imhoff GW, Schaapveld M, Karim-Kos H, van den Berg A, Vellenga E, et al. Latent Epstein-Barr virus infection of tumor cells in classical Hodgkin's lymphoma predicts adverse outcome in older adult patients. *J Clin Oncol* 2009 27:3815-3821.

Diez-Martin JL, Balsalobre P, Re A, Michieli M, Ribera JM, Canals C, et al. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2009 113:6011-6014.

Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010 28:4199-4206.

Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003 101:4285-4289.

Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Duhmke E, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005 23:5052-5060.

Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010a 21 Suppl 5:v168-171.

Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010b 363:640-652.

Gerard L, Galicier L, Boulanger E, Quint L, Lebrette MG, Mortier E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003 17:81-87.

Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Sieber M, Wohrmann A, et al. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol* 2003 14:1562-1569.

Helsing MD. Trofosfamide as a salvage treatment with low toxicity in malignant lymphoma. A phase II study. *Eur J Cancer* 1997 33:500-502.

Hentrich M, Berger M, Hoffmann C, Siehl J, Rockstroh J, Wolf T, et al. HIV-related Hodgkin's lymphoma (HIV-HL): Results of a prospective multicenter trial. *Haematologica* 2011 96.

Hentrich M, Maretta L, Chow KU, Bogner JR, Schurmann D, Neuhoﬀ P, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Ann Oncol* 2006 17:914-919.

Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranet J, Poizot-Martin I, Rabaud C, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003 21:3447-3453.

Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, Faetkenheuer G, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004 125:455-462.

Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, Laplant BR, Kabat BF, Habermann TM, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2010 85:320-324.

Klimm B, Reineke T, Haverkamp H, Behringer K, Eich HT, Josting A, et al. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2005 23:8003-8011.

Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008 112:3989-3994.

Nogova L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rudiger T, Josting A, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008 26:434-439.

Nogova L, Reineke T, Eich HT, Josting A, Muller-Hermelink HK, Wingbermuhle K, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma:

a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005 16:1683-1687.

Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 2009 27:884-890.

Proctor SJ, White J, Jones GL. An international approach to the treatment of Hodgkin's disease in the elderly: launch of the SHIELD study programme. *Eur J Haematol Suppl* 2005 63-67.

Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2000 18:2615-2619.

Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rudiger T, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008 111:109-111.

Spina M, Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Berretta M, Tirelli U. Hodgkin's Disease in Patients with HIV Infection. *Adv Hematol* 2011 2011.

Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002 100:1984-1988.

Spina M, Rossi G, Antinon A, Allione B, Chimienti E, Talamini R, et al. VEBEP regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients (pts) with HD and HIV infection (HD-HIV). *Ann Oncol* 2008 19.

Xicoy B, Ribera JM, Romeu J, Mate JL, Milla F, Feliu E. Response to highly active antiretroviral therapy as the only therapy in an HIV-infected patient with interfollicular Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007 48:2058-2059.

Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010a 363:1812-1821.

15. Rezidivtherapie

Bastian von Tresckow, Michael Fuchs, Horst Müller, Hans T. Eich, Michaela Rancea, Andreas Engert

Im Kapitel Rezidivtherapie wird zunächst der Stellenwert der PET dargestellt und dann auf die Therapie im Rezidiv eingegangen.

15.1. Rolle der PET im Rezidiv

Vorbemerkung: Wenn nicht anders angegeben, bezieht sich der Begriff "Positronen-Emissions-Tomographie (PET)" im folgenden Kapitel auf PET mit dem Tracer Fluordesoxyglucose (FDG).

15.1.1. PET zur Diagnostik des Rezidivs

15.1.1 a	Rezidiv, PET
Empfehlungsgrad 0	Zur Diagnose eines rezidierten oder persistierenden Hodgkin Lymphoms kann bei begründetem klinischen Verdacht eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt werden.
GRADE 	Jerusalem 2003, Zinzani 2007, Zinzani 2009, Lee 2010, Mocikova 2010, Petrausch 2010, El-Galaly 2011
	Konsens
15.1.1 b	Rezidiv, histologische Sicherung
Empfehlungsgrad B	Wenn nach Abschluss der Therapie mittels PET der Rezidiv- oder Persistenzverdacht eines Hodgkin Lymphoms gestellt wird, sollte eine histologische Sicherung erfolgen (siehe auch Kapitel 9.2: Diagnostik).
GRADE 	Jerusalem 2003, Zinzani 2007, Mocikova 2010, Lee 2010
	Konsens
15.1.1 c	Rezidiv, PET Verlaufsuntersuchungen
Empfehlungsgrad 0	Wenn bei Rezidiv- oder Persistenzverdacht eines Hodgkin Lymphoms im PET keine histologische Sicherung erfolgen kann, können in Abwägung gegen den Therapiebedarf Verlaufs-PET-Untersuchungen durchgeführt werden.
GRADE 	Jerusalem 2003, Zinzani 2009
	Konsens

15.1.1 d	Rezidiv, Nutzen- Risikoabwägung PET
Empfehlungsgrad A	Die zusätzliche Strahlenbelastung durch PET <i>soll</i> bei der Indikationsstellung zum PET in die Nutzen-Risiko-Bewertung einbezogen werden.
GRADE 	Lee 2010
	Konsens

Zu den Empfehlungen 15.1.1 a bis 15.1.1 d.

In einer kleinen Studie, die explizit den Nutzen der PET (Positronen-Emissions-Tomographie) im Vergleich zum CT bei Verdacht auf Rezidiv untersuchte, wurden teils prospektive, teils retrospektive Daten von 20 Patienten mit Hodgkin Lymphom analysiert (Dittmann, Sokler et al. 2001). Es zeigte sich hier kein Vorteil der PET gegenüber dem CT. Aufgrund der geringen Patientenzahl und der geringen Studienqualität kann man hieraus aber die Bedeutung der PET im Rezidiv nicht umfassend ableiten. In einer größeren, prospektiven Studie, in der auch 57 Patienten mit mediastinalem Hodgkin Lymphom eingeschlossen wurden, hatten 21 eine positive PET am Ende der Behandlung oder in der frühen Follow-up Phase. Biopsien bei diesen Patienten führten zu dem Ergebnis, dass nur 10 von 21 Patienten ein persistierendes oder rezidiertes Hodgkin Lymphom hatten. Die anderen Biopsien hatten Fibrose oder benigne Ursachen zum Ergebnis (Zinzani, Tani et al. 2007). In einer kleineren prospektiven Studie mit 36 Hodgkin Lymphom Patienten wurde nach Abschluss der Therapie alle vier bis sechs Monate eine PET durchgeführt. Ein Patient mit persistierendem Tumor und vier Rezidive wurden einige Monate vor Auffälligkeiten in klinischer Untersuchung, Labor oder CT entdeckt. Es gab allerdings auch sechs falsch positive PET-Untersuchungen, die mit weiteren Restaging-Maßnahmen inklusive Verlaufs-PET-Untersuchungen abgeklärt wurden (Jerusalem, Beguin et al. 2003). In einer weiteren großen, prospektiven Studie mit 160 Hodgkin Patienten erhielten die Teilnehmer nach erfolgreicher Therapie (komplette Remission, CR) regelmäßige PET-Untersuchungen im Follow-up. Die Rate an falsch positiver PET-Untersuchungen war in dieser Untersuchung aufgrund der Einführung eines modifizierten PET-Bewertungssystems gering. In etwa 10% der Untersuchungen wurde ein frühes, mit anderen Methoden nicht nachgewiesenes Rezidiv entdeckt (Zinzani, Stefoni et al. 2009). Eine aktuelle, retrospektive Analyse berichtete von 94 Patienten mit Hodgkin Lymphom mit negativer PET bei Behandlungsabschluss, bei denen in der Nachsorge Follow-up PET-Untersuchungen durchgeführt wurden (Mocikova, Obortlikova et al. 2010). Bei 18 asymptomatischen Patienten wurden im Verlauf positive PET-Befunde erhoben, es wurde aber nur bei einem Drittel der Fälle ein Rezidiv oder Zweitmalignom diagnostiziert. Bei 27 Patienten mit klinisch vermutetem Rezidiv waren 55% der PET-Untersuchungen falsch positiv. Nur 4% der routinemäßig angeordneten PET-Untersuchungen führten in dieser Studie zur korrekten Diagnose eines Rezidivs oder Zweitmalignoms. In einer ähnlich durchgeführten, weiteren retrospektiven Analyse wurde der Einsatz bildgebender Verfahren bei 192 Patienten mit Hodgkin Lymphom in kompletter Remission evaluiert. Aufgrund der hohen Zahl an falsch positiven Befunden war der positiv prädiktive Wert der PET hier nur 23% (Lee, Zuckerman et al. 2010). In einer dritten retrospektiven Analyse mit ähnlichem Ansatz wurden 134 Patienten

ausgewertet, die PET-CT-Untersuchungen nach kompletter Remission erhalten hatten und bei positiver PET-CT biopsiert worden waren. Hier wurde ein positiv prädiktiver Wert der PET-CTs von 0.98 ermittelt (Petrausch, Samaras et al. 2010). Eine aktuelle retrospektive Analyse von 161 Patienten mit mindestens partieller Remission nach Erstlinientherapie, die im Verlauf PET-CTs erhalten hatten, unterschied zwischen "Routine" PET-CTs und "klinisch indizierten" PET-CTs. Die Rate an richtig positiven PET-CTs war nur 5% bei "Routine" und 13% bei "klinisch indizierten" PET-CTs. Der positiv prädiktive Wert der PET-CT in dieser Studie war 28%, der negativ prädiktive Wert der PET-CT 100% (El-Galalay 2011).

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich die PET grundsätzlich zur früheren Erkennung eines Rezidivs sowohl bei klinisch unauffälligen Patienten als auch bei Patienten mit klinisch vermutetem Rezidiv eignet. Sowohl Anzahl der durch die PET früher erkannten Rezidive als auch der positive prädiktive Wert der PET schwanken allerdings in den verschiedenen Studien beträchtlich. Ferner gibt es keine Studien, die belegen, dass durch die frühere Erkennung auch bessere Therapieergebnisse erzielt werden können. Auch die erhöhte Strahlenbelastung durch häufige PET-Untersuchungen muss hier in die Nutzen-Risiko-Bewertung einfließen (Lee, Zuckerman et al. 2010). Mit der derzeitigen Datenlage lässt sich die Rolle der PET im Rezidiv nicht abschließend bewerten, es besteht hier ein dringender Forschungsbedarf. Deutlich wird anhand der Daten allerdings, dass falsch positive Befunde bei der PET in der Rezidivdiagnostik häufig sind. Bei positiver PET nach Abschluss der Therapie inklusive einer eventuellen Bestrahlung (Kobe, Dietlein et al. 2008; Engert, Haverkamp et al. 2011) sollte daher eine histologische Sicherung erfolgen. Falls dies nicht möglich ist (z.B. vitale Gefährdung des Patienten bei schwer erreichbarer Lokalisation) muss zwischen Behandlungsbedarf und Diagnosesicherung abgewogen werden. Es können hier alternativ Verlaufs-PET-Untersuchungen erfolgen, da falsch positive PET-Untersuchungen im Verlauf negativ werden können (Jerusalem, Beguin et al. 2003).

15.1.2. PET vor Transplantation

15.1.2 a	PET vor Transplantation
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom kann nach der Salvage-Therapie vor der autologen Transplantation eine Positronen-Emissions-Tomographie durchgeführt werden.
GRADE 	Jabbour 2007, Castagna 2009, Moskowitz 2010, Mocikova 2011
	Konsens

15.1.2 b	PET vor Transplantation
Empfehlungsgrad B	Eine positive PET vor der geplanten autologen Transplantation sollte weder zu einem Abbruch der Transplantationsstrategie führen, noch Grundlage für eine Intensivierung der Therapie (Verlängerung der Salvage-Therapie mit sequentieller Hochdosischemotherapie, Wechsel auf eine allogene Transplantation) sein.
GRADE 	Jabbour 2007, Castagna 2009, Moskowitz 2010, Mocikova 2011
	Konsens

Es gibt keine prospektiv erhobenen Daten zum Einsatz der PET vor autologer Transplantation. Retrospektive Daten deuten aber darauf hin, dass Patienten mit positiver PET vor Transplantation ein schlechteres Gesamtüberleben haben, als Patienten mit negativer PET. In einer gemeinsamen Analyse von funktionellen Untersuchungen mit entweder PET- oder Gallium-Scan nach Salvage-Therapie vor Transplantation war das 3-Jahres Gesamtüberleben 58% bei Patienten mit positiver und 87% bei Patienten mit negativer funktioneller Untersuchung. Patienten mit partieller Remission im CT konnten durch die funktionelle Untersuchung in zwei Gruppen eingeteilt werden: Patienten mit negativem Ergebnis hatten ein ähnliches Gesamtüberleben nach drei Jahren (80%) wie Patienten mit kompletter Remission (90%), wohingegen Patienten mit positiver Untersuchung deutlich schlechter abschnitten (65%) (Jabbour, Hosing et al. 2007). Eine große Analyse bei Patienten nach ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) Salvage-Therapie zeigte ähnliche Ergebnisse mit einem 5-Jahres ereignisfreien Überleben von 31% bei Patienten mit positiver funktioneller Untersuchung und 75% bei Patienten mit negativer Untersuchung (Moskowitz, Yahalom et al. 2010). Eine kleinere Serie von 24 Patienten mit PET nach zwei Zyklen Salvage-Therapie berichtete ein 2-Jahres progressionsfreies Überleben von 93% bei PET negativen und 10% bei PET positiven Patienten (Castagna, Bramanti et al. 2009). Schot et al. berichteten, dass die PET-Ergebnisse nach Salvage-Therapie unabhängige Risikofaktoren zur Prädiktion des Therapieergebnisses bei 101 Patienten waren. Es waren allerdings nur 23 Hodgkin Patienten in der Analyse enthalten (Schot, Zijlstra et al. 2007). In einer aktuellen Analyse von 76 Hodgkin Lymphom Patienten mit PET nach Salvage-Therapie rezidierten nach autologer Transplantation 11 von 20 PET-positiven und 14 von 56 PET negativen Patienten. In einer univariaten Analyse wurde eine negative PET vor Transplantation als einziger signifikanter Faktor für ein besseres progressionsfreies und Gesamtüberleben nach zwei Jahren identifiziert. Dies bestätigte sich allerdings in der multivariaten Analyse nicht (Mocikova, Pytlik et al. 2011).

Insgesamt muss man sagen, dass die publizierten Daten zur PET vor Transplantation widersprüchlich sind, es keine prospektiven Studien gibt, die Patientenzahl in den meisten Studien gering war und teilweise Gallium-Scans zusammen mit PET-Untersuchungen ausgewertet wurden. Ferner handelte es sich in den veröffentlichten Studien um unterschiedliche Patienten in Bezug auf Risikogruppe und Vorbehandlung und es wurden zum Teil Hodgkin- und Non-Hodgkin-Patienten zusammen ausgewertet. Es gibt ferner bisher keine überzeugende Behandlungsstrategie, mit der das Therapieergebnis bei den mutmaßlichen Hochrisiko Patienten mit positiver PET verbessert werden könnte. Es gibt hier einen dringenden Forschungsbedarf. Der prognostische Wert der PET und die therapeutischen Möglichkeiten in dieser Situation

sollten dringend in prospektiven klinischen Studien untersucht werden, bevor PET vor autologer Transplantation regelhaft in Therapieentscheidungen einbezogen werden kann. Nach derzeitiger Datenlage sollte eine positive PET vor der geplanten autologen Transplantation weder zu einem Abbruch der Transplantationsstrategie führen, noch Grundlage für eine Intensivierung der Therapie (Verlängerung der Salvage-Therapie mit sequentieller Hochdosismotherapie, Wechsel auf eine allogene Transplantation) sein. Bei unklaren Fällen (z.B. widersprüchliche Befunde in Labor, klinischer Symptomatik und/oder nicht eindeutiger CT-Befund) kann aber die PET in die weitere Therapieentscheidung mit einbezogen werden, beispielsweise wenn nicht klar ist, ob nach der Salvage-Therapie ein Progress oder eine stabile Erkrankung vorliegt. Mögliche Alternativen im Falle eines Progresses nach Salvagetherapie sind unter 15.2.1.1 c und 15.2.1.1 d beschrieben.

15.1.3. PET nach Transplantation

15.1.3	PET nach Transplantation
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom kann zur Abklärung des Remissionsstatus nach der autologen Transplantation eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt werden.
GRADE 	Sucak 2011, Palmer 2011
	Starker Konsens

Auch zur Bedeutung der PET nach Transplantation gibt es keine prospektiven Daten. In einer retrospektiven Analyse von Sucak et al. wurde von 43 Hodgkin Patienten mit PET einen Monat nach autologer Transplantation berichtet (Sucak, Ozkurt et al. 2011). 13 Patienten hatten eine positive PET. Das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit negativer PET war beim letzten Follow-up-Termin 72,9% gegenüber 0% bei Patienten mit positiver PET. Das Gesamtüberleben betrug 95,8% gegenüber 49,8%. Die Patienten mit negativer PET nach Transplantation hatten ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben. In einer Analyse von Palmer et al. wurde im Gegensatz dazu keine signifikante Assoziation zwischen PET nach Transplantation und Prognose gefunden (Palmer, Goggins et al. 2011). Es waren allerdings nur 30 Patienten mit Hodgkin Lymphom in dieser Studie.

Aufgrund dieser widersprüchlichen Daten und mangels prospektiver Untersuchungen muss man zusammenfassend sagen, dass die Rolle der PET nach Transplantation derzeit ungeklärt ist. Es gibt ferner derzeit keine Studien darüber, wie auf ein positives PET nach Transplantation reagiert werden sollte. Es gibt hier einen dringenden Forschungsbedarf und die Notwendigkeit prospektiver Studien. Bei unklaren Fällen (z.B. widersprüchliche Befunde in Labor, klinischer Symptomatik und/oder nicht eindeutiger CT-Befund) kann aber die PET in die Entscheidung über das weitere Vorgehen mit Einbezogen werden. So kann die PET beispielsweise Entscheidungshilfe

zur Indikationsstellung einer Biopsie oder zur Durchführung von Verlaufskontrollen sein.

15.1.4. PET im Follow-up

Zur Rolle der PET im Follow-up nach autologer Transplantation gibt es keine Daten. Es liegt allerdings der Vergleich mit der Situation bei Erstrezidiv oder Progress nahe (siehe 15.1.1), ohne dass eine Vergleichbarkeit mit den in dieser Situation ebenfalls unzureichenden Daten gewährleistet wäre. Es wird aufgrund der unzureichenden Datenlage keine Empfehlung für diese Situation formuliert. Es besteht dringender Forschungsbedarf und die Notwendigkeit prospektiver Studien für diese Situation.

15.2. Therapie des Rezidivs

15.2.1. Transplantation

15.2.1.1. Patientenauswahl für eine Transplantation

15.2.1.1 a	Patientenauswahl für eine Transplantation
Empfehlungsgrad A	Patienten bis 60 Jahre ohne schwere Begleiterkrankungen sollen bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.
GRADE 	Schmitz 2002, Josting 2010
	Starker Konsens
15.2.1.1 b	Patientenauswahl für eine Transplantation
EK	Patienten über 60 Jahre in gutem körperlichen Zustand und ohne schwere Begleiterkrankungen können bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.
15.2.1.1 c	Progress nach Salvagetherapie
EK	Patienten mit Progress nach Salvage-Therapie können vor Hochdosismotherapie eine alternative Salvage-Therapie mit nicht-kreuzresistenten Substanzen erhalten, z.B. IGEV nach DHAP.
15.2.1.1 d	Progress nach Salvagetherapie – Alternative Empfehlung
EK	Als eine mögliche Alternative zur Empfehlung 15.2.1.1 c kann bei Progress nach Salvage-Therapie eine Therapie mit Brentuximab Vedotin durchgeführt werden.
15.2.1.1 e	Empfehlung

EK

Patienten mit spätem Rezidiv (mindestens ein Jahr) nach autologer Transplantation **können** mit einer zweiten autologen Transplantation behandelt werden.

Zu Empfehlung 15.2.1.1 a

In den großen, prospektiven Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim rezidierten oder progredienten Hodgkin Lymphom wurden nur Patienten bis 60 Jahre eingeschlossen (Schmitz, Pfistner et al. 2002; Josting, Muller et al. 2010). Für Patienten über 60 gibt es keine prospektiven Daten. Es sollen daher Patienten bis 60 Jahre mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt werden (vgl. auch 15.2.1.1 b). Patienten mit schweren Begleiterkrankungen wurden ebenfalls aus den Studien ausgeschlossen. Daher gilt diese Empfehlung nur für Patienten ohne schwere Begleiterkrankungen. Als schwere Begleiterkrankungen sind unter anderem zu verstehen: Eine zweite, aktive Krebserkrankung abgesehen von Basaliom oder cervikaler, intraepithelialer Neoplasie; instabile Angina pectoris; Herzinsuffizienz über New York Heart Association Grad II; schlecht eingestellter Diabetes mellitus; chronische Lungenerkrankung mit deutlich eingeschränkter Lungenfunktion; Herzinfarkt binnen der letzten Monate; Niereninsuffizienz mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion; aktive Infektion. Schwangerschaft oder Stillen ist eine grundsätzliche Kontraindikation für eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

Zu Empfehlung 15.2.1.1 b

Durch demographische Veränderungen und verbesserte supportive Therapie können heute auch ältere Patienten (>60 Jahre) grundsätzlich einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation unterzogen werden. Eine monozentrische, retrospektive Analyse verglich die Therapieergebnisse der autologen Stammzelltransplantation von Patienten mit rezidiertem oder progredientem Hodgkin-Lymphom über und unter 60 Jahre (Puig, Pintilie et al. 2011). Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren war 88% in der Gruppe der älteren und 84% in der Gruppe der jüngeren Patienten wobei es nicht zu transplantationsassoziierten Todesfällen kam. Dahingegen berichtete eine größere, ebenfalls retrospektive Analyse der German Hodgkin Study Group (GHSg) von einem im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie unzureichendem Therapieergebnis der Hochdosistherapie bei älteren Patienten (Boll, Gorgen et al. 2011). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer gründlichen Indikationsprüfung der Hochdosistherapie bei älteren Patienten unter Berücksichtigung des biologischen Alters und der Begleiterkrankungen. Sorgfältig ausgewählte Patienten (siehe auch Empfehlung 15.2.1.1 a) über 60 Jahre können mit einer autologen Stammzelltransplantation behandelt werden.

Zu Empfehlung 15.2.1.1 c

Es gibt keinen Standard, wie Patienten therapiert werden sollen, die auf eine Salvage-Therapie (vgl. Kapitel Salvage-Therapie vor Hochdosischemotherapie bei einer autologen Transplantation; 0) nicht mindestens eine Stabilisierung des Krankheitsbildes (stable disease, SD) erreichen. Eine mögliche Strategie ist die Gabe einer zweiten Salvage-Therapie vor Hochdosistherapie bestehend aus nicht kreuzresistenten Substanzen (Brandwein, Callum et al. 1990; Stewart, Brandwein et al. 1991) (z.B. IGEV [Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin] nach DHAP

[Dexamethason, Hochdosis Ara-C, Cisplatin]). Dadurch sollte die Hochdosischemotherapie aber möglichst wenig verzögert werden.

Zu Empfehlung 15.2.1.1 d

Alternativ zur Empfehlung 15.2.1.1 c (alternative Salvage-Therapie nach progredienter Erkrankung unter der ersten Salvage-Therapie) kann bei progredienter Erkrankung unter Salvage-Therapie die Gabe von Brentuximab Vedotin erfolgen, um eine anschließende Hochdosischemotherapie zu ermöglichen. Hintergrund dieser Empfehlung sind die schlechten Therapieergebnisse bei Patienten mit progredienter Erkrankung nach Salvagetherapie und die hohen Ansprechraten mit Brentuximab Vedotin in einer Phase I und einer Phase II-Studie bei rezidierten Hodgkin-Lymphom Patienten (Chen, Gopal et al. 2010; Younes, Bartlett et al. 2010), siehe auch Empfehlung 15.2.2 c. Möglicherweise lassen sich die schlechten Ergebnisse bei Patienten mit progredienter Erkrankung nach Salvagetherapie durch eine zwischengeschaltete Therapie mit Brentuximab Vedotin vor der Hochdosistherapie verbessern, wenn mit Brentuximab Vedotin ein Ansprechen erreicht wird. Zu diesem Vorgehen gibt es aber bisher keine publizierten Daten. Auch hier ist auf eine möglichst geringe Verzögerung der Hochdosischemotherapie zu achten. Brentuximab Vedotin ist seit August 2011 in den USA und seit Oktober 2012 in Europa für das rezidierte und refraktäre HL zugelassen, ebenso für HL Patienten, die sich nicht für eine Hochdosischemotherapie qualifizieren (bspw. wegen Alter und/oder Komorbidität).

Zu Empfehlung 15.2.1.1 e

In einer retrospektiven Analyse von 40 Lymphom-Patienten, die eine zweite autologe Stammzelltransplantation erhielten, war die behandlungsassoziierte Mortalität an Tag 100 11% und progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach 5 Jahren je 30% (Smith, van Besien et al. 2008). In der Analyse waren 21 Hodgkin Lymphom Patienten enthalten; es konnten keine Unterschiede zwischen den Hodgkin- und Non-Hodgkin Lymphom Patienten ermittelt werden. Patienten, die eine zweite Transplantation binnen eines Jahres nach der ersten erhielten, hatten ein unterlegenes 5-Jahres progressionsfreies Überleben (0%) gegenüber den Patienten, die mit mindestens einem Jahr Abstand zur ersten Transplantation die zweite Transplantation erhielten (32%). Unter Berücksichtigung der Limitationen einer retrospektiven Analyse ist eine zweite autologe Stammzelltransplantation eine Alternative für Patienten mit spätem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation.

15.2.1.2. Salvage-Therapie vor Hochdosischemotherapie bei einer autologen Transplantation

15.2.1.2 a	Salvage-Therapie
Empfehlungsgrad A	Patienten sollen vor der Hochdosistherapie bei einer autologen Transplantation eine Salvage-Therapie erhalten.
GRADE 	Schmitz 2002
	Starker Konsens
15.2.1.2 b	Salvage-Therapie
Empfehlungsgrad B	Als Salvage-Therapie-Schema sollten Patienten vor der Hochdosistherapie zwei Zyklen zeitintensiviertes DHAP erhalten.
GRADE 	Josting 2002
	Starker Konsens
15.2.1.2 c	Salvage-Therapie
Empfehlungsgrad 0	Patienten können vor der Hochdosistherapie statt DHAP eine Salvage-Therapie mit einem alternativen Schema erhalten, z.B. IGEV.
GRADE 	Santoro 2007
	Konsens
15.2.1.2 d	Hochdosischemotherapie nach Salvage-Therapie
Empfehlungsgrad A	Patienten sollen zwischen Salvage- und Hochdosistherapie keine zwischengeschaltete sequentielle Hochdosistherapie erhalten sondern zeitnah mit der myeloablativen Hochdosischemotherapie behandelt und transplantiert werden.
GRADE 	Josting 2010
	Konsens

15.2.1.2 e	Transplantation
Empfehlungsgrad A	Patienten sollen , wenn sie durch die Salvage-Therapie mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreichen, zeitnah transplantiert werden.
GRADE 	Josting 2010
	Starker Konsens

Zu Empfehlung 15.2.1.2 a

Zwei randomisierte Studien zeigten eine Überlegenheit der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie beim rezidierten oder refraktären Hodgkin Lymphom: Die erste Studie wurde von der British National Lymphoma Investigation (BNLI) durchgeführt und verglich 2-3 Zyklen mini-BEAM (BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) mit BEAM gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. Die autologe Stammzelltransplantation stellte sich im Bezug auf ereignisfreies Überleben als überlegen heraus (53% gegenüber 10% nach drei Jahren)(Linch, Winfield et al. 1993). Die zweite Studie (HD-R1) wurde von der GHSG gemeinsam mit der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) durchgeführt. Patienten wurden zwischen 4 Zyklen konventioneller Chemotherapie (Dexa-BEAM) und 2 Zyklen Dexa-BEAM gefolgt von BEAM-Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation randomisiert. Die Endauswertung mit 144 auswertbaren Patienten zeigte, dass chemosensitive Patienten von der Hochdosischemotherapie profitieren (freedom from treatment failure [FFTF] nach drei Jahren 55% gegenüber 34%)(Schmitz, Pfistner et al. 2002).

In der im Vergleich zur BNLI-Studie wesentlich größeren HD-R1-Studie, die einen Vorteil der autologen Transplantation gegenüber einer konventionellen Therapie zeigte, wurde eine Salvage-Chemotherapie mit Dexa-BEAM vor der eigentlichen Hochdosischemotherapie eingesetzt. Ferner ist heute die in der BNLI-Studie durchgeführte Knochenmarktransplantation aufgrund eines schlechteren Risiko-Nutzenverhältnisses als die periphere Blutstammzelltransplantation unüblich. Stammzellen werden heute im Allgemeinen durch periphere Mobilisierung mittels Salvage-Therapie und folgende Apherese gewonnen. Eine Salvage-Therapie vor Hochdosischemotherapie ist daher als Standard anzusehen.

Zu Empfehlung 15.2.1.2 b

Es gibt keinen internationalen Salvage-Therapie Standard. Eine Reihe von Studien prüften verschiedene Salvage-Regime vor der Gabe der Hochdosischemotherapie. Obwohl Ansprechen und Toxizität der verschiedenen Salvage-Therapien unterschiedlich sind, konnten vergleichende Analysen nur sehr eingeschränkt durchgeführt werden, da in den meisten Studien nur relativ wenige Patienten und unterschiedliche Populationen (z.B. rezidierte und refraktäre Patienten) untersucht wurden. Es gibt außerdem keine Studien, in der die Effektivität und Toxizität verschiedener Salvage-Therapien direkt verglichen wurde. Deshalb sollte die Auswahl der Salvage-Therapie aufgrund von Verträglichkeit und Ansprechrate getroffen werden,

um möglichst viele Patienten der folgenden Hochdosisschemotherapie zuführen zu können. Das in der HD-R1-Studie verwendete Dexa-BEAM ist im Vergleich mit moderneren Schemata als zu nebenwirkungsreich und stammzelltoxisch anzusehen. Zwei Zyklen zeitintensiviertes DHAP (Dexamethason, hochdosis Cytosin-Arabinosid [Ara-C], Cisplatin) stellten sich in einer prospektiven, multizentrischen Phase II Studie mit einer Ansprechrate von 89% als sehr effektiv und relativ nebenwirkungsarm (nur in 48% aller Zyklen WHO Grad III oder IV-Toxizitäten) heraus (Josting, Rudolph et al. 2002). Zeitintensiviertes DHAP wird daher als Standard empfohlen.

Zu Empfehlung 15.2.1.2 c

Bei Kontraindikationen gegen ein im DHAP-Schema verwendetes Medikament kann auch ein alternatives Schema angewendet werden. Beispielsweise erscheint das IGEV-Schema (Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin) ein günstiges Ansprechen-Risiko-Profil zu haben (Ansprechrate 81%) (Santoro, Magagnoli et al. 2007). Es wird als alternatives Schema empfohlen.

Zu Empfehlung 15.2.1.2 d

In der randomisierten HD-R2-Studie wurde eine zusätzliche, sequentielle Hochdosisschemotherapie nach DHAP bestehend aus Hochdosis-Cyclophosphamid, Hochdosis-Methotrexat plus Vincristin und Hochdosis-Etoposid vor der Gabe von BEAM-Hochdosisschemotherapie gegen alleiniges DHAP geprüft. Im intensivierten Arm der Studie war die durchschnittliche Therapiedauer deutlich länger, ferner waren Toxizitäten vom WHO Grad IV und Protokollverletzungen wesentlich häufiger. Die Mortalität war in beiden Armen ähnlich und es gab keinen signifikanten Unterschied im Bezug FFTF, progressionsfreies und Gesamtüberleben (Josting, Muller et al. 2010). Daraus folgt, dass Patienten nicht mit einer sequentiellen Hochdosistherapie zwischen Salvage-Therapie und Hochdosisschemotherapie behandelt werden sollen. Stattdessen soll zeitnah mit der myeloablativen Hochdosisschemotherapie fortgefahren und transplantiert werden. Dies gilt auch für Patienten, die nach z.B. 2 Zyklen DHAP keine komplette Remission erreicht haben (vgl. auch Empfehlung 15.2.1.2 e und Kapitel "Patientenauswahl für eine Transplantation"; 15.2.1.1).

Zu Empfehlung 15.2.1.2 e

In der HD-R2-Studie (Josting, Muller et al. 2010) zeigte sich, dass auch Patienten, die nach der Salvage-Therapie nur eine partielle Remission oder eine Krankheitsstabilisierung erreichten, sehr gute Ergebnisse mit der autologen Transplantation erzielten. Patienten, die mindestens eine Krankheitsstabilisierung nach der Salvagetherapie erreichen, sollen daher zeitnah mit der Hochdosisschemotherapie behandelt und autolog transplantiert werden. Für Patienten mit progredienter Erkrankung unter Salvage-Therapie sollte ein individuelles Vorgehen gewählt werden (vgl. auch Kapitel "Patientenauswahl für eine Transplantation"; 15.2.1.1, Empfehlungen 15.2.1.1 c+d).

15.2.1.3. Konditionierungsschema bei einer autologen Transplantation

15.2.1.3 a	Konditionierungsschema vor autologer Transplantation
Empfehlungsgrad A	Patienten sollen vor der autologen Transplantation mit dem BEAM (BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) Schema konditioniert werden.
GRADE 	Linch 1993, Schmitz 2002
	Konsens
15.2.1.3 b	Konditionierungsschema vor autologer Transplantation
Empfehlungsgrad 0	Patienten können in Ausnahmefällen mit alternativen Konditionierungsschemata wie CBV (Cyclophosphamid, BCNU [Carmustin], VP-16 [Etoposid]) oder Etoposid plus Melphalan konditioniert werden.
GRADE 	Crump 1993, Reece 1995
	Konsens
15.2.1.3 c	Konditionierungsschema Doppeltransplantation
Empfehlungsgrad 0	Hochrisiko-Patienten mit nur partieller Remission nach Reinduktionstherapie können mit einer Doppeltransplantation mit BEAM als erstem und TAM (Total body irradiation [Ganzkörperbestrahlung], Ara-C [Cytarabin], Melphalan) oder BAM (Busulfan, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) als zweitem Konditionierungsschema behandelt werden.
GRADE 	Morschhauser 2008
	Starker Konsens

Zu Empfehlung 15.2.1.3 a

Zwei randomisierte Studien zeigten eine Überlegenheit der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie beim rezidierten oder refraktären Hodgkin Lymphom: Die erste Studie wurde von der British National Lymphoma Investigation (BNLI) durchgeführt und verglich 2-3 Zyklen mini-BEAM (BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) mit BEAM gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. Die autologe Stammzelltransplantation stellte sich im Bezug auf ereignisfreies Überleben als überlegen heraus (53% gegenüber 10% nach drei Jahren) (Linch, Winfield et al. 1993). Die zweite Studie (HD-R1) wurde von der GHSG gemeinsam mit der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) durchgeführt. Patienten wurden zwischen 4 Zyklen konventioneller Chemotherapie (Dexa-BEAM) und 2 Zyklen Dexa-

BEAM gefolgt von BEAM-Hochdosismotherapie und autologer Stammzelltransplantation randomisiert. Die Endauswertung mit 144 auswertbaren Patienten zeigte, dass chemosensitive Patienten von der Hochdosismotherapie profitieren (freedom from treatment failure [FFTF] nach drei Jahren 55% gegenüber 34%) (Schmitz, Pfistner et al. 2002).

Beide randomisierte, klinische Studien, die einen Vorteil der autologen Transplantation gegenüber einer konventionellen Therapie zeigten, setzten BEAM als Konditionierungsschema vor Transplantation ein. BEAM ist daher als Konditionierungsschema zu bevorzugen.

Zu Empfehlung 15.2.1.3 b

Kleinere, nicht randomisierte Studien prüften auch andere Konditionierungsschemata mit im historischen Vergleich zum Teil guten Erfolgsraten und geringer Toxizität. Es gibt jedoch keine randomisierten Studien, die Effizienz und Toxizität dieser Schemata vergleichen. Sie sollten daher nicht routinemäßig verwendet werden. In begründeten Ausnahmefällen (z.B. Kontraindikation gegen eine der in BEAM verwendeten Substanzen) kann aber auf ein alternatives Schema wie z.B. CBV (Cyclophosphamid, BCNU [Carmustin], VP-16 [Etoposid]) (Reece, Barnett et al. 1995) oder Etoposid plus Melphalan (Crump, Smith et al. 1993) ausgewichen werden.

Zu Empfehlung 15.2.1.3 c

Die Doppeltransplantation wurde in der prospektiven, multizentrischen, nicht randomisierten H96 Studie der Société Française de Greffe de Moelle (SFGM) und der Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) geprüft. 150 Hochrisiko- (primär refraktäre Erkrankung oder ≥ 2 der folgenden Risikofaktoren beim ersten Rezidiv: Frührezidiv, Stadium III oder IV bei Rezidiv, Rezidiv in zuvor bestrahltem Bereich) und 95 Intermediärrisikopatienten (ein Risikofaktor bei Rezidiv) wurden mit Einzel- oder Doppeltransplantation behandelt. Hochrisikopatienten erhielten CBV-Mx (Cyclophosphamid, BCNU [Carmustin], VP-16 [Etoposid], Mitoxantron) oder BEAM als erstes und TAM (Total body irradiation [Ganzkörperbestrahlung], Ara-C [Cytarabin], Melphalan) oder BAM (Busulfan, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) als zweites Konditionierungsschema. Intermediärrisiko-Patienten wurden mit BEAM konditioniert. In der intent-to-treat Analyse war das 5-Jahres-Gesamtüberleben 85% für Intermediär- und 57% für Hochrisikopatienten. Das Therapieergebnis von Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR) nach Salvage-Therapie unterschied sich bei doppeltransplantierten Patienten nicht und war besser als in anderen Studien für PR-Patienten mit Einzeltransplantation berichtet wurde. Hochrisiko-Patienten mit PR nach Reinduktionstherapie scheinen also von der Doppeltransplantation zu profitieren (Morschhauser, Brice et al. 2008). Es gibt dafür allerdings bisher keine Evidenz aus randomisierten Studien.

15.2.1.4. Erhaltungstherapie nach Transplantation bei Hochrisikopatienten

15.2.1.4	Erhaltungstherapie nach Transplantation
EK	Patienten <i>sollten</i> nach erfolgreicher Therapie eines Hodgkin Lymphoms <i>nicht</i> außerhalb von Studien mit einer Erhaltungstherapie behandelt werden.

Zu Empfehlung 15.2.1.4

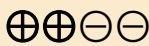
Im Jahre 1973 veröffentlichten Young et al. eine randomisierte, dreiarmlige Studie zum Einsatz von Erhaltungstherapie bei 57 Patienten in kompletter Remission nach konventioneller Therapie im fortgeschrittenen Stadium. In den beiden Armen mit Erhaltungstherapie kam es nicht zu einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate bei einer erhöhten Komplikationsrate im Vergleich zum Arm ohne weitere Therapie (Young, Canellos et al. 1973). Patienten nach erfolgreicher Therapie eines Hodgkin Lymphoms sollten nicht mit einer Erhaltungstherapie behandelt werden. Zur Erhaltungstherapie nach Transplantation liegen keinerlei Daten vor. Daher sollten auch Patienten nach Transplantation außerhalb von Studien nicht mit einer Erhaltungstherapie behandelt werden. Es besteht aufgrund der schlechten Datenlage weiterer Forschungsbedarf. Derzeit wird eine plazebokontrollierte Phase III-Studie durchgeführt, um den Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit dem Antikörper Brentuximab Vedotin bei Hochrisiko-Patienten nach erfolgreicher autologer Transplantation zu ermitteln (AETHERA-Studie). Auch deutsche Zentren sind an dieser Studie beteiligt. Der Kontakt zu einem Zentrum vor Ort kann bei Bedarf über die GHSG (www.GHSG.org) hergestellt werden.

Nach Therapieende (Chemo- bzw. Strahlentherapie) erfolgt ein Restaging des Patienten, um das Therapieansprechen festzustellen. Obligatorische Untersuchungen des Restagings enthalten:

- Anamnese (siehe auch Kapitel 9.3.1)
- Physikalische Untersuchung des Patienten (siehe auch Kapitel 9.3.2)
- Labordiagnostik, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Differential-blutbild, Klinische Chemie (Gamma-GT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure), Alkalische Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH)
- Sonographie des Abdomens
- Einmalige Computertomographie aller ursprünglich befallenen Regionen (zu Computertomographie im Follow-up, siehe Kapitel 17 zu Nachsorge)

Gegebenenfalls sind zusätzliche Untersuchungen (PET; Kernspintomographie, Szintigraphie, Knochenmarkpunktion; Röntgenuntersuchung etc.) je nach ursprünglichem Befall und klinischer Notwendigkeit möglich.

15.2.1.5. Stellenwert der allogenen Transplantation im Rezidiv

15.2.1.5 a	Allogene Transplantation
Empfehlungsgrad A	Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom sollen nicht mit einer myeloablativen Konditionierung allogene transplantiert werden.
GRADE 	Anderson 1993, Milpied 1996, Gajewski 1996, Akpek 2001
	Konsens
15.2.1.5 b	Allogene Transplantation
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit rezidiviertem, chemosensitivem Hodgkin Lymphom können , wenn sie bereits autolog transplantiert wurden oder nicht autolog transplantiert werden können und in gutem Allgemeinzustand sind, mit einer dosisreduzierten Konditionierung gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt werden. Es empfiehlt sich für diese Patienten ganz besonders der Einschluss in klinische Studien.
GRADE 	Peggs 2005, Alvarez 2006, Corradini 2007, Anderlini 2008, Burroughs 2008, Robinson 2009
	Starker Konsens
15.2.1.5 c	Allogene Transplantation
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein verwandter Spender vorliegt, können auch mit nicht verwandtem Spender transplantiert werden.
GRADE 	Peggs 2005, Robinson 2009, Devetten 2009, (IQWiG - Institute for Quality + Efficiency in Health Care 2010)
	Konsens

Zu Empfehlung 15.2.1.5 a

Aufgrund des jungen Alters der meisten Hodgkin Patienten wurde die allogene Stammzelltransplantation beim rezidivierten oder progredienten Hodgkin Lymphom geprüft. Randomisierte Studien liegen hierzu allerdings nicht vor. Die myeloablativ allogene Stammzelltransplantation zeigte eine hohe behandlungsassoziierte Mortalität bei unbefriedigender Krankheitskontrolle (Anderson, Litzow et al. 1993; Gajewski, Phillips et al. 1996; Milpied, Fielding et al. 1996; Akpek, Ambinder et al. 2001). Sie soll daher nicht verwendet werden.

Zu Empfehlung 15.2.1.5 b

Die Sicherheit der allogenen Stammzelltransplantation konnte durch den Einsatz von Protokollen mit reduzierter Intensität (reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation, RIC-allo) verbessert werden. Laut einer retrospektiven Analyse von 168 Patienten wurde die Rate der transplantationsassoziierten Mortalität nach drei Jahren von 48% mit myeloablativer auf 24% mit RIC-Konditionierung gesenkt (Sureda, Robinson et al. 2008). Leider sind die Langzeitergebnisse der derzeit verfügbaren prospektiven und retrospektiven RIC-allo-Studien im Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben dennoch enttäuschend (Peggs, Hunter et al. 2005; Alvarez, Sureda et al. 2006; Corradini, Doderio et al. 2007; Anderlini, Saliba et al. 2008; Burroughs, O'Donnell et al. 2008; Sureda, Robinson et al. 2008). Sie demonstrieren aber, dass die allogene Transplantation beim rezidierten Hodgkin Lymphom grundsätzlich zur Heilung führen kann. Die besten Ergebnisse wurden bei Patienten mit chemosensitiver Erkrankung in gutem Allgemeinzustand erzielt. Diese beiden positiven Prädiktoren wurden auch in einer großen, retrospektiven Analyse gefunden (Robinson, Sureda et al. 2009). Randomisierte Studien, welche die dosisreduzierte allogene Transplantation mit anderen Strategien verglichen, existieren nicht. Zurzeit ergibt sich somit kein klarer Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation bei der Therapie des rezidierten Hodgkin Lymphoms. Die allogene Stammzelltransplantation ist aber für Patienten, die nicht oder nicht mehr autolog transplantiert werden können, die einzige potentiell kurative Therapieoption. Patienten mit chemosensitiver Erkrankung in gutem Allgemeinzustand, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht oder nicht mehr in Frage kommt, können daher mit einer allogenen Stammzelltransplantation mit RIC-Konditionierung behandelt werden. Es empfiehlt sich für dieses Patientenkollektiv ganz besonders der Einschluss in (nicht notwendigerweise auf Hodgkin Lymphom-Patienten beschränkte) klinische Studien.

Zu Empfehlung 15.2.1.5 c

Obwohl es bisher nur wenige Studien zur allogenen Transplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Hodgkin Lymphom Patienten gibt, scheinen die Ergebnisse ähnlich zu denen mit verwandten Spendern zu sein (Peggs, Hunter et al. 2005; Sureda, Robinson et al. 2008; Devetten, Hari et al. 2009; Robinson, Sureda et al. 2009). Progressionsfreies und Gesamtüberleben sind in den publizierten Studien vergleichbar (Peggs, Hunter et al. 2005; Sureda, Robinson et al. 2008). Daher können Patienten mit rezidiertem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein verwandter Spender gefunden werden kann, auch mit nicht verwandtem Spender transplantiert werden.

15.2.2. Alternativtherapie zur Transplantation

15.2.2 a	Alternativtherapie zur Transplantation
Empfehlungsgrad 0	Ausgewählte Patienten mit lokalisiertem Spätrezidiv ohne B-Symptome und in gutem Allgemeinzustand können alternativ zur autologen Transplantation mit Bestrahlung behandelt werden.
GRADE 	Josting 2005
	Starker Konsens
15.2.2 b	Alternativtherapie zur Transplantation
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit Rezidiv nach zwei Zyklen Chemotherapie und Bestrahlung im frühen Stadium und Patienten mit Rezidiv nach alleiniger Bestrahlung können alternativ mit intensiver, konventioneller Chemotherapie (z.B. BEACOPP eskaliert für Patienten unter 60) und ggf. Bestrahlung von Resten behandelt werden.
GRADE 	Sieniawski 2007, Rüffer 2005
	Starker Konsens
15.2.2 c	Alternativtherapie zur Transplantation
Empfehlungsgrad A	Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sollen mit einer palliativen Antikörpertherapie mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden. Dies gilt insbesondere für mehrfach rezidierte Patienten. Es empfiehlt sich für dieses Patientenkollektiv ganz besonders der Einschluss in klinische Studien.
GRADE 	Santoro 2000, Josting 2005, Younes 2010
	Konsens

Zu Empfehlung 15.2.2 a

Josting und Kollegen untersuchten retrospektiv Behandlungserfolg und prognostische Faktoren bei 100 Patienten mit Rezidiv oder Progress, die mit alleiniger Strahlentherapie behandelt wurden (Josting, Nogova et al. 2005). B-Symptome, fortgeschrittenes Stadium bei Rezidiv/Progress und schlechter Karnofsky-Status waren ungünstige Risikofaktoren. Bei Patienten mit lokalisiertem Befall bei Rezidiv/Progress war die Dauer der ersten Remission ein signifikanter günstiger Risikofaktor. Eine alleinige Strahlentherapie kann bei Patienten mit lokalisiertem Spätrezidiv, die in gutem Allgemeinzustand sind und keine B-Symptome haben, in Betracht kommen. Dies gilt insbesondere für Patienten, die im frühen Stadium eine alleinige Chemotherapie

(z.B. im Rahmen der HD16-Studie) erhalten haben und ein spätes, lokalisiertes Rezidiv bekommen.

Zu Empfehlung 15.2.2 b

In einer retrospektiven Analyse von Patienten der German Hodgkin Study Group wurde gezeigt, dass Patienten mit Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms im frühen Stadium nach zwei Zyklen Chemotherapie und Bestrahlung auch mit einer intensivierten, konventionellen Chemotherapie eine hohe Remissionsrate und eine gute Gesamtüberlebenszeit erreichen (Sieniawski, Franklin et al. 2007). Daher können diese Patienten z.B. mit BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Oncovin, Procarbazin, Prednison) eskaliert und ggf. Bestrahlung von Resten behandelt werden.

An dieser Stelle muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass BEACOPP eskaliert sich als zu toxisch für Patienten über 60 Jahre herausgestellt hat (Engert, Ballova et al. 2005). Bei diesen Patienten sollten andere Therapiealternativen ausgewählt werden.

Es gibt heute nur noch wenige Patienten, die als Primärtherapie eine alleinige Strahlentherapie erhielten. Diese können aber im Rezidiv erfolgreich mit konventioneller Chemotherapie behandelt werden. Die German Hodgkin Study Group berichtete in einer retrospektiven Analyse über den Einsatz von COPP/ABVD (Cyclophosphamid, Oncovin, Procarbazin, Prednison/Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) oder BEACOPP bei initialer Extended-Field Bestrahlung im Frühstadium mit einem Gesamtüberleben von 89% bei einem medianen Follow-up von 45 Monaten (Ruffer, Ballova et al. 2005). BEACOPP war in der multivariaten Analyse COPP/ABVD überlegen. Daher können Patienten mit Rezidiv nach alleiniger Bestrahlung mit intensiver, konventioneller Chemotherapie und ggf. Bestrahlung von Resten behandelt werden.

Zu Empfehlung 15.2.2 c

Es gibt keinen Standard für rezidierte oder refraktäre Patienten, die nicht für eine (erste autologe, zweite autologe oder allogene) Transplantation geeignet sind oder diese nicht wünschen. Es empfiehlt sich für dieses Patientenkollektiv ganz besonders der Einschluss in klinische Studien. Das Antikörper-Toxin-Konjugat Brentuximab Vedotin erbrachte in einer Phase I-Dosiseskaltungsstudie mit 42 Patienten und in einer Phase II-Studie mit 102 Patienten mit rezidiertem Hodgkin Lymphom beeindruckende Ergebnisse bei guter Verträglichkeit (Chen, Gopal et al. 2010; Younes, Bartlett et al. 2010), es gibt derzeit aber noch keine randomisierten Studien mit Brentuximab Vedotin. Es ist in den USA und Deutschland zugelassen für Patienten mit Rezidiv nach autologer Transplantation oder mindestens zwei Chemotherapien. In palliativer Therapieintention werden ferner lokale Strahlentherapie (Josting, Nogova et al. 2005), Gemcitabin (Santoro, Bredenfeld et al. 2000) und Vinca-Alkaloide (Devizzi, Santoro et al. 1994; Little, Wittes et al. 1998) allein oder in Kombination mit Steroiden eingesetzt. Gemcitabin und manche Vinca-Alkaloide sind allerdings nicht für die Therapie des Hodgkin Lymphoms zugelassen ("off-label use").

Referenzen:

Akpek G, Ambinder RF, Piantadosi S, Abrams RA, Brodsky RA, Vogelsang GB, et al. Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001 19:4314-4321.

Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, Urbano-Ispizua A, Ribera JM, Canales M, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006 12:172-183.

Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Giralt SA, Andersson B, Ueno NT, et al. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica* 2008 93:257-264.

Anderson JE, Litzow MR, Appelbaum FR, Schoch G, Fisher LD, Buckner CD, et al. Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21-year Seattle experience. *J Clin Oncol* 1993 11:2342-2350.

Boll B, Gorgen H, Arndt N, Plutschow A, Fuchs M, Diehl V, et al. Relapsed Hodgkin Lymphoma in Elderly Patients: A Comprehensive Analysis From the German Hodgkin Study Group (GHSG). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011 118:92-.

Brandwein JM, Callum J, Sutcliffe SB, Scott JG, Keating A. Evaluation of cytoreductive therapy prior to high dose treatment with autologous bone marrow transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant* 1990 5:99-103.

Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ, et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008 14:1279-1287.

Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, Sarina B, Todisco E, Anastasia A, et al. Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. *Br J Haematol* 2009 145:369-372.

Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Klasa R, et al. Results of a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010 116:283-.

Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007 21:2316-2323.

Crump M, Smith AM, Brandwein J, Couture F, Sherret H, Sutton DM, et al. High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant. *J Clin Oncol* 1993 11:704-711.

Devetten MP, Hari PN, Carreras J, Logan BR, van Besien K, Bredeson CN, et al. Unrelated donor reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 15:109-117.

Devizzi L, Santoro A, Bonfante V, Viviani S, Balzarini L, Valagussa P, et al. Vinorelbine: an active drug for the management of patients with heavily pretreated Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1994 5:817-820.

Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Baumann C, Kopp A, et al. Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep* 2001 8:1393-1399.

El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P, Specht L, Christiansen I, Munksgaard L, et al. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission is associated with low positive predictive value and high costs. *Haematologica* 2011.

Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Duhmke E, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005 23:5052-5060.

Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho AD, et al. Reduced Intensity of Chemotherapy and PET-Guided Radiotherapy in Patients with Advanced Stage Hodgkin Lymphoma: The GHSG HD15 Final Results. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011 118:589-.

Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, Armitage JO, Gale RP, Champlin RE, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996 14:572-578.

Jabbour E, Hosing C, Ayers G, Nunez R, Anderlini P, Pro B, et al. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007 109:2481-2489.

Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003 14:123-130.

Josting A, Muller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Dohner H, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010 28:5074-5080.

Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005 23:1522-1529.

Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002 13:1628-1635.

Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for

patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008 112:3989-3994.

Lee AI, Zuckerman DS, Van den Abbeele AD, Aquino SL, Crowley D, Toomey C, et al. Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis. *Cancer* 2010 116:3835-3842.

Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993 341:1051-1054.

Little R, Wittes RE, Longo DL, Wilson WH. Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. *J Clin Oncol* 1998 16:584-588.

Milpied N, Fielding AK, Pearce RM, Ernst P, Goldstone AH. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1996 14:1291-1296.

Mocikova H, Obrtlikova P, Vackova B, Trneny M. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Ann Oncol* 2010 21:1222-1227.

Mocikova H, Pytlik R, Markova J, Steinerova K, Kral Z, Belada D, et al. Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011 52:1668-1674.

Morschhauser F, Brice P, Ferme C, Divine M, Salles G, Bouabdallah R, et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008 26:5980-5987.

Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010 116:4934-4937.

Palmer J, Goggins T, Broadwater G, Chao N, Horwitz M, Beaven A, et al. Early post transplant (F-18) 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography does not predict outcome for patients undergoing auto-SCT in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2011 46:847-851.

Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005 365:1934-1941.

Petrausch U, Samaras P, Veit-Haibach P, Tschopp A, Soyka JD, Knuth A, et al. Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up? *Ann Oncol* 2010 21:1053-1057.

Puig N, Pintilie M, Seshadri T, Al-Farsi K, Franke N, Keating A, et al. High-dose chemotherapy and ASCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2011.

Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD, Hogge DE, Klasa RJ, Nantel SH, et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin (CBV +/- P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. *Blood* 1995 86:451-456.

Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009 94:230-238.

Ruffer JU, Ballova V, Glossmann J, Sieber M, Franklin J, Nogova L, et al. BEACOPP and COPP/ABVD as salvage treatment after primary extended field radiation therapy of early stage Hodgkins disease - results of the German Hodgkin Study Group. *Leuk Lymphoma* 2005 46:1561-1567.

Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2000 18:2615-2619.

Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007 92:35-41.

Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002 359:2065-2071.

Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, van Imhoff GW, Pruim J, Vaalburg W, et al. Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood* 2007 109:486-491.

Sieniawski M, Franklin J, Nogova L, Glossmann JP, Schober T, Nisters-Backes H, et al. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007 25:2000-2005.

Smith SM, van Besien K, Carreras J, Bashey A, Cairo MS, Freytes CO, et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008 14:904-912.

Stewart AK, Brandwein JM, Sutcliffe SB, Scott JG, Keating A. Mini-beam as Salvage Chemotherapy for Refractory Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1991 5:111-115.

Sucak GT, Ozkurt ZN, Suyani E, Yasar DG, Akdemir OU, Aki Z, et al. Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival. *Ann Hematol* 2011 90:1329-1336.

Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma

Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2008 26:455-462.

Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med 2010 363:1812-1821.

Young RC, Canellos GP, Chabner BA, Schein PS, DeVita VT. Maintenance chemotherapy for advanced Hodgkin's disease in remission. Lancet 1973 1:1339-1343.

Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. J Clin Oncol 2009 27:1781-1787.

Zinzani PL, Tani M, Trisolini R, Fanti S, Stefoni V, Alifano M, et al. Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. Haematologica 2007 92:771-777.

16. Verhalten während/nach der Erkrankung

Karolin Behringer, Patrick Jahn, Bettina Schmidtke, Ulrich Rüffer, Ulrike Holtkamp, Peter Borchmann

16.1. Ernährung

Verweis auf:

Ernährung von Tumorpatienten gemäss DGEM- und ESPEN-Leitlinien (Deutsche Krebsgesellschaft (http://www.krebsgesellschaft.de/download/II_o_12.pdf) „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:357–388 DOI 10.1007/s00103-010-1028-9 Online publiziert: 20. März 2010 © Springer-Verlag 2010).

16.2. Alternative Heilmethoden

16.2 a	Allgemeine Empfehlung
EK	Der Arzt <i>soll</i> den Patienten aktiv auf komplementärmedizinische Maßnahmen bzw. alternative Heilmethoden ansprechen.
16.2 b	Ginkgo, Echinacea, Ginseng
EK	Ginkgo, Echinacea und Ginseng <i>sollten</i> während der Therapie <i>nicht</i> eingenommen werden.
16.2 c	Mistelpräparate
EK	Mistelpräparate <i>sollen nicht</i> eingenommen werden.

Der Patient sollte jede potentielle Begleitmedikation mit seinem behandelnden Onkologen besprechen. Ergänzende und alternative Heilmethoden sollen im Sinne einer patienten-orientierten Aufklärung diskutiert werden (Ben-Arye 2010). Aufgrund diverser pharmakokinetischer Interaktionen sollten einzelne Kräuter (z. B. Ginkgo, Echinacea, Ginseng) und Zytostatika nicht gleichzeitig verabreicht werden (Sparreboom 2004). In vitro Studien zeigen Anti-Tumor-Aktivität für Mistel (*Viscum album*), es fehlen umfangreiche, klinische Studien, die einen Nutzen für hämato-onkologische Tumoren sicher belegen (Ben-Ayre 2010). Insbesondere wegen der immunmodulatorischen Wirkung und der damit unzureichenden Abschätzbarkeit der Risiken einer Misteltherapie, soll eine Behandlung bei Patienten mit Hodgkin Lymphom nicht durchgeführt werden.

16.3. Sport

16.3	Sportliche Aktivität
Empfehlungsgrad B	Sportliche Aktivität sollte während und nach der Behandlung durchgeführt werden.
GRADE 	Courneya 2009, Oldervoll 2003
	Starker Konsens

Eine randomisierte Studie untersuchte den Effekt von Bewegung auf die körperlichen Funktionen und die Lebensqualität bei Lymphom Patienten. In der Interventionsgruppe zeigte sich verglichen mit der Kontrollgruppe eine Überlegenheit im Hinblick auf die körperlichen Funktionen, die allgemeine Lebensqualität, Fatigue, Fröhlichkeit, Depression, den Allgemeinzustand, die kardiovaskuläre Fitness und die fettfreie Körpermasse (Courneya 2009). Eine andere Studie konnte bei Hodgkin Lymphom Patienten einen positiven Effekt körperlicher Betätigung auf Fatigue, körperliche Funktionen und maximale aerobe Kapazität zeigen (Oldervoll 2003).

16.4. Supportivtherapie

16.4.1. Antibiose / Infektionsprophylaxe

16.4.1	Prophylaktische Antibiotikagabe
Empfehlungsgrad O A	Die prophylaktische Gabe von Antibiotika erfolgt in Abhängigkeit von dem geplanten Chemotherapieschema: 1. ABVD: eine prophylaktische Antibiotika-Gabe kann nicht empfohlen werden 2. BEACOPP eskaliert/Hochdosistherapie für Patienten mit Rezidiv: Eine Antibiotika-Prophylaxe soll gegeben werden
GRADE 	Cullen 2005, Cullen 2009, Gafter-Gvili 2005a, Gafter-Gvili 2005b, Gafter-Gvili 2007a, Gafter-Gvili 2007b, van de Wetering 2005
	Starker Konsens

Da während der Therapie mit ABVD nicht mit einer schweren Neutropenie zu rechnen ist, kann eine prophylaktische Gabe von Antibiotika nicht empfohlen werden. Während der Therapie mit BEACOPP eskaliert soll eine Antibiotika-Prophylaxe mit Cotrim

(Hughes 1987) und in der Aplasiephase zusätzlich mit Levofloxacin verabreicht werden (Cullen 2009; Leibovici 2006; Cullen 2005; Gafter-Gvili 2005a; Gafter-Gvili 2005b; Gafter-Gvili 2007a; Gafter-Gvili 2007b; van de Wetering 2005).

Auf weitere Leitlinien wird verwiesen: (<http://www.dgho.de/gesellschaft/verein/arbeitskreise/infektionen-in-der-haematologie-und-onkologie>):

- Invasive Pilzinfektionen-Primärprophylaxe: Prof. Dr. Oliver Cornely, Uniklinik Köln
- Antibakterielle Prophylaxe: Frau Dr. Silke Neumann, Universitätsklinik Göttingen
- Antivirale Prophylaxe: Dr. Michael Sandherr
- „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:357-388 DOI 10.1007/s00103-010-1028-9 Online publiziert: 20. März 2010 © Springer-Verlag 2010.

16.4.2. Wachstumsfaktoren

16.4.2 a	Empfehlung G-CSF
Empfehlungsgrad B A A	Der prophylaktische Einsatz von Wachstumsfaktoren (G-CSF) erfolgt in Abhängigkeit von dem geplanten Chemotherapieschema: 1. ABVD: G-CSF sollte nicht routinemäßig eingesetzt werden. 2. BEACOPP eskaliert: G-CSF soll gegeben werden 3. Rezidivtherapie: Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation: G-CSF soll gegeben werden.
GRADE 	Bohlius 2008, Nangalia 2008, Minuk 2011, Engert 2009, Aapro 2011, Engert 2006, Faber 2006, Vanstraelen 2006
	Starker Konsens
16.4.2 b	Empfehlung EPO
Empfehlungsgrad 0	Erythropoetin (EPO) kann während der Primär- oder Rezidivtherapie des Hodgkin Lymphoms verabreicht werden.
GRADE 	Bohlius 2009, Engert 2010, Glossmann 2003, Chao 1994
	Konsens

Zu Empfehlung 16.4.2 a

Eine systematische Analyse der Cochrane Haematological Malignancies Group konnte zeigen, dass der prophylaktische Einsatz von G-CSF und GM-CSF bei Lymphompatienten während konventioneller Chemotherapie das Risiko einer schweren Neutropenie, einer febrilen Neutropenie und für Infektionen reduziert, allerdings keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (Bohlius 2008). Die Dosis der Chemotherapeutika in dem ABVD Schema sollte ohne den routinemäßigen Einsatz von G-CSF verabreicht werden. Das Auftreten febriler Neutropenien ist selten (Evens 2007; Nangalia 2008; Boleti 2007; Minuk 2011). Im Gegensatz hierzu besteht bei der Gabe von BEACOPP eskaliert ein hohes Risiko für febrile Neutropenien, (Engert 2009) so dass die prophylaktische Gabe von G-CSF empfohlen wird (Aapro 2011). Während der Therapie mit BEACOPP eskaliert soll G-CSF in jedem Zyklus ab Tag 4 gegeben werden. Als Alternative zu täglichem G-CSF kann die pegylierte Form eingesetzt werden (Engert 2006; Engel 2000). Das Absetzen erfolgt, wenn die Leukozyten nach Durchschreiten des Nadirs an 3 aufeinanderfolgenden Tagen über 1000/mm³ liegen. Auch bei Patienten mit rezidiertem Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation soll G-CSF gegeben werden (Faber 2006; Vanstraelen 2006).

Zu Empfehlung 16.4.2 b

Eine systematische Analyse der Cochrane Haematological Malignancies Group konnte zeigen, dass die Gabe von Erythropoetin oder Darbepoetin bei Tumorpatienten das relative Risiko für Bluttransfusionen und die Anzahl der Transfusionen reduziert. Jedoch war bei diesen Patienten auch das relative Risiko für thrombembolische Ereignisse erhöht. In einer weiteren Metaanalyse der Cochrane Group wurden eine erhöhte Mortalität während der Studiendauer und ein schlechteres Gesamtüberleben der Tumorpatienten für Erythropoese-stimulierende Faktoren nachgewiesen (Bohlius 2009). Eine große randomisierte Placebo kontrollierte Studie der GHSG testete die prophylaktische Gabe von Erythropoetin während der Primärtherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms mit BEACOPP. Wenn während der Behandlung der Hämoglobin-Wert auf über 13 g/dl anstieg, wurde die Zusatzmedikation aus Sicherheitsgründen erst wieder bei einem Hämoglobin-Wert < 12 g/dl fortgesetzt. Erythropoetin führte zu einer Reduktion der benötigten Erythrozytenkonzentrate. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied im Hinblick auf die Fatigue und andere Domänen der Lebensqualität (patient reported outcomes; PRO). In dieser Studie war des Weiteren kein Unterschied für thrombembolische Ereignisse zwischen den Patienten, die mit Epoetin alfa behandelt wurden, und denen, die Placebo erhielten, zu sehen (Engert 2010). Auch für Patienten mit rezidiertem Lymphom wurde die randomisierte Gabe von EPO während intensiver myeloablativer Therapie und autologer Stammzelltransplantation untersucht. Es konnte eine geringere Gabe von Erythrozytenkonzentraten für die mit EPO behandelten Patienten nachgewiesen werden (Glossmann 2003). In einer anderen Studie hingegen zeigte sich kein Unterschied in der Anzahl von Erythrozytenkonzentraten durch die zusätzliche Gabe von EPO zu G-CSF (Chao 1994).

16.4.3. Antiemese

Verweis auf die MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)/ESMO Antiemetic Guideline 2011 (www.mascc.org) (Roila 2010).

16.4.4. Blutprodukte

Verweis auf die Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; 4. Auflage 2008. Herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats.

16.4.4	Bestrahlte Blutprodukte
EK	Patienten mit Hodgkin Lymphom sollen ausschließlich bestrahlte Blutprodukte erhalten.

Aufgrund des Risikos für eine transfusionsassoziierte GvHD bei Hodgkin Lymphom Patienten, sollen alle Blutprodukte bestrahlt werden (Lillevang 1992; Baglin 1992; Decoste 1990).

16.4.5. PNP

16.4.5	PNP unter Vinca-Alkaloid-Gabe
EK	Vinca-Alkaloide (z.B. Vincristin) können sowohl periphere neurologische Störungen (Kribbeln, Taubheitsgefühl an den Händen und Füßen, Schmerzen) verursachen, als auch das autonome Nervensystem (z. B. Obstipation, Ileus, orthostatische Hypotension) beeinträchtigen. Am häufigsten entwickeln die Patienten unter Vincristin eine dosisabhängige primär sensorische Neuropathie. Bei Auftreten dieser Nebenwirkungen soll das Absetzen von Vincristin erwogen werden.

Bei Auftreten von polyneuropathischen Schmerzen sollte eine gezielte Schmerztherapie durchgeführt werden, z.B. mit Antikonvulsiva (Gabapentin u.a.), bestimmten Antidepressiva, schwachen Opioiden, ggf. ergänzt durch Lokaltherapeutika und nicht-medikamentöse Maßnahmen.

16.4.6. Mukositis

Verweis auf die Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis Dorothy (Keefe 2007).

16.5. Verhütungsmaßnahmen während/nach der Therapie

16.5 a	Verhütungsmaßnahmen Frauen
EK	Während der Therapie sollen Frauen eine doppelte Verhütung durchführen.
16.5 b	Verhütungsmaßnahmen Männer
EK	Männer sollen sicher die Zeugung eines Kindes verhindern.
16.5 c	Verhütungsmaßnahmen nach Therapie
EK	Nach der Therapie kann der Einsatz von Verhütungsmaßnahmen individuell unterschiedlich und nicht einheitlich festgelegt werden.

Die eingesetzten Substanzen zur Behandlung des Hodgkin Lymphoms können schädliche Einflüsse auf die Entwicklung eines ungeborenen Kindes haben. Frauen im gebärfähigen Alter sollen durch hocheffektive Verhütungsmethoden eine Schwangerschaft für die Dauer der Behandlung verhüten. Da Erbrechen und Durchfall häufig auftretende Nebenwirkungen einer chemotherapeutischen Behandlung sein können, reichen allein oral anzuwendende Verhütungsmittel (z. B. orale östrogen- und gestagenhaltige Verhütungsmittel: „Pille“) nicht zur sicheren Schwangerschaftsverhütung aus. Während der Therapie soll dann eine doppelte Verhütung durchgeführt werden, z.B. zusätzlich mit einem Kondom. Männer sollen sicher die Zeugung eines Kindes verhindern. Nach der Therapie können die Verhütungsmaßnahmen je nach Wunsch der Patienten individuell und interdisziplinär (Hämato-Onkologen, Gynäkologen und Reproduktionsmediziner, Endokrinologen) eingesetzt werden. Einige Studien konnten bisher zeigen, dass für Kinder von vormals tumorbehandelten Eltern kein erhöhtes Risiko für Missbildungen besteht (Aisner 1993; Blatt 1999; Byrne 1998; Chow 2009; Green 2009; Janov 1992). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass hohe Dosierungen verschiedener Chemotherapeutika die Keimzellen schädigen und auch die Auswirkungen auf Schwangerschaften sehr kurze Zeit nach der Therapie sind nicht genau abzuschätzen. Weitere Fallsammlungen zu Schwangerschaften und Kindern von Hodgkin Patienten sind wünschenswert.

16.6. Fertilitätsprotektive Maßnahmen

Gerade für junge Patienten spielt das Risiko der Infertilität bei häufig noch nicht abgeschlossener Familienplanung eine bedeutende Rolle. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sollte eine Aufklärung über die Risiken einer therapieinduzierten Infertilität und die Möglichkeiten einer Fertilitätsprotektion ein wesentlicher Inhalt des Arzt-Patienten-Gesprächs darstellen, damit protektive Maßnahmen frühzeitig eingeleitet werden können.

16.6 a	Fertilitätsprotektive Maßnahmen bei der Frau
Empfehlungsgrad A 0	Die fertilitätsprotektiven Maßnahme soll stadienadaptiert erfolgen, da die therapiebedingte Gonadotoxizität von der applizierten Dosis abhängig ist. Folgende medikamentöse und reproduktionsmedizinische Verfahren können angeboten werden: 1. Medikamentöse Maßnahmen GnRH-Analoga: 0 2. Reproduktionsmedizinische Verfahren 1 Kryokonservierung von befruchteten/unbefruchteten Eizellen: 0 2 Einfrieren von ovariellen Gewebe: 0
GRADE ⊕⊕⊖⊖	Huser 2008, Chen 2011, von Wolff 2009
	Konsens
16.6 b	Fertilitätsprotektive Maßnahmen beim Mann
Empfehlungsgrad A	Jeder Patient soll unabhängig von dem Stadium über eine Kryokonservierung von Spermien vor Beginn der Therapie aufgeklärt werden. Können über das Ejakulat keine Spermien gewonnen werden, besteht die Möglichkeit der Spermienextraktion aus dem Hodengewebe (TESE): 1. Kryokonservierung von Spermien: A 2. Kryokonservierung von Spermien extrahiert aus dem Hodengewebe (Testikuläre Spermienextraktion, TESE): 0
GRADE ⊕⊕⊕⊖	Agarwal 2004, Bonetti 2009, Chung 2004, Holoch 2011, Gandini 2003, Rueffer 2001, Sieniawski 2008, Viviani 1991, Hsiao 2011
	Starker Konsens

Zu Empfehlung 16.6 a

Fertilitätsprotektive Maßnahmen bei der Frau

Medikamentöse Maßnahmen: GnRH-Analoga

Die Gabe von GnRH-Analoga während der Therapie ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Für die Begleittherapie bei Patientinnen mit Hodgkin Lymphom fehlt eine große, randomisierte Studie, die den protektiven Effekt auf das Ovar sicher nachweist. In zwei kleinen randomisierten Studien konnte kein protektiver Effekt nachgewiesen werden. Einschränkend ist jedoch darauf hinzuweisen, dass bei Waxman und Kollegen das GnRH intranasal appliziert wurde und daher vielleicht keine ausreichende suppressive Wirkung erzielt worden ist (Waxman 1987). Bei Behringer und Kollegen wurde die protektive Wirkung nur in den fortgeschrittenen Stadien getestet und nur auf

den Endpunkt AMH (ovarielle Reserve/ovarieller Follikelpool) bezogen (Behringer 2010). In einer dritten randomisierten Studie war zwar in der GnRH behandelten Gruppe keine Amenorrhoe zu beobachten, verglichen mit 46% in der Nicht-GnRH Gruppe, jedoch zeigte sich kein Unterschied in den Tests zu der ovariellen Reserve und die Beobachtungszeit nach der Therapie war in der Nicht- GnRH behandelten Gruppe signifikant länger (Giuseppe 2007). Drei positive, randomisierte Studien, die zu diesem Thema publiziert wurden, beziehen sich auf Patientinnen mit Mamma-Karzinom (Badawy 2009; Sverrisdottir 2009; Del Mastro 2011). Die Empfehlungen für Patientinnen mit Hodgkin Lymphom können sich daher nur auf die Ergebnisse aus case-control sowie retrospektive Studien beziehen (Blumenfeld 2008; Castelo-Branco 2007; Nitzschke 2010; Huser 2008; Behringer 2012).

Es gibt zwei umfangreiche Reviews zu diesem Thema bezogen auf Patientinnen mit unterschiedlichen Tumorentitäten. Beck-Fruchter und Kollegen schlossen 12 Publikationen ein (zwei davon waren kleine, prospektiv randomisierte), mit insgesamt 345 Frauen, die GnRH-Analoga erhielten und 234 Frauen, die Chemotherapie ohne GnRH-Analoga verabreicht bekamen. Eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz (premature ovarian failure (POF)) oder eine anhaltende Amenorrhoe wurde bei 9% in der GnRH behandelten Gruppe verglichen mit 59% in der Kontrollgruppe berichtet (Beck-Fruchter 2008). Auf ähnliche Ergebnisse kamen Blumenfeld und von Wolff, die insgesamt 9 Studien einschlossen und über eine Ovarialinsuffizienzrate von 11.1% in der GnRH behandelten Gruppe (n=225) und 55.5% in der Kontrollgruppe (n=189) berichteten (Blumenfeld 2008). Trotz dieser Daten schlussfolgern beide Autoren, dass diese Ergebnisse nicht beweiskräftig seien und befürworten die Durchführung einer großen, gut geplanten, prospektiv randomisierten Studie. Eine Studie von Huser und Kollegen untersuchte die protektive Wirkung von GnRH-Analoga bei insgesamt 117 Hodgkin Lymphom Patientinnen und suggerierte einen Effekt nur bei Frauen, die geringer toxische Regime (ABVD oder 2xABVD+2xBEACOPPeskaliert) erhielten (Huser 2008). Die Autoren einer systematischen Cochrane Analyse zu dem Thema schlussfolgern, dass GnRH-Analoga bei Frauen in reproduktivem Alter vor Chemotherapie in Frage kommen. Die intramuskuläre oder subkutane Applikation scheint effektiv die Ovarien während der Chemotherapie zu schützen, jedoch zeigte sich kein Unterschied im Hinblick auf die Schwangerschaftsraten (Chen 2011). In einer retrospektiven Studie der GHSG wurden bei 263 Frauen im intermediären Stadium nach Gabe von GnRH-Analoga während der Therapie signifikant mehr Schwangerschaften beobachtet (Behringer 2012).

Reproduktionsmedizinische Verfahren

In den letzten Jahren wurden große Fortschritte im Bereich der Kryokonservierung von Eizellen und ovariellen Gewebe erzielt (Donnez 2011). Welche dieser Techniken einer jungen Hodgkin Patientin vor der Therapie empfohlen werden kann, hängt von verschiedenen Faktoren ab: Stadium und damit einhergehend Therapieintensität, Alter, Vorhandensein eines Partners, klinischer Zustand der Patientin und damit die noch verfügbare Zeit vor Einleitung der Therapie. Das Netzwerk FertiPROTEKT, ein Zusammenschluss von ca. 70 reproduktionsmedizinischen Zentren in Deutschland, der Schweiz und Österreich, hat bereits Empfehlungen zu den Möglichkeiten des Fertilitätserhalts vor und während der Chemotherapie verfasst. Verschiedene Methoden können auch miteinander kombiniert werden (von Wolff 2009).

1 Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen

Für beide Methoden wird eine Zeitspanne von mindestens 2 Wochen benötigt. Modifizierte Stimulationsregime, die in 2 Wochen durchführbar sind, wurden erfolgreich getestet (von Wolff 2009). Die Kryokonservierung befruchteter Eizellen ist etabliert (Lawrenz 2011), die Schwangerschaftsrate ist abhängig von der Menge suffizienter Eizellen, die gewonnen werden konnten. Der Erfolg der Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen hängt stark von der Einfriermethode ab und somit von der Erfahrung des reproduktionsmedizinischen Zentrums.

2 Kryokonservierung ovariellen Gewebes

Die Kryokonservierung ovariellen Gewebes stellt eine Alternative dar, insbesondere wenn keine Zeit für eine ovarielle Stimulation bleibt und/oder die jungen Patientinnen keinen Partner haben. Bei dieser Methode kommt es kaum zu einer Zeitverzögerung, es bedarf jedoch einer Laparotomie, um das Gewebe zu gewinnen. Eine Kombination dieser Methode mit anderen oben genannten Methoden ist ebenfalls möglich. Das ovarielle Gewebe wird von einem Ovar gewonnen, sofort bearbeitet und eingefroren. Wenn nach der Therapie ein Kinderwunsch besteht und sich die ovarielle Funktion nicht ausreichend erholt, kann das Gewebe orthotop, in den Bereich des Eierstocks, zurück transplantiert werden. Bis jetzt konnten insgesamt 15 Lebendgeburten berichtet werden (Donnez 2011; Demeestere 2007; Andersen 2008). Arbeiten an Mausmodellen führten zu der Besorgnis, das ovarielle Gewebe könne Tumorzellen enthalten, die durch die Reimplantation bei den Patientinnen zu einem Rezidiv führten (Shaw 1996). In der Praxis wurde bei Hodgkin Lymphom Patientinnen bisher noch über keine Tumorzell-Reimplantation berichtet (Seshadri 2006; von Wolff 2009). Besteht jedoch ein Risiko, dass das ovarielle Gewebe maligne Zellen beinhalten könnte, muss auf minimal residual disease (MRD) genau untersucht werden (von Wolff 2009; Donnez 2011; Meirow 2008).

Zu Empfehlung 16.6 b

Fertilitätsprotektive Maßnahmen beim Mann

Die Kryokonservierung von Spermien ist ein Standardverfahren in der Behandlung von Tumorkranken, das allen Männern vor Beginn der Therapie angeboten werden soll (Agarwal 2004; Bahadru 2002; Bonetti 2009; Chung 2004; Holoch 2011, Fertility and reproduction in cancer patients). Auch vor einer Therapie mit ABVD soll eine Kryokonservierung angestrebt werden, da im Falle eines frühen Rezidivs die Spermienqualität und Quantität eventuell noch nicht wieder hergestellt sind und die Gonaden durch eine Rezidivtherapie erneut angegriffen werden. Die Kryokonservierung sollte unabhängig von der gewonnenen Spermakonzentration erfolgen, da auch eine geringe Anzahl für eine intrazytoplasmatische Sperma Injektion (ICSI) ausreichend ist (Holoch 2011). Bei Hodgkin Patienten kann eine tumorbedingte Subfertilität schon vor der Therapie vorliegen (Gandini 2003; Rueffer 2001; Sieniawski 2008; Viviani 1991). In diesen Fällen kann versucht werden, Spermien aus dem Hodengewebe zu extrahieren (Testikuläre Spermien Extraktion, TESE) (Holoch 2011). Auch bei einer anhaltenden Azoospermie nach der Therapie besteht die Möglichkeit einer testikulären Spermien Extraktion (Hsiao 2011).

16.7. Psychoonkologische Interventionen

Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie(PSO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

16.8. Arzt-Pflege-Patienten-Kommunikation

16.8	Arzt-Pflege-Patienten-Kommunikation
EK	Kommunikation zur Erkrankung oder Behandlung und deren Auswirkungen <i>soll</i> zwischen Arzt und Patient bzw. Pflegekraft und Patient vor, während und nach der Behandlung durchgeführt werden.

Kommunikation zwischen Arzt-Pflegekräften und Tumorpatienten¹ über ihre Erkrankung, Behandlung sowie deren Folgen ist Basis für eine gute Behandlungsqualität. Erfolgreiche Gesprächsführung ist von zentraler Bedeutung, um die individuellen Bedürfnisse eines Patienten zu erkennen sowie entsprechende Information und psychosoziale Unterstützung bereitzustellen zu können (Initiative NBCCaNCC 2003; Rodin 2009).

Positive Auswirkungen einer erfolgreichen Kommunikation zwischen Ärzten und Pflegekräften – als Mitglieder des Behandlungsteams – und den Patienten mit einer Tumorerkrankung sind, die Verbesserung der psychosozialen Anpassung des Patienten, Förderung der Entscheidungsfindung, Adhärenz zur Therapie und Zufriedenheit mit der Behandlung (Devine 1995).

Patienten mit einer Tumorerkrankung wünschen sich gut informiert zu sein. Ärzte und Pflegekräfte sind oftmals deren wichtigste Informationsquelle, besonders hinsichtlich Diagnose, Behandlung oder Prognose. Untersuchungen zeigen, dass nahezu 70% der Patienten sich Informationen von einem klinischen Spezialisten wünschen (Baile 1997).

Neben der Bereitstellung von Informationen ist es für eine erfolgreiche Kommunikation wichtig, dass Erklärungen individuell angepasst werden und auch die Gefühle des Patienten berücksichtigt werden. Dabei hat die Art und Weise, wie die Kliniker die Informationen präsentieren einen entscheidenden Einfluss auf die Merkfähigkeit der Patienten (Siminoff 1989). Studienergebnisse zeigen, dass Patienten einen einfühlsamen und ruhigen Stil und eine individuelle Ansprache bevorzugen (Luker 1996).

¹ Die nachfolgenden Empfehlungen sind allgemein Tumorpatienten und nicht spezifisch für Hodgkin Lymphom Patienten.

Allgemeine Kompetenzen für Interaktion mit dem Patienten

Die nachfolgenden Kompetenzen sind wichtig für Kommunikation bzw. Interaktion mit Tumorpatienten in jeder Phase der Erkrankung.

Unterstützende Kommunikation

- Identifikation der Präferenzen des Patienten und Berücksichtigung im Prozess des Informationsaustausches und der Entscheidungsfindung.
- Zur Unterstützung die Teilnahme einer begleitenden Person an der Konsultation ermöglichen. Der Patient soll im Vorfeld des Gespräches auf diese Möglichkeit hingewiesen werden.
- Signalisieren von Aufmerksamkeit und Interesse durch eine alters-, kultur- und präferenzbezogene verbale und non-verbale Kommunikation.
- Förderung einer Antwort des Patienten durch aktives und empathisches Zuhören.
- Zulassen von Äußerungen persönlicher Anliegen, Sorgen, Ängste oder Ärger in einer Art und Weise, die den ggw. Kommunikationsbedürfnissen entsprechen, (bspw. Reden oder Weinen).
- An den Patienten angepasste Besprechung peinlicher oder aufwühlender Themen.
- Angebot eines Zugangs zu einer psychosozialen Unterstützung, die auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten eingeht.
- Auswahl eines geeigneten Raumes für eine persönliche und vertrauliche Gesprächsatmosphäre

In einer verständlichen Sprache kommunizieren.

- Überprüfung des Verständnisses, bevor zusätzliche Informationen gegeben werden.
- Beachtung kultureller Besonderheiten.
- Bevorzugung professioneller Übersetzungsservices, gegenüber Übersetzung durch Mitarbeiter, Freiwilligen oder Familienmitgliedern.

Strategien zur Unterstützung von Verständnis und Erinnerungsvermögen.

- Aufforderung Verständnisfragen zu stellen.
- Verwendung von Diagramme und Bilder, falls sinnvoll.
- Zusammenfassen und wiederholen wichtiger Informationen.
- Verfestigen wichtiger Informationen falls angebracht, durch:
 - Aufschreiben relevanter Informationen.
 - Aufzeichnen von Konsultationen, falls gewünscht.
 - Mitgeben oder Zusenden einer schriftlichen Zusammenfassung zum Nachlesen.

16.9. Verhaltensempfehlungen

16.9	Abraten vom Rauchen
EK	Aufgrund des erhöhten Risikos für sekundäre solide Tumore, insbesondere Bronchialkarzinome, soll dem Patienten empfohlen werden, nicht zu rauchen.

Aufgrund des erhöhten Risikos für sekundäre solide Tumore (siehe Kapitel 17), insbesondere Bronchialkarzinome, wird dringend vom Rauchen abgeraten.

Referenzen:

.Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011 47:8-32.

Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. Fertil Steril 2004 81:342-348.

Aisner J, Wiernik P, Pearl P. Pregnancy outcome in patients treated for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1993 11: p507-512.

Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. Hum Reprod 2008 23:2266-2272.

Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. Fertil Steril 2009 91:694-697.

Baglin T, Joysey V, Horsford J, Johnson R, Broadbent V, Marcus R. Transfusion-associated graft-versus-host disease in patients with Hodgkin's disease and T cell lymphoma. Transfus Med 1992 2: p195-199.

Bahadur G, Ling KL, Hart R, Ralph D, Wafa R, Ashraf A, et al. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. Hum Reprod 2002 17:3157-3161.

Baile WF, Lenzi R, Kudelka AP, Maguire P, Novack D, Goldstein M, et al. Improving physician-patient communication in cancer care: outcome of a workshop for oncologists. Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education 1997 12:166-173.

Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. Hum Reprod Update 2008 14:553-561.

Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol* 2010 21:2052-2060.

Ben-Arye E, Attias S, Tadmor T, Schiff E. Herbs in hemato-oncological care: an evidence-based review of data on efficacy, safety, and drug interactions. *Leuk Lymphoma* 2010 51:1414-1423.

Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999 33:29-33.

Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2008 89:166-173.

Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2008 14:543-552.

Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 CD003189.

Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer--meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 CD007303.

Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol* 2007 18:376-380.

Bonetti TC, Pasqualotto FF, Queiroz P, Iaconelli A, Jr., Borges E, Jr. Sperm banking for male cancer patients: social and semen profiles. *Int Braz J Urol* 2009 35:190-197; discussion 197-198.

Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, Connelly RR, Myers MH, Lynch CF, et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* 1998 62:45-52.

Castelo-Branco C, Nomdedeu B, Camus A, Mercadal S, Martinez de Osaba MJ, Balasch J. Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in patients with Hodgkin's disease for preservation of ovarian function and reduction of gonadotoxicity related to chemotherapy. *Fertil Steril* 2007 87:702-705.

Chao NJ, Schriber JR, Long GD, Negrin RS, Catolico M, Brown BW, et al. A randomized study of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus placebo and G-CSF for patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1994 83:2823-2828.

Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 11:CD008018.

Chow EJ, Kamineneni A, Daling JR, Fraser A, Wiggins CL, Mineau GP, et al. Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009 163:887-894.

Chung K, Irani J, Knee G, Efymow B, Blasco L, Patrizio P. Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 113 Suppl 1:S7-11.

Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, McNeely ML, Peddle CJ, Friedenreich CM, et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2009 27:4605-4612.

Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *Br J Cancer* 2009 101 Suppl 1:S11-14.

Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005 353:988-998.

Decoste S, Boudreaux C, Dover J. Transfusion-associated graft-vs-host disease in patients with malignancies. Report of two cases and review of the literature [see comments]. *Arch Dermatol* 1990 126: p1324-1329.

Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *Jama* 2011 306:269-276.

Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 2007 12:1437-1442.

Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncology nursing forum* 1995 22:1369-1381.

Donnez J, Dolmans MM. Preservation of fertility in females with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2011 154:175-184.

Engel C, Loeffler M, Schmitz S, Tesch H, Diehl V. Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2000 11:1105-1114.

Engert A, Bredenfeld H, Dohner H, Ho AD, Schmitz N, Berger D, et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Haematologica* 2006 91:546-549.

Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009 27:4548-4554.

Engert A, Josting A, Haverkamp H, Villalobos M, Lohri A, Sokler M, et al. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J Clin Oncol* 2010 28:2239-2245.

Evans AM, Cilley J, Ortiz T, Gounder M, Hou N, Rademaker A, et al. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol* 2007 137:545-552.

Faber E, Pytlik R, Slaby J, Zapletalova J, Kozak T, Raida L, et al. Individually determined dosing of filgrastim after autologous peripheral stem cell transplantation in patients with malignant lymphoma--results of a prospective multicentre controlled trial. *Eur J Haematol* 2006 77:493-500.

Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005 83:1622-1628.

Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005a 142:979-995.

Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005b CD004386.

Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients. *Isr Med Assoc J* 2007a 9:460-462.

Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007b 59:5-22.

Gandini L, Lombardo F, Salacone P, Paoli D, Anselmo AP, Culasso F, et al. Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality. *Hum Reprod* 2003 18:796-801.

Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, Loredana G, Cristina L, Vincenzo L. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). *Hematology* 2007 12:141-147.

Glossmann JP, Engert A, Wassmer G, Flechtner H, Ko Y, Rudolph C, et al. Recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in patients with relapsed lymphoma treated with aggressive sequential salvage chemotherapy--results of a randomized trial. *Ann Hematol* 2003 82:469-475.

Green DM, Sklar CA, Boice JD, Jr., Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009 27:2374-2381.

Holoch P, Wald M. Current options for preservation of fertility in the male. *Fertil Steril* 2011 96:286-290.

Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, et al. Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. *J Clin Oncol* 2011 29:1607-1611.

Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987 316:1627-1632.

Huser M, Crha I, Ventruba P, Hudecek R, Zakova J, Smardova L, et al. Prevention of ovarian function damage by a GnRH analogue during chemotherapy in Hodgkin lymphoma patients. *Hum Reprod* 2008 23:863-868.

Initiative NBCCaNCC. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer, in Centre NBC. 2003.

Janov A, Anderson J, Cella D, Zuckerman E, Kornblith A, Holland J, et al. Pregnancy outcome in survivors of advanced Hodgkin disease [published erratum appears in *Cancer* 1993 Jan 15; 71(2):492]. *Cancer* 1992 70: p688-692.

Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007 109:820-831.

Lawrenz B, Jauckus J, Kupka MS, Strowitzki T, von Wolff M. Fertility preservation in >1,000 patients: patient's characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet* 2011 283:651-656.

Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006 24:2917-2931.

Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucaneve G, Gafter-Gvili A, Fraser A, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer* 2006 107:1743-1751.

Lillevang S, Andersen C, Schmidt K, Riisom K. [Transfusion-associated graft-vs-host disease in a patient with Hodgkin's disease]. *Ugeskr Laeger* 1992 154: p2979-2980.

Luker KA, Beaver K, Leinster SJ, Owens RG. Information needs and sources of information for women with breast cancer: a follow-up study. *Journal of advanced nursing* 1996 23:487-495.

Meirow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod* 2008 23:1007-1013.

Minuk LA, Monkman K, Chin-Yee IH, Lazo-Langner A, Bhagirath V, Chin-Yee BH, et al. Treatment of Hodgkin lymphoma with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine without routine granulocyte-colony stimulating factor support does not increase the risk of febrile neutropenia: a prospective cohort study. *Leuk Lymphoma* 2011.

Nangalia J, Smith H, Wimperis JZ. Isolated neutropenia during ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma does not require growth factor support. *Leuk Lymphoma* 2008 49:1530-1536.

Nitzschke M, Raddatz J, Bohlmann MK, Stute P, Strowitzki T, von Wolff M. GnRH analogs do not protect ovaries from chemotherapy-induced ultrastructural injury in Hodgkin's lymphoma patients. *Arch Gynecol Obstet* 2010 282:83-88.

Oldervoll LM, Kaasa S, Knobel H, Loge JH. Exercise reduces fatigue in chronic fatigued Hodgkins disease survivors--results from a pilot study. *Eur J Cancer* 2003 39:57-63.

Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002 249:9-17.

Rodin G, Zimmermann C, Mayer C, Howell D, Katz M, Sussman J, et al. Clinician-patient communication: evidence-based recommendations to guide practice in cancer. *Current oncology (Toronto, Ont)* 2009 16:42-49.

Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010 21 Suppl 5:v232-243.

Rueffer U, Breuer K, Josting A, Lathan B, Sieber M, Manzke O, et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol* 2001a 12:1307-1311.

Rueffer U, Josting A, Franklin J, May M, Sieber M, Breuer K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma after primary Hodgkin's disease in the German Hodgkin's Lymphoma Study Group: incidence, treatment, and prognosis. *J Clin Oncol* 2001b 19:2026-2032.

Seshadri T, Gook D, Lade S, Spencer A, Grigg A, Tiedemann K, et al. Lack of evidence of disease contamination in ovarian tissue harvested for cryopreservation from patients with Hodgkin lymphoma and analysis of factors predictive of oocyte yield. *Br J Cancer* 2006 94:1007-1010.

Shaw JM, Bowles J, Koopman P, Wood EC, Trounson AO. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod* 1996 11:1668-1673.

Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol* 2008 19:1795-1801.

Siminoff LA, Fetting JH, Abeloff MD. Doctor-patient communication about breast cancer adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 1989 7:1192-1200.

Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 2004 22:2489-2503.

Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009 117:561-567.

van de Wetering MD, de Witte MA, Kremer LC, Offringa M, Scholten RJ, Caron HN. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2005 41:1372-1382.

Vanstraelen G, Frere P, Ngirabacu MC, Willems E, Fillet G, Beguin Y. Pegfilgrastim compared with Filgrastim after autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2006 34:382-388.

Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 2003 63:1549-1563.

Viviani S, Ragni G, Santoro A, Perotti L, Caccamo E, Negretti E, et al. Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. *Eur J Cancer* 1991 27: p1389-1392.

von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, Keros V, Maltaris T, Montag M, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy--a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer* 2009a 45:1547-1553.

von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women--a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet* 2011 284:427-435.

von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009b 92:1360-1365.

Waxman JH, Ahmed R, Smith D, Wrigley PF, Gregory W, Shalet S, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987 19:159-162.

17. Nachsorge

Teresa Halbsguth, Michaela Rancea, Jens Huober, Karolin Behringer, Jörg Stattaus, Gerald Antoch, Jens Ulrich Rüffer, Heinz Schmidberger, Peter Borchmann

17.1. Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung

17.1 a	Nachsorge asymptotische Patienten
EK	Asymptomatische Patienten sollen im ersten Jahr alle drei Monate, im zweiten bis vierten Jahr alle sechs Monate und ab dem fünften Jahr jährlich nachgesorgt werden.
17.1 b	Nachsorgeuntersuchung – Anamnese
Empfehlungsgrad A	Bei jeder Nachsorge soll eine ausführliche Anamnese erhoben werden. Auf das Vorliegen von B-Symptomen oder neu aufgetretenen Lymphknotenschwellung ist besondere Aufmerksamkeit zu richten.
GRADE 	Radford 1997, Torrey 1997, Dryver 2003
	Starker Konsens
17.1 c	Nachsorgeuntersuchung – körperliche Untersuchung
Empfehlungsgrad A	Bei jeder Nachsorge soll eine körperliche Untersuchung mit Palpation der peripheren Lymphknotenstationen sowie des Abdomens erfolgen.
GRADE 	Radford 1997, Torrey 1997, Dryver 2003
	Starker Konsens
17.1 d	Nachsorgeuntersuchung – Blutbild
EK	Im Rahmen der Nachsorge soll eine Bestimmung des Blutbildes erfolgen.
17.1 e	Nachsorgeuntersuchung – CT
EK	Für Patienten mit einer partiellen Remission sollte eine erneute CT-Bildgebung der anfänglich befallenen Regionen 3 Monate nach dem Abschluss-Staging durchgeführt werden.

17.1 f	Nachsorgeuntersuchung – CT
Empfehlungsgrad B	In der Nachsorge von asymptomatischen Patienten in kompletter Remission ohne klinischen Hinweis auf das Vorliegen eines Rezidivs sollte keine Routine Computertomographie erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊖⊖	Dryver 2003, Basciano 2009, Guadagnolo 2006
	Starker Konsens
17.1 g	Nachsorgeuntersuchung – Röntgen Thorax
Empfehlungsgrad 0	Ein Röntgen des Thorax kann zur Nachuntersuchung insbesondere in den ersten 3 Jahren nach Therapie eingesetzt werden.
GRADE ⊕⊕⊖⊖	Torrey 1997
	Konsens
17.1 h	Nachsorgeuntersuchung – Sono
EK	Eine Sonographie kann zur Nachuntersuchung im Falle eines zervikalen, axillaren oder abdominellen Befalls eingesetzt werden.
17.1 i	Rezidivverdacht – CT
EK	Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidivs soll eine Computertomographie veranlasst werden (siehe auch Kapitel 9 „Diagnostik und Stadieneinteilung“).
17.1 j	Rezidivverdacht – bildgebende Diagnostik
EK	In Fällen in denen eine Computertomographie nicht möglich ist, sollte eine alternative Bildgebung, zum Beispiel eine Magnetresonanztomographie, angestrebt werden (siehe auch Kapitel 15.1 „Rolle der PET im Rezidiv“).
17.1 k	Rezidivverdacht – histologische Sicherung
EK	Bei bildgebendem Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidivs, sollte eine histologische Sicherung angestrebt werden (siehe auch Kapitel 9.2 „Die pathologische Diagnostik“).

Zu den Empfehlungen 17.1 a bis 17.1 k:

Eine engmaschige Kontrolle zur Früherkennung eines Rezidivs ist insbesondere in den ersten fünf Jahren nach Therapieabschluss erforderlich. Zwei Drittel aller Rezidive treten innerhalb der ersten zweieinhalb Jahre nach Therapie auf, 90% innerhalb der ersten fünf Jahre. Besonders groß und von prognostischer Bedeutung ist das Risiko für

einen Rückfall innerhalb des ersten Jahres nach Therapie, so dass hier die Intervalle am engmaschigsten gefasst werden müssen.

Eine gründliche Anamnese sowie eine sorgfältige körperliche Untersuchung sind wichtige Pfeiler der Rezidivnachsorge. Retrospektive Untersuchungen von Radford et al aus dem Jahr 1997 konnten zeigen, dass insgesamt 81% von 210 Patienten mit erwiesenem Rezidiv aufgrund der Erhebung einer ausführlichen Krankengeschichte identifiziert werden konnten (Radford 1997). Eine Analyse von Torrey et al an 709 Patienten konnte immerhin 55% der Rezidive durch eine gründliche Anamnese aufdecken (Torrey 1997). In einer 2003 veröffentlichten Studie von Dryver et al waren es 2/3 aller Rezidive, die durch die Krankengeschichte des Patienten auffällig wurden (Dryver 2003). Vergleichbare Zahlen finden sich auch in einer bislang nur als Abstract publizierten Studie von Basciano et al, die 2009 auf dem jährlichen Treffen der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) vorgestellt wurde (Basciano 2009). Torrey et al analysierten in ihrer Untersuchung ferner, welche Maßnahmen am wahrscheinlichsten zur Identifikation eines Rezidivs führen. Hier konnte die höchste Wahrscheinlichkeit für die Kombination von Anamnese und körperlicher Untersuchung nachgewiesen werden (78 Rezidive pro 10.000 Erhebungen von Anamnese und körperlicher Untersuchung über den Beobachtungszeitraum). An zweiter Stelle kam hier eine regelmäßige Röntgenuntersuchung des Thorax, durch die 23% der Rezidive aufgedeckt werden konnten. Allerdings nahm die Wahrscheinlichkeit durch diese Maßnahme ein Rezidiv zu entdecken nach 3 Jahren deutlich ab (Torrey 1997). Auch in der Analyse von Dryver et al wurden ca. ¼ der Rezidive durch ein regelmäßiges Röntgenbild des Thorax nachgewiesen. Jedoch waren diese Interventionen ebenfalls für ca. die Hälfte der Kosten, die mit der Nachsorge verbunden waren, verantwortlich (Dryver 2003). In der Untersuchung von Radford et al wurden durch die regelmäßige Röntgenbildgebung des Thorax genauso viele Rezidive wie durch eine körperliche Untersuchung, jeweils 5,4%, nachgewiesen (Radford, Eardley et al. 1997). Somit kann die Durchführung eines Röntgen-Thorax für die Nachsorge erwogen werden. Für oder gegen eine dauerhafte regelmäßig durchgeführte Nachsorge bei asymptomatischen Patienten in kompletter Remission mittels Computertomographie besteht derzeit jedoch keine harte Evidenz. So konnten Dryver et al. lediglich 9% der Rezidive aufgrund von routinemäßigen Computertomographien nachweisen (Dryver 2003). Eine klare Limitation der Studie von Dryver et al ist der retrospektive Charakter sowie die undefinierten Nachuntersuchungszeitpunkte für die Computertomographie mit einem Median von nur 2 Untersuchungen pro Patient im Zeitraum von 38 Monaten. In der Arbeit von Basciano lag der Anteil der durch die Computertomographie nachgewiesenen asymptomatischen Rezidive bei immerhin 38%, aber es konnte für diese Gruppe kein Überlebensvorteil im Vergleich zu den Patienten mit klinischer Symptomatik zum Zeitpunkt des Rezidivs nachgewiesen werden (Basciano 2009). Auch in einer kleinen Studie von Goldschmidt et al, die nur 42 rezidierte Hodgkin Patienten involvierte, ließ sich kein Vorteil im Gesamtüberleben für asymptomatische Patienten mit Rezidiv nachweisen. Die Autoren wiesen jedoch auf einen möglichen Vorteil für das Langzeitüberleben hin (Goldschmidt 2011). Allerdings bleibt zu beachten, dass die Ergebnisse durch die kleine Patientenzahl nur eingeschränkt aussagekräftig sind. Guadagnolo et al stellten Modellberechnungen für das Routine-Screening mittels Computertomographie für asymptomatische Patienten zum einen in frühen und zum anderen in fortgeschrittenen Stadien an. Hier konnte für die frühen Stadien eine reduzierte qualitäts-adjustierte Lebenserwartung bei hohen Kosten nachgewiesen werden. Für die fortgeschrittenen Stadien ließ sich ein geringer Vorteil der qualitäts-adjustierten Lebenserwartung feststellen. Die Autoren empfahlen daher keine Routine-Computertomographie in der Nachsorge durchzuführen (Guadagnolo 2006). Aufgrund

anderer Kostenstrukturen im US-amerikanischen Gesundheitswesen lassen sich die theoretischen Berechnungen von Guadagnolo et al allerdings nur bedingt auf die Situation in Deutschland übertragen.

Zusammengefasst besteht derzeit keine harte Evidenz für oder gegen einen Vorteil im Gesamtüberleben bei Einsatz einer Routine-Computertomographie für asymptomatische Patienten in kompletter Remission. Die Strahlenexposition wiederholt durchgeführter CT-Untersuchungen bedingt jedoch eine zurückhaltende Indikationsstellung bei asymptomatischen Patienten in kompletter Remission. Zur Sicherung des Rezidivverdachts bleibt jedoch die Computertomographie das Mittel der Wahl. Ist eine Computertomographie z.B. aufgrund von Kontrastmittelallergien oder anderer Kontraindikationen nicht angezeigt, sollte eine alternative Bildgebung zum Beispiel die Durchführung eines MRT erfolgen. Siehe auch Kapitel Rezidiv des Hodgkin Lymphoms.

Zum Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie siehe auch Kapitel 15.1 „Rolle der PET im Rezidiv“.

Für den Einsatz von Laboruntersuchungen zur Rezidivdiagnostik gibt es nur wenig Evidenz. Torrey et al identifizierten lediglich ein Rezidiv aufgrund erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit (Torrey 1997). Bei Dreyver et al ließen sich durch Laboruntersuchungen 2 Rezidive erfassen (Dryver, Jernstrom et al. 2003). Insgesamt erscheint jedoch die Bestimmung des Blutbildes auch im Hinblick auf das Erkennen von therapiebedingten Folgeschäden sinnvoll und sollte daher im Rahmen der Nachsorge durchgeführt werden.

Die Sonographie wurde bislang in keiner Studie zum Einsatz in der Nachsorge geprüft. Jedoch ist aus Expertensicht der Einsatz für bestimmte Lokalisationen angesichts der mangelnden Strahlenbelastung, der Sensitivität und Spezifität sowie der geringeren Kosten gerechtfertigt.

Wird ein Rezidiv in der Bildgebung vermutet, sollten analog der Diagnostik bei Erstdiagnoseverfahren angestrebt werden (siehe Kapitel 9 „Diagnostik und Stadieneinteilung“). Die Therapie des Rezidivs ist im Kapitel 15 „Rezidivtherapie“ beschrieben.

17.2. Früherkennung für Sekundärneoplasien

17.2 a	Krebsfrüherkennung allgemein
EK	Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms <i>sollen</i> dazu angehalten werden, alle im Rahmen der Krebsfrüherkennung empfohlenen Untersuchungen wahrzunehmen.
17.2 b	Rauchverzicht
EK	Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms <i>sollen</i> dazu angehalten werden, auf das Rauchen zu verzichten

17.2 c	Frauen – Brustpalpation
Empfehlungsgrad B	Frauen sollten in der Palpation der Brust unterwiesen werden und diese regelmäßig selbst durchführen.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	van Leeuwen 2000, Wolden 2000, Lee 2008, Howell 2009
	Starker Konsens
17.2 d	Frauen – Mammakarzinom Früherkennungsuntersuchung
Empfehlungsgrad B	Frauen, bei denen mit mindestens 20 Gy im Bereich des Thorax oder der Axillen bestrahlt wurden, sowie Frauen, die eine Mantelfeld, subtotale, totalnodale oder Ganzkörperbestrahlung erhalten haben, sollten ab 8 Jahre nach Therapie regelmäßig auf das Vorliegen eines Mammakarzinoms untersucht werden.
GRADE ⊕⊕⊖⊖	Lee 2008, Howell 2009, Alm El-Din 2009, Henderson 2010
	Starker Konsens
17.2 e	Frauen (25-29 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung) – Mammakarzinom Früherkennungsuntersuchung
Empfehlungsgrad B	Die Früherkennungsuntersuchung sollte für Frauen im Alter zwischen 25 und 29 Jahren eine jährliche hochauflösende Ultraschalluntersuchung der weiblichen Brust und eine MR-Mammographie umfassen.
GRADE ⊕⊕⊖⊖	Saslow 2007, Howell 2009
	Starker Konsens
17.2 f	Frauen (30-37 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung) – Mammakarzinom Früherkennungsuntersuchung
Empfehlungsgrad B	Die Früherkennungsuntersuchung sollte für Frauen im Alter zwischen 30 und 37 Jahren eine jährliche konventionelle Mammographie und MR Mammographie beinhalten. Diese sollte nach individueller Entscheidung mit einer hochauflösenden Ultraschalluntersuchung kombiniert werden.
GRADE ⊕⊕⊖⊖	Saslow 2007, Warner 2008, Howell 2009
	Konsens

17.2 g	Frauen (38-49 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung) – Mammakarzinom Früherkennungsuntersuchung
EK	Die Früherkennungsuntersuchung für Frauen im Alter von 38 bis 49 Jahren <i>sollte</i> basierend auf den vorhandenen Risikofaktoren individuell gestaltet werden.
17.2 h	Frauen (≥ 50 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung) – Mammakarzinom Früherkennungsuntersuchung
EK	Frauen ab 50 Jahren <i>sollten</i> unabhängig von der Therapieart und der Zeit seit der Therapie die normale Früherkennungsuntersuchung des Mammakarzinoms wahrnehmen.

In einer retrospektiven Analyse von Aleman et al. an 1261 Patienten konnte gezeigt werden, dass Sekundärneoplasien ein wesentliches Mortalitätsrisiko für Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms darstellen (Aleman 2003). Im Gegensatz zum Hodgkin Lymphom-bedingten Sterblichkeitsrisiko, welches nach 20 Jahren zu vernachlässigen war, zeigte sich ein über die Zeit zunehmendes Risiko, aufgrund von Sekundärneoplasien zu versterben. Zu den entscheidenden Sekundärneoplasien zählen hämatologische Neoplasien wie die akute myeloische Leukämie (AML), die myelodysplastischen Syndrome (MDS), das Non-Hodgkin Lymphom (NHL) und solide Tumore wie das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom und das Kolonkarzinom (van Leeuwen 1994; Dores 2002; Ng 2002).

Die sekundäre AML und das MDS zeigen im Vergleich zu den anderen sekundären Neoplasien eine deutlich kürzere Latenzzeit und sind mit einer Inzidenz zwischen 0,5%-2% selten. Ca. 25% der Fälle treten innerhalb des ersten Jahres und ca. 80% innerhalb der ersten fünf Jahre nach Behandlung des Hodgkin Lymphoms in Erscheinung (Mauch 1996; Josting 2003; Schonfeld 2006). Dabei ist eine Behandlung mit Alkylanzien als wichtiger Risikofaktor zu nennen (Josting 2003; Schonfeld 2006; Franklin 2006). Jedoch konnte bislang die Prognose der sekundären AML und des MDS auch durch eine Behandlung mittels allogener Stammzelltransplantation nicht durchgreifend verbessert werden. In einer retrospektiven Untersuchung von Josting et al. lag das Gesamtüberleben nach zwei Jahren bei 8% (Josting 2003). Angesichts dieser schlechten Prognose, welche auch durch maximale Intervention kaum verbessert werden kann, spielt die Früherkennung einer sekundären AML und eines MDS keine entscheidende Rolle in der Nachsorge.

Non-Hodgkin Lymphome treten zumeist erst nach einer Latenzzeit von fünf bis 15 Jahren auf (Tucker, Coleman et al. 1988; Kaldor, Day et al. 1990; van Leeuwen, Klokman et al. 1994; Henry-Amar and Joly 1996). Da sie nur durch erneute histologische Sicherung von einem Hodgkin Lymphom Rezidiv zu unterscheiden sind, sollte diese bei erneutem Verdacht auf das Vorliegen einer Lymphomerkkrankung unbedingt angestrebt werden. Im Hinblick auf die Früherkennung gibt es jedoch keine Unterschiede zur generellen Rezidiv-Nachsorge.

Das Bronchialkarzinom macht ca. 25% der sekundären Neoplasien aus (Swerdlow 2000, Swerdlow, Barber 2000). Bislang gibt es jedoch keine publizierte randomisierte Studie, die das Outcome von sekundären Bronchialkarzinomen mit dem von de novo Tumoren vergleichen würde. Jedoch konnten in retrospektiven Analysen von Ng 2002 und Behringer 2005 eine schlechte Prognose für Patienten mit sekundärem

Bronchialkarzinom erfasst werden. So traten 70% Todesfälle innerhalb von 21 Monaten nach Diagnosestellung bei den Patienten auf, deren Daten in die Arbeit von Behringer und Mitarbeiter eingingen. In der Arbeit von Ng 2002 wird über ein medianes Überleben von einem Jahr berichtet. Bislang besteht keine Datengrundlage, die auf eine Verbesserung des Überlebens durch Früherkennung schließen würde.

Bei Frauen mit Zustand nach einem Hodgkin Lymphom stellt das Mammakarzinom die häufigste Sekundärneoplasie dar (Dores 2002). Insbesondere für junge Frauen, die zum Zeitpunkt ihrer Hodgkin Lymphom Diagnose jünger als 30 Jahre waren, besteht das größte Risiko (Hancock 1993, Ng 2002, Hodgson 2007; van Leeuwen 2003). So konnte eine Analyse von Hodgson et al. zeigen, dass Frauen, die im Alter von 15 bis 25 Jahren behandelt wurden, bereits nach 10 Jahren ein erhöhtes Mammakarzinom-Risiko aufweisen, welches sogar noch höher ist als das Risiko einer 50 Jahre alten Frau der Normalbevölkerung (Hodgson 2007). Vergleichbare Daten konnten von Wolden et al. generiert werden (Wolden 2000). Für die Entstehung der Mammakarzinome nach Hodgkin Lymphom Behandlung spielt die Strahlentherapie eine entscheidende Rolle (Franklin 2006; Gervais-Fagnou, Hancock 1993, van Leeuwen 1994, van Leeuwen 2003). Neue Untersuchungen gehen von einer Risikoreduktion durch neue Bestrahlungsmodalitäten aus (De Bruin 2009; Hodgson 2007). Jedoch fehlen bislang größere Studien, die eine präzise Abschätzung des Risikos erlauben. Trotzdem ist weiterhin von einer relevanten Risikoerhöhung auszugehen.

International wird derzeit ein intensiviertes Screening zur Mammakarzinom Früherkennung bei bestrahlten Patientinnen als gerechtfertigt angesehen, insbesondere wenn Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose des Hodgkin Lymphoms jünger als 30 Jahre alt waren (Wolden 2000; van Leeuwen 2000; Saslow 2007; Lee 2008; Howell 2009; Ng 2010; Henderson 2010, Hoppe 2011). Für diese Patientinnen erscheint die kumulative Inzidenz des Mammakarzinoms ähnlich dem von BRCA-Mutationsträgerinnen (Henderson 2010), so dass sich die Screeningempfehlungen hier an den Empfehlungen für das familiäre bzw. für Patientin mit bekannter Mutation orientieren sollte. Angesichts der Latenz bis zur Entstehung des sekundären Mammakarzinoms, sollte ein Screening 8 Jahre nach Primärtherapie erfolgen, jedoch nicht vor dem 25. Lebensjahr (Howell 2009, Lee 2008, Alm El-Din 2009, Henderson 2010) Nach gegenwärtiger Datenlage erscheint hier der Einsatz einer MRT zur Früherkennung gerechtfertigt (Saslow 2007, Warner 2008, Henderson 2010). In aktuellen konsensbasierten ausländischen Leitlinien wurde die Durchführung einer MRT auch in Kombination mit einer konventionellen Mammographie bereits implementiert (www.survivorshipguidelines.org)

Jedoch bleibt der frühzeitige Einsatz einer konventionellen Mammographie vor allem angesichts der bekannten Einschränkungen bei vorliegendem dichten Brustdrüsengewebe und der bestehenden Strahlenbelastung gegenüber dem Früherkennungswert abzuwägen (Henderson 2010).

Für Frauen, die zum Zeitpunkt der Hodgkin Diagnose älter als 30 Jahre waren, sollte unter Einbeziehung weiterer Risikofaktoren individuell über die Notwendigkeit des Screenings 8 Jahre nach Therapie und über dessen Gestaltung entschieden werden, sofern die Patientinnen dann das 50. Lebensjahr noch nicht überschritten haben. Auch für die kolorektalen Karzinome zeigt sich ein erhöhtes Risiko (Dores 2002; Behringer 2004). So konnte durch die Arbeit von Hodgson und Mitarbeitern gezeigt werden, dass Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms bereits 10 bis 15 Jahre früher als die Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms aufweisen (Hodgson 2007). Jedoch gibt es derzeit keine prospektiven

Daten, die ein frühzeitiges Screening geprüft hätten. Es sollte daher in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren individuell über eine früher einsetzende als die von den gesetzlichen Krankenkassen empfohlene Früherkennung entschieden werden.

Generell sollten jedoch alle Langzeitüberlebenden eines Hodgkin Lymphoms aufgefordert werden, die vorgesehenen Krebsfrüherkennungsangebote wahrzunehmen und auf das Rauchen zu verzichten.

17.3. Früherkennung für Organtoxizitäten

17.3.1. Kardiotoxizitäten

17.3.1 a	Früherkennung Herzerkrankung
Empfehlungsgrad A	Symptome einer koronaren Herzkrankheit, einer Herzinsuffizienz und einer Herzklappenfunktionsstörung sollen bei jedem Nachsorgetermin erfasst werden.
GRADE 	Aviles 2005, Aleman 2007, Swerdlow 2007, Andersson 2009, Myrehaug 2010, Galper 2011
	Konsens
17.3.1 b	Früherkennung Herzerkrankung – Auskultation
EK	Die Auskultation des Herzens sollte Bestandteil der körperlichen Untersuchung bei jedem Nachsorgetermin sein.
17.3.1 c	Auskultation Karotiden
EK	Eine Auskultation der Karotiden sollte bei Patienten mit einer Bestrahlung des Halses bei jedem Nachsorgetermin erfolgen.
17.3.1 d	Früherkennung Herzerkrankung – Risikofaktoren
Empfehlungsgrad B	Das Vorliegen von klassischen Risikofaktoren der KHK und Herzinsuffizienz sollte eruiert werden. Bei vorhandenen Risikofaktoren sollte eine Behandlung analog der aktuellen Therapieempfehlungen erfolgen.
GRADE 	Aleman 2007, Swerdlow 2007, Küpeli 2010
	Starker Konsens

17.3.1 e	Früherkennung Herzerkrankung – Risikofaktoren
Empfehlungsgrad B	Patienten, die mit einer Bestrahlung von ≥ 20 Gy im Bereich des Mediastinums behandelt wurden, sollten alle 3 Jahre einer Lipidbestimmung unterzogen werden. Bei Auffälligkeiten sollte eine entsprechende Therapie mit Statinen eingeleitet werden.
GRADE 	Chen 2009
	Konsens
17.3.1 f	Früherkennung Herzerkrankung – nach Bestrahlung
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Patienten im Alter von ≥ 45 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose oder < 45 Jahren mit ≥ 2 kardialen Risikofaktoren, die mit einer Bestrahlung von ≥ 20 Gy im Bereich des Mediastinums behandelt wurden, mit oder ohne Anthrazyklintherapie sollte nach fünf Jahren eine Echokardiographie, ein EKG sowie ein Screening auf KHK durchgeführt werden.
GRADE 	Kleikamp 1997, Glanzmann 1998, Aleman 2007, Heidenreich 2007, Swerdlow 2007, Küpeli 2010, Myrehaug 2010
	Konsens
17.3.1 g	Früherkennung Herzerkrankung – nach Bestrahlung und ohne Anthrazykline
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Patienten im Alter < 45 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose, mit keinem oder einem kardialen Risikofaktor, die mit einer Bestrahlung von ≥ 20 Gy im Bereich des Mediastinums und ohne Anthrazykline behandelt wurden, sollte nach 10 Jahren eine Echokardiographie, ein EKG sowie eine Untersuchung auf KHK durchgeführt werden.
GRADE 	Aleman 2007, Heidenreich 2007, Swerdlow 2007, Küpeli 2010, Myrehaug 2010
	Konsens
17.3.1 h	Früherkennung Herzerkrankung – nach Bestrahlung und Anthrazyklintherapie
EK	Bei asymptomatischen Patienten im Alter < 45 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose, mit keinem oder einem kardialen Risikofaktor, Bestrahlung von ≥ 20 Gy im Bereich des Mediastinums und Behandlung mit Anthrazyklinen sollte nach fünf Jahren eine Echokardiographie und EKG durchgeführt werden. Nach 10 Jahren sollte auch eine Untersuchung auf KHK durchgeführt werden.

17.3.1 i	Früherkennung Herzerkrankung – ohne Bestrahlung, nach Anthrazyklintherapie
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Patienten ohne Bestrahlung, die jedoch mittels einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie behandelt wurden, sollte nach 10 Jahren eine Echokardiographie, ein EKG sowie eine Untersuchung auf KHK durchgeführt werden.
GRADE 	Aviles 2005
	Konsens
17.3.1 j	Früherkennung Herzerkrankung – unauffälliger Befund
EK	Bei unauffälligen Befunden soll die Untersuchung nach fünf Jahren wiederholt werden.
17.3.1 k	Früherkennung Herzerkrankung – auffälliger Befund
EK	Bei Patienten mit kardialen Symptomen oder Auffälligkeiten soll umgehend weitere geeignete Diagnostik erfolgen.
17.3.1 l	Früherkennung Herzerkrankung – Diagnostik KHK
EK	Zur Diagnostik einer KHK kann ein Belastungs-EKG eingesetzt werden.
17.3.1 m	Früherkennung Herzerkrankung – Diagnostik KHK
Empfehlungsgrad 0	Zur Diagnostik einer KHK kann die Bestimmung von Kalziumscores und eine CT-Angiographie durchgeführt werden.
GRADE 	Rademaker 2008, Küpeli 2010, Andersen 2010
	Konsens
17.3.1 n	Früherkennung Herzerkrankung – Diagnostik KHK
Empfehlungsgrad 0	Zur Diagnostik einer KHK kann eine Stressechokardiographie durchgeführt werden
GRADE 	Heidenreich 2007
	Starker Konsens

17.3.1 o	Früherkennung Herzerkrankung –Diagnostik Herzinsuffizienz
Empfehlungsgrad B	Zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz sollten in der Echokardiographie sowohl die systolische wie auch die diastolische Funktion bestimmt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	Constine 1997, Heidenreich 2005
	Starker Konsens
17.3.1 p	Therapie kardiale Erkrankung
EK	Bei vorliegender kardialer Erkrankung soll diese nach aktuellen Leitlinien behandelt werden.

Zu den Empfehlungen 17.3.1 a - 17.3.1 p

Kardiale Erkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen bei Langzeitüberlebenden eines Hodgkin Lymphoms. So konnte eine große Studie aus den Niederlanden an 1261 Patienten zeigen, dass das Risiko kardialer Mortalität über die Zeit weiter ansteigt und nach 10 Jahren bereits das Risiko der Hodgkin Lymphom-bedingten Mortalität überschreitet. In dieser Untersuchung wiesen kardiale Erkrankungen nach den sekundären Neoplasien das zweithöchste Mortalitätsrisiko im Langzeitverlauf auf (Aleman 2003). Ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardialer Folgeerscheinungen wie koronare Herzerkrankung (KHK), Myokardinfarkt, systolische und diastolische Herzinsuffizienz, Klappenfunktionsstörungen, Arrhythmien und Perikarderkrankungen konnte auch in weiteren Studien bestätigt werden (Aleman 2007; Swerdlow 2007; Ng 2002; Hull 2003; Adams 2004; Myrehaug 2008; Myrehaug 2010; Galper 2011; Aviles 2005; Heidenreich 2005; Andersson 2009).

Für das erhöhte Risiko sind sowohl eine mediastinale Bestrahlung wie auch die Behandlung mit Anthrazyklinen verantwortlich. Vor allem der Zusammenhang zwischen mediastinaler Bestrahlung und dem erhöhten Risiko für KHK und Myokardinfarkt wurde ausführlich untersucht (Aleman 2007; Swerdlow 2007; Hancock 1993; Mauch 1995; Lee 2000; Reinders 1999). In einer Untersuchung von Aleman et al. an 1474 Langzeitüberlebenden zeigte sich für einen Myokardinfarkt ein relatives Risiko (RR) von 3,6 bei einem Absoluten Exzess-Risiko (AER) von 25,6 pro 10.000 Personenjahre im Fall einer alleinigen Bestrahlung (Aleman 2007). Dabei stieg das Risiko nach 10 Jahren an und blieb auch noch 25 Jahre nach Behandlung erhöht (Aleman 2007). In weiteren Analysen konnte ein 2,2–7,6 fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung nachgewiesen werden (Swerdlow 2007; Hancock 1993; Mauch 1995; Lee 2000; Reinders 1999; Hancock, Tucker et al. 1993; Mauch, Kalish et al. 1995; Reinders, Heijmen et al. 1999; Lee, Aeppli et al. 2000; Swerdlow, Higgins et al. 2007). Dabei ist von einer Dosis-Wirkungsbeziehung auszugehen. In den meisten Studien an Erwachsenen Hodgkin Lymphom Patienten wurden erhöhte Risiken für Dosen > 35 Gy auf das Herz beschrieben (Aleman 2007; Swerdlow 2007; Hull 2003; Hancock 1993). Es bleibt aber zu beachten, dass geringere Dosen erst Mitte der 1990 Jahre Einzug in die Therapie des Hodgkin Lymphoms hielten und somit derzeit kaum Daten über aktuelle Therapiemodalitäten zur Verfügung stehen. Aus einer Studie an Langzeitüberlebenden, die als Kind oder junger Erwachsener an einem Hodgkin

Lymphom erkrankten, ist jedoch ersichtlich, dass eine Bestrahlung mit 15 – 34 Gy mit einer Hazard ratio von 2,4 für das Vorliegen eines Myokardinfarkts verbunden waren im Vergleich zu nicht bestrahlten Patienten ($p = 0.01$) (Mulrooney 2009). Kupeli et al. wiesen ein 6,8-fach erhöhtes Risiko für Patienten mit einer Bestrahlung von mehr als 20 Gy nach (Kupeli 2009).

Bezüglich des Einflusses von Anthrazyklinen auf das Risiko für einen Herzinfarkt ist die Datenlage nicht eindeutig. So konnten Swerdlow et al. ein standardisiertes Mortalitätsverhältnis für einen Myokardinfarkt von 7,8 bei einer alleinigen Behandlung mit ABVD nachweisen. Wurde sowohl eine Behandlung mit ABVD wie auch mit einer supradiaphragmalen Bestrahlung durchgeführt, lag das Mortalitätsverhältnis bei 12,1 (Swerdlow 2007). In der niederländischen Studie von Aleman et al. fand sich nur eine kleine Gruppe von Patienten, die mit alleiniger anthrazyklinhaltiger Chemotherapie behandelt wurde, daher sind die Aussagen für diese Gruppe nur eingeschränkt zu verwenden. Jedoch fand sich kein signifikanter Unterschied für das Herzinfarktrisiko wenn die Gruppe mit alleiniger Bestrahlung mit der Gruppe mit einer Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen und Bestrahlung verglichen wurde (3,9 versus 3,5) (Aleman 2007). Auch Myrehaug und Galper et al. konnten keine statistisch signifikant erhöhten Risiken für eine Kombinationstherapie nachweisen (Hull 2003, Myrehaug 2008; Galper 2011). Jedoch scheint sich die Kombinationstherapie negativ auf das Vorliegen von Pumpfunktionsstörungen auszuwirken. So fand sich in der niederländischen Studie in der Gruppe mit einer Kombinationsbehandlung das größte Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (Aleman 2007). Aber auch die alleinige Behandlung mit Anthrazyklinen führt zu einer Risikoerhöhung der Herzinsuffizienz, wie eine Studie von Aviles belegen konnte (Aviles 2005). Allerdings bleibt zu beachten, dass in dieser Studie nicht nur die Herzinsuffizienz sondern auch das Vorliegen eines Myokardinfarkts als klinisches kardiales Ereignis gewertet wurde und aktuelle Therapiemodalitäten wie BEACOPP eskaliert mit maximal 280 mg Doxorubicin/m² deutlich geringere Anthrazyklin-Dosen verwenden.

Für diese Therapien liegen noch keine prospektiven Daten vor, da das Risiko der kardialen Spätfolgen erst fünf bis zehn Jahre nach Therapie ansteigt (Swerdlow 2007; Hull 2003; Aviles 2005). Neben der Zeit spielen auch Alter und das Vorliegen weiterer kardialer Risikofaktoren eine Rolle in der Entwicklung kardialer Langzeitfolgen (Aleman 2007; Swerdlow 2007; Hull 2003; Myrehaug 2008; Kupeli 2009).

Angesichts dieser Daten besteht die Indikation zu einer gezielten kardialen Nachsorge, vor allem da bei jungen Patienten ein Risiko besteht, kardiale Beschwerden angesichts des Alters zu unterschätzen und die Prognose der KHK als Folge einer Hodgkin Behandlung dem der Normalbevölkerung entspricht (Kleikamp 1997). Ferner bieten Hodgkin Lymphom Patienten seltener typische Symptome und es konnte bei asymptomatischen Patienten in bis zu 3,1% der Fälle akut interventionsbedürftige Stenosen nachgewiesen werden (King 1996; Heidenreich 2007). Aktuell wurde in drei kleinen Studien der Einsatz des CTs zur Diagnostik der KHK untersucht. Dabei wurde in Dünnschichten die Bestimmung des Kalziumscores bzw. eine CT-Angiographie durchgeführt (Kupeli 2009; Rademaker 2008; Andersen 2010). In der größten Studie wurden 119 asymptomatische Langzeitüberlebende auf das Vorliegen koronarer Stenosen untersucht. In 19 Patienten konnten Auffälligkeiten nachgewiesen werden, die weiterer invasiver Koronarangiographie bedurften (Kupeli 2009). Der Nutzen dieser neuen Untersuchungsmethode ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht endgültig abzuschätzen, sie kann jedoch im individuellen Fall eingesetzt werden.

Ferner sollten Patienten mit einer mediastinalen Bestrahlung alle drei Jahre einem Lipidscreening unterzogen werden. Untersuchungen von Chen et al. konnten hier einen kosteneffektiven Überlebensvorteil für eine rechtzeitige Screening-basierte Therapieeinleitung nachweisen (Chen 2009).

Auch im Hinblick auf eine Klappenfunktionsstörung erscheint ein rechtzeitiges Screening sinnvoll. Wethal et al. untersuchten 116 Patienten 10 Jahre nach Therapie und konnten bei immerhin 31% eine moderate Klappeninsuffizienz feststellen. 51 Patienten dieser Kohorte wurden im Verlauf erneut reevaluiert bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22 Jahren. Hier konnte eine eindeutige Verschlechterung bereits bestehender Klappenschäden nachgewiesen werden sowie das Auftreten von neuen Stenosen. Insgesamt mussten 3 Patienten sogar mit einem Klappenersatz versorgt werden (Wethal 2009). Mittels der Echokardiographie steht hier ein wenig belastendes Untersuchungsinstrument zur Verfügung.

Leider gibt es derzeit noch keine Daten, die eine frühzeitige medikamentöse Behandlung einer Anthrazyklin-induzierten Herzinsuffizienz beurteilen, allerdings erscheint eine Verlaufskontrolle klinisch ratsam, um die Indikation zur Behandlung sorgfältig stellen zu können. Ferner sollte auch beachtet werden, dass für Frauen eine Schwangerschaft Einfluss auf eine bestehende Herzinsuffizienz haben kann. Dies gilt auch für entsprechende Herzklappenfehler.

Bei vorliegender kardialer Erkrankung soll diese nach aktuellen Leitlinien behandelt werden, insbesondere nach den Nationalen Versorgungsleitlinien (www.versorgungsleitlinien.de).

17.3.2. Schilddrüse

17.3.2 a	Früherkennung Schilddrüsenerkrankung
Empfehlungsgrad A	Die Routineanamnese im Rahmen der Nachsorge soll die Symptome einer Hypo- oder Hyperthyreose mit erfassen.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	Bethge 2000, Illes 2003, Hancock 1991
	Starker Konsens
17.3.2 b	Früherkennung Schilddrüsenerkrankung – Palpation
Empfehlungsgrad B	Es sollte eine Palpation der Schilddrüse im Rahmen der körperlichen Untersuchung durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	Bethge 2000
	Starker Konsens

17.3.2 c	Früherkennung Schilddrüsenerkrankung – nach Bestrahlung
Empfehlungsgrad A	Eine Bestimmung von TSH <i>soll</i> einmal jährlich durchgeführt werden, wenn eine Bestrahlung mit möglicher Beteiligung der Schilddrüse erfolgt ist.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	Bethge 2000, Illes 2003
	Starker Konsens
17.3.2 d	Früherkennung Schilddrüsenerkrankung – Laborwerte
Empfehlungsgrad A	Eine Bestimmung von TSH, fT3 und fT4 <i>soll</i> bei Symptomen einer Hypo- oder Hyperthyreose erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	Bethge 2000, Illes 2003, Hancock 1991
	Starker Konsens
17.3.2 e	Früherkennung Schilddrüsenerkrankung – Ausschluss maligne Erkrankung
Empfehlungsgrad B	Eine maligne Erkrankung <i>sollte</i> als Ursache der Schilddrüsenfunktionsstörung ausgeschlossen werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	Bethge 2000, Illes 2003, Hancock 1991, Swerdlow 2000, van Leuween 2000, Ng 2002b, Hodgson 2007b
	Starker Konsens
17.3.2 f	Früherkennung Schilddrüsenerkrankung
EK	Eine Therapie der vorliegenden Schilddrüsenfunktionsstörung <i>soll</i> nach aktuellen medizinischen Standards erfolgen.

Zu den Empfehlungen 17.3.2 a - 17.3.2 f

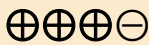
Die Hypothyreose zählt zu den häufigen Spätfolgen der Therapie des Hodgkin Lymphoms. Insbesondere die Strahlentherapie ist für das erhöhte Risiko einer Hypothyreose verantwortlich. In der aktuellen Literatur wird eine Inzidenz von bis zu 35% in Folge einer Bestrahlung des Halses und Nackens, der oberen Thoraxapertur sowie nach Mantelfeld- oder totalnodaler Bestrahlung beschrieben. Gegenstand der Diskussion ist weiterhin, ob eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie zu einer Erhöhung des Risikos beiträgt. In einer Studie von Hancock et al. aus dem Jahre 1991 in der insgesamt 1787 Patienten auf das Vorliegen von Schilddrüsenfunktionsstörungen untersucht wurden, ließ sich ein Anstieg des Risikos für eine latente und/oder manifeste Hypothyreose von 40% auf 49% feststellen (Hancock 1991). In zwei kleineren Studien aus dem Jahr 2000 und 2003 konnte jedoch

eine Risikoerhöhung im Falle einer kombinierten Therapie nicht nachgewiesen werden (Hancock 1991; Bethge 2000; Illes 2003). Jedoch zeigten alle drei Studien keine erhöhte Inzidenz der Hypothyreose im Falle einer alleinigen Chemotherapie (Hancock 1991; Bethge 2000).

Ein erhöhtes Risiko wird ebenfalls für die Entwicklung eines Morbus Basedow beschrieben, wobei hier der Mechanismus und die Risikofaktoren noch nicht abschließend geklärt werden konnten (Hancock 1991; Bethge 2000; Illes 2003).

Somit ist der Hypo- wie auch der Hyperthyreose besondere Aufmerksamkeit im Rahmen der Nachsorge zu widmen. Angesichts einer erhöhten Risikos für die Entwicklung von Schilddrüsenkarzinomen (Dores 2002; Ng 2002; Swerdlow 2000; Hodgson 2007; van Leeuwen 2000; Hancock 1991), sollte bei Patienten mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung bzw. Auffälligkeiten in Schilddrüsenpalpation auch eine maligne Genese der Beschwerden ausgeschlossen werden.

17.3.3. Pulmonale Toxizität

17.3.3 a	Früherkennung Lungenerkrankung – Fibrose
EK	Die Anamnese im Rahmen der Nachsorge <i>soll</i> Symptome der pulmonalen Fibrose mit erfassen.
17.3.3 b	Früherkennung Lungenerkrankung – Lungenfunktionsprüfung
Empfehlungsgrad B	Eine Lungenfunktionsprüfung mit Ermittlung der Diffusionskapazität <i>sollte</i> 12 Monate nach Therapieende bestimmt werden, wenn Bleomycin und/oder eine Bestrahlung des Mediastinums und/oder der Lunge Bestandteil der Behandlung waren.
GRADE 	Ng 2008, Villani 2002, Martin 2005
	Konsens
17.3.3 c	Früherkennung Lungenerkrankung – Lungenfunktionsprüfung
EK	Eine Lungenfunktionsprüfung mit Ermittlung der Diffusionskapazität <i>soll</i> bei Symptomen einer pulmonalen Beeinträchtigung bestimmt werden.
17.3.3 d	Früherkennung Lungenerkrankung – Röntgen Thorax
EK	Eine Röntgenuntersuchung des Thorax <i>soll</i> bei Symptomen einer pulmonalen Beeinträchtigung durchgeführt werden.

Zu den Empfehlungen 17.3.3 a - 17.3.3 d

Bleomycin kann sowohl unter Therapie wie auch nach Abschluss der Therapie zu schwerwiegenden Lungenschäden führen (Martin 2005; Ng 2008; Hirsch 1996; Sleijfer 2001). Hierzu gehören die Bronchiolitis obliterans, die eosinophilen Hypersensitivität

und die Entwicklung einer interstitiellen Pneumonitis. Im schlimmsten Falle können diese Erkrankungen bis zur pulmonalen Fibrose fortschreiten (Sleijfer 2001).

Auch eine Bestrahlung des Mediastinums kann vor allem in Kombination mit einer Bleomycinhaltigen Chemotherapie zur Strahlenpneumonitis und im Folgenden zur Entstehung einer pulmonalen Fibrose beitragen (Ng 2008; Hirsch 1996; Horning 1994).

Nach gegenwärtiger Datenlage ist mit einer Inzidenz von bis zu 20% pulmonaler Toxizität auszugehen. In einer 2008 von Ng veröffentlichten Kohortenstudie wurden insgesamt 52 Patienten auf das Vorliegen einer eingeschränkten Diffusionskapazität prospektiv untersucht. Bei 35% konnte eine persistierend verminderte Diffusionskapazität ein halbes Jahr nach der initialen Hodgkin Lymphom Therapie festgestellt werden. Ein Jahr nach Therapie waren es noch immer 25% (Ng 2008). Martin et al. analysierten 141 Patienten und konnten bei insgesamt 18% der Patienten eine Bleomycin-induzierte pulmonale Toxizität feststellen. Ferner zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, wenn Patienten mit nachgewiesener pulmonaler Toxizität mit Patienten ohne Beeinträchtigung der Lungenfunktion verglichen wurden (63% vs. 90%, $p = 0,001$). Dieser Unterschied wird durch insgesamt 6 Patienten erklärt, die aufgrund der Bleomycin-induzierten Schäden innerhalb von 9 Monaten nach Einleitung der Therapie verstarben (Martin 2005). Die Mortalitätsrate der Bleomycintoxizität lag in der gesamten Studienpopulation bei 4,2%.

In Untersuchungen von Villani et al an 39 Patienten mit einer kombinierten Strahlen- und Chemotherapie konnten ferner mittels Röntgen des Thorax in 51% ein parenchymatöser Lungenschaden dokumentiert werden, obgleich dieser nur in bei 6 Patient den Grad I überstieg (Villani 2002). Eine Röntgenuntersuchung des Thorax sollte 12 Monate nach Abschluss der Therapie durchgeführt werden, wenn eine mediastinale Bestrahlung Bestandteil der initialen Behandlung war (Villani 2003).

17.3.4. Gonodale Toxizität

17.3.4 a	Kinderwunsch
Empfehlungsgrad A	Patientinnen und Patienten sollen bezüglich ihres Kinderwunsches befragt werden und bei bestehendem Kinderwunsch durch einen Gynäkologen/Andrologen oder Reproduktionsmediziner beraten werden.
GRADE 	Franchi-Rezgui 2003, Haukvik 2006, de Bruin 2008
	Starker Konsens
17.3.4 b	Menstruationsstörungen
Empfehlungsgrad B	Patientinnen sollten über Störungen der Menstruation befragt werden und bei Auffälligkeiten einem Gynäkologen zur weiteren Diagnostik und Behandlung vorgestellt werden.
GRADE	Behringer 2005

⊕⊕⊕⊖	
	Starker Konsens
17.3.4 c	Vorzeitige Menopause
Empfehlungsgrad B	Patientinnen <i>sollten</i> über Symptome einer vorzeitigen Menopause befragt werden und bei Auffälligkeiten einem Gynäkologen oder Endokrinologen zur weiteren Diagnostik und Beratung vorgestellt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	Franchi-Rezgui 2003, Haukvik 2006, de Bruin 2008
	Starker Konsens
17.3.4 d	Testosteronmangel
Empfehlungsgrad B	Patienten <i>sollten</i> auf das Vorliegen von Symptomen eines Testosteronmangels befragt werden. Bei Auffälligkeiten sollte eine Hormonanalyse durchgeführt bzw. eine Vorstellung bei einem Endokrinologen oder Andrologen veranlasst werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	Kiserud 2009
	Starker Konsens

Zu den Empfehlungen 17.3.4 a - 17.3.4 d:

Siehe auch Kapitel 16.5 „

Verhütungsmaßnahmen während/nach der Therapie“ und Kapitel 16.6 „Fertilitätsprotektive Maßnahmen“.

Bei männlichen und weiblichen Patienten kann es durch Strahlen- und Chemotherapie zu einer Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit kommen. Bei Männern führen bereits Strahlendosen von $\geq 1,2$ Gy der Gonaden zu einer Reduktion der Spermatogenese (Howell 2001). Auch eine chemotherapeutische Behandlung kann bei Verwendung von Alkylanzien, insbesondere Procarbazin und Cyclophosphamid, dosisabhängig das Infertilitätsrisiko erhöhen (Howell 2001; Sieniawski 2008; Kiserud 2007). Dagegen erscheinen alkylanzienfreie Therapieregime wie ABVD nur mit einem gering erhöhten Infertilitätsrisiko verbunden zu sein (Kiserud 2007; Kulkarni 1997). Ferner kann es beim männlichen Geschlecht zu Beeinträchtigung der Produktion von Sexualhormonen kommen. So konnten Kiserud et al. bei insgesamt 66% der untersuchten Hodgkin Lymphom Patienten einen endogenen Hypogonadismus nachweisen (Kiserud 2009).

Bei Patientinnen hat neben der Therapieform auch das Alter einen entscheidenden Einfluss auf das Infertilitätsrisiko. Bei einer gonadalen Bestrahlung mit 2,5 bis 5 Gy kam es bei Frauen im Alter zwischen 15 und 40 Jahren in 30–40% zu einer dauerhaften Sterilität. Jedoch führte die gleiche Strahlendosis bei Frauen über 40 Jahren in 90% zu einer persistierenden Sterilität (Ash 1980). Im Falle einer chemotherapeutischen Behandlung, insbesondere bei Verwendung von Alkylanzien, steigt das Risiko bereits ab einem Alter von 30 Jahren an noch stärker als bei jüngeren Patientinnen an (Behringer 2005). Ferner kann die Behandlung eines Hodgkin Lymphoms zum vorzeitigen Einsetzen der Menopause und dauerhaften hormonellen Störung führen (Behringer 2005; Franchi-Rezgui 2003; De Bruin 2008; Hauvik 2006; Behringer 2010).

Somit sollte auch nach der Behandlung eines Hodgkin Lymphoms die Erholung der Gonadenfunktion erfragt und im Falle von Beschwerden durch weitere Diagnostik überprüft werden. Insbesondere bei Kinderwunsch sollte eine zügige Beratung durch einen in der Behandlung von Krebspatienten erfahrenen Gynäkologen, Andrologen oder Reproduktionsmediziner erfolgen.

17.3.5. Fatigue

17.3.5 a	Früherkennung Fatigue
EK	Patienten <i>sollen</i> im Rahmen der Nachsorge zum Vorliegen von Fatigue-Symptomen befragt werden.
17.3.5 b	Früherkennung Fatigue – Ausschluss körperliche Erkrankung
EK	Bei Symptomen von Fatigue <i>sollen</i> körperliche Erkrankungen als Ursache der Beschwerden ausgeschlossen werden.
17.3.5 c	Früherkennung Fatigue – Ausschluss psychische Erkrankung
EK	Bei Symptomen von Fatigue <i>sollen</i> psychiatrische Erkrankungen als Ursache der Beschwerden ausgeschlossen werden.

17.3.5 d	Früherkennung Fatigue – Fragebögen
EK	Zur genaueren Erfassung der Fatigue können geeignete Fragebögen eingesetzt werden.
17.3.5 e	Fatigue – Therapie
EK	Eine Behandlung von Fatigue sollte einem individualisierten, multidimensionalen Ansatz folgen, in dem sowohl psycho-onkologische und sportmedizinische Aspekte einfließen.
17.3.5 f	Fatigue – Therapie
EK	Bei Verdacht auf das Vorliegen von Fatigue, sollte der Patient an einen in der Diagnose und Behandlung von Fatigue erfahrenen Arzt oder Psychologen überwiesen werden.

Zu den Empfehlungen 17.3.5 a - 17.3.5 f

Bei Fatigue handelt es sich definitionsgemäß um ein andauerndes, subjektives Gefühl der physischen, emotionalen und/oder geistigen Ermüdung bzw. Erschöpfung, welches unverhältnismäßig ist zu vorangegangenen Aktivitäten und alltägliche Funktionen beeinträchtigt. Auf Basis von verfügbaren Querschnittstudien wird der Anteil von betroffenen Patienten auf ca. 40% geschätzt (Loge 1999; Fobair 1986; Roper 2009; Ruffer 2003). Auch neue prospektive Studien konnten zeigen, dass Fatigue selbst Jahre nach Abschluss der Therapie ein relevantes Problem für Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms darstellt (Ganz 2003; Heute 2009). Angesichts der klinischen Symptomatik sollten zunächst organische und psychiatrische Ursachen ausgeschlossen werden. Ferner können geeignete, validierte Fragebögen wie z.B. MFI-20, EROTC QLQ-C30, FAQ, FACT-F, PFS oder FSI zur weiteren Diagnostik eingesetzt werden. Eine Aufstellung der empfohlenen Messinstrumente wird derzeit von der Deutschen Fatigue Gesellschaft erarbeitet.

Bislang gibt es noch wenig Evidenz zur effektiven Behandlung von Fatigue. Derzeit findet sich vor allem für Sportinterventionen die beste Evidenz, aber auch ein psycho-onkologischer Ansatz sollte in die Behandlung einfließen (Mc Neely 2010). Besteht der Verdacht auf Fatigue, sollte der Patient an einen in der Behandlung von Fatigue erfahrenen Arzt oder Psychologen überwiesen werden.

Referenzen

- Akpek, G., R. F. Ambinder, et al. (2001). "Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma." *J Clin Oncol* 19(23): 4314-4321.
- Aleman, B. M., J. M. Raemaekers, et al. (2003). "Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma." *N Engl J Med* 348(24): 2396-2406.
- Aleman, B. M., J. M. Raemaekers, et al. (2007). "Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67(1): 19-30.

Alvarez, I., A. Sureda, et al. (2006). "Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol." *Biol Blood Marrow Transplant* 12(2): 172-183.

Anderlini, P., R. Saliba, et al. (2008). "Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience." *Haematologica* 93(2): 257-264.

Anderson, J. E., M. R. Litzow, et al. (1993). "Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21-year Seattle experience." *J Clin Oncol* 11(12): 2342-2350.

Bartlett, N. L., S. A. Rosenberg, et al. (1995). "Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report." *J Clin Oncol* 13(5): 1080-1088.

Bauer, K., N. Skoetz, et al. "Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma." *Cochrane Database Syst Rev*(8): CD007941.

Boll, B., H. Gorgen, et al. (2011). "Relapsed Hodgkin Lymphoma in Elderly Patients: A Comprehensive Analysis From the German Hodgkin Study Group (GHSG)." *ASH Annual Meeting Abstracts* 118(21): 92-.

Borchmann, P., H. Haverkamp, et al. "Eight Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Compared With Four Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Followed by Four Cycles of Baseline-Dose BEACOPP With or Without Radiotherapy in Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the HD12 Trial of the German Hodgkin Study Group." *J Clin Oncol*.

Brandwein, J. M., J. Callum, et al. (1990). "Evaluation of cytoreductive therapy prior to high dose treatment with autologous bone marrow transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease." *Bone Marrow Transplant* 5(2): 99-103.

Brincker, H. and S. M. Bentzen (1994). "A re-analysis of available dose-response and time-dose data in Hodgkin's disease." *Radiother Oncol* 30(3): 227-230.

Burroughs, L. M., P. V. O'Donnell, et al. (2008). "Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma." *Biol Blood Marrow Transplant* 14(11): 1279-1287.

Canellos, G. P., D. Niedzwiecki, et al. (2009). "Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma." *N Engl J Med* 361(24): 2390-2391.

Castagna, L., S. Bramanti, et al. (2009). "Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy." *Br J Haematol* 145(3): 369-372.

Chen, R., A. K. Gopal, et al. (2010). "Results of a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma." *ASH Annual Meeting Abstracts* 116(21): 283-.

Chera, B. S., C. Rodriguez, et al. (2009). "Dosimetric comparison of three different involved nodal irradiation techniques for stage II Hodgkin's lymphoma patients: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and three-dimensional proton radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(4): 1173-1180.

Cheson, B. D. (2004). "What is new in lymphoma?" *CA Cancer J Clin* 54(5): 260-272.

Corradini, P., A. Doderio, et al. (2007). "Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome." *Leukemia* 21(11): 2316-2323.

Crump, M., A. M. Smith, et al. (1993). "High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant." *J Clin Oncol* 11(4): 704-711.

Devetten, M. P., P. N. Hari, et al. (2009). "Unrelated donor reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma." *Biol Blood Marrow Transplant* 15(1): 109-117.

Devizzi, L., A. Santoro, et al. (1994). "Vinorelbine: an active drug for the management of patients with heavily pretreated Hodgkin's disease." *Ann Oncol* 5(9): 817-820.

Diehl, V., J. Franklin, et al. (2003). "Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease." *N Engl J Med* 348(24): 2386-2395.

Dittmann, H., M. Sokler, et al. (2001). "Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma." *Oncol Rep* 8(6): 1393-1399.

Dryver, E. T., H. Jernstrom, et al. (2003). "Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value." *Br J Cancer* 89(3): 482-486.

Eich, H. T., V. Diehl, et al. "Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial." *J Clin Oncol* 28(27): 4199-4206.

Engert, A., V. Ballova, et al. (2005). "Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group." *J Clin Oncol* 23(22): 5052-5060.

Engert, A., V. Diehl, et al. (2009). "Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study." *J Clin Oncol* 27(27): 4548-4554.

Engert, A., D. A. Eichenauer, et al. (2010). "Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* 21 Suppl 5: v168-171.

Engert, A., H. Haverkamp, et al. (2011). "Reduced Intensity of Chemotherapy and PET-guided Radiotherapy in patients with Advanced Stage Hodgkin lymphoma: an open-label, randomised phase 3 trial." submitted.

- Engert, A., H. Haverkamp, et al. (2011). "Reduced Intensity of Chemotherapy and PET-Guided Radiotherapy in Patients with Advanced Stage Hodgkin Lymphoma: The GHSG HD15 Final Results." *ASH Annual Meeting Abstracts* 118(21): 589-.
- Franklin, J. G., M. D. Paus, et al. (2005). "Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD003187.
- Gajewski, J. L., G. L. Phillips, et al. (1996). "Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease." *J Clin Oncol* 14(2): 572-578.
- Gesundheitswesen, I. f. Q. u. W. i. (2009). Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen. Abschlussbericht. I. f. Q. u. W. i. Gesundheitswesen. Cologne, Gemeinsamer Bundesausschuss.
- Girinsky, T., C. Pichenot, et al. (2006). "Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes?" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64(1): 218-226.
- Gobbi, P. G., A. Levis, et al. (2005). "ABVD versus modified stanford V versus MOPPEBVCA with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi." *J Clin Oncol* 23(36): 9198-9207.
- Goodman, K. A., S. Toner, et al. (2005). "Intensity-modulated radiotherapy for lymphoma involving the mediastinum." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62(1): 198-206.
- Gordon, L. I., F. Hong, et al. "A Randomized Phase III Trial of ABVD Vs. Stanford V +/- Radiation Therapy In Locally Extensive and Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: An Intergroup Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496)." *ASH Annual Meeting Abstracts* 116(21): 415-.
- Hancock, S. L., M. A. Tucker, et al. (1993). "Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease." *JAMA : the journal of the American Medical Association* 270(16): 1949-1955.
- Henry-Amar, M. and F. Joly (1996). "Late complications after Hodgkin's disease." *Ann Oncol* 7 Suppl 4: 115-126.
- Hoppe, B. S., S. Flampouri, et al. (2010). "Reduction of Cardiac, Breast, Lung, Esophagus and Total Body Integral Radiation Dose with Proton Therapy In Hodgkin Lymphoma Patients with Mediastinal Involvement." *Haematologica* 95(supplement 4): 44.
- Horning, S. J., R. T. Hoppe, et al. (2002). "Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial." *J Clin Oncol* 20(3): 630-637.
- Hoskin, P. J., L. Lowry, et al. (2009). "Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244." *J Clin Oncol* 27(32): 5390-5396.

Hutchings, M. and S. F. Barrington (2009). "PET/CT for therapy response assessment in lymphoma." *J Nucl Med* 50 Suppl 1: 21S-30S.

IQWiG - Institute for Quality + Efficiency in Health Care. (2010). "Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom." from http://www.iqwig.de/download/N05-03F_Abschlussbericht_Allogene_Stammzelltransplantation_beim_Hodgkin-Lymphom.pdf.

Jabbour, E., C. Hosing, et al. (2007). "Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma." *Cancer* 109(12): 2481-2489.

Jerusalem, G., Y. Beguin, et al. (2003). "Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease." *Ann Oncol* 14(1): 123-130.

Justing, A., H. Muller, et al. (2010). "Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma." *J Clin Oncol* 28(34): 5074-5080.

Justing, A., L. Nogova, et al. (2005). "Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group." *J Clin Oncol* 23(7): 1522-1529.

Justing, A., C. Rudolph, et al. (2002). "Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease." *Ann Oncol* 13(10): 1628-1635.

Kaldor, J. M., N. E. Day, et al. (1990). "Leukemia following Hodgkin's disease." *N Engl J Med* 322(1): 7-13.

Kobe, C., M. Dietlein, et al. (2008). "Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma." *Blood* 112(10): 3989-3994.

Lee, A. I., D. S. Zuckerman, et al. (2010). "Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis." *Cancer* 116(16): 3835-3842.

Lee, C. K., D. Aeppli, et al. (2000). "The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience." *International journal of radiation oncology, biology, physics* 48(1): 169-179.

Linch, D. C., D. Winfield, et al. (1993). "Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial." *Lancet* 341(8852): 1051-1054.

Little, R., R. E. Wittes, et al. (1998). "Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant." *J Clin Oncol* 16(2): 584-588.

Loeffler, M., O. Brosteanu, et al. (1998). "Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group." *J Clin Oncol* 16(3): 818-829.

Mauch, P. M., L. A. Kalish, et al. (1995). "Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease." *The cancer journal from Scientific American* 1(1): 33-42.

Milpied, N., A. K. Fielding, et al. (1996). "Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation." *J Clin Oncol* 14(4): 1291-1296.

Mocikova, H., P. Obrtlíkova, et al. (2010). "Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study." *Ann Oncol* 21(6): 1222-1227.

Mocikova, H., R. Pytlík, et al. (2011). "Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma." *Leuk Lymphoma* 52(9): 1668-1674.

Morschhauser, F., P. Brice, et al. (2008). "Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group." *J Clin Oncol* 26(36): 5980-5987.

Moskowitz, A. J., J. Yahalom, et al. (2010). "Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma." *Blood* 116(23): 4934-4937.

Palmer, J., T. Goggins, et al. (2011). "Early post transplant (F-18) 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography does not predict outcome for patients undergoing auto-SCT in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma." *Bone Marrow Transplant* 46(6): 847-851.

Peggs, K. S., A. Hunter, et al. (2005). "Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation." *Lancet* 365(9475): 1934-1941.

Petrasch, U., P. Samaras, et al. (2010). "Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up?" *Ann Oncol* 21(5): 1053-1057.

Puig, N., M. Pintilie, et al. (2011). "High-dose chemotherapy and ASCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma." *Bone Marrow Transplant*.

Radford, J. A., A. Eardley, et al. (1997). "Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records." *BMJ* 314(7077): 343.

Reece, D. E., M. J. Barnett, et al. (1995). "High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin (CBV +/- P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy." *Blood* 86(2): 451-456.

Reinders, J. G., B. J. Heijmen, et al. (1999). "Ischemic heart disease after mantlefield irradiation for Hodgkin's disease in long-term follow-up." *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 51(1): 35-42.

Robinson, S. P., A. Sureda, et al. (2009). "Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome." *Haematologica* 94(2): 230-238.

Ruffer, J. U., V. Ballova, et al. (2005). "BEACOPP and COPP/ABVD as salvage treatment after primary extended field radiation therapy of early stage Hodgkins disease - results of the German Hodgkin Study Group." *Leuk Lymphoma* 46(11): 1561-1567.

Santoro, A., H. Bredenfeld, et al. (2000). "Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study." *J Clin Oncol* 18(13): 2615-2619.

Santoro, A., M. Magagnoli, et al. (2007). "Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma." *Haematologica* 92(1): 35-41.

Schmitz, N., B. Pfistner, et al. (2002). "Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial." *Lancet* 359(9323): 2065-2071.

Schot, B. W., J. M. Zijlstra, et al. (2007). "Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma." *Blood* 109(2): 486-491.

Sieniawski, M., J. Franklin, et al. (2007). "Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma." *J Clin Oncol* 25(15): 2000-2005.

Smith, S. M., K. van Besien, et al. (2008). "Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant." *Biol Blood Marrow Transplant* 14(8): 904-912.

Stewart, A. K., J. M. Brandwein, et al. (1991). "Mini-beam as Salvage Chemotherapy for Refractory Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma." *Leuk Lymphoma* 5(2-3): 111-115.

Sucak, G. T., Z. N. Ozkurt, et al. (2011). "Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival." *Ann Hematol* 90(11): 1329-1336.

Sureda, A., S. Robinson, et al. (2008). "Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation." *J Clin Oncol* 26(3): 455-462.

Swerdlow, A. J., J. A. Barber, et al. (2000). "Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment." *J Clin Oncol* 18(3): 498-509.

Swerdlow, A. J., C. D. Higgins, et al. (2007). "Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study." *J Natl Cancer Inst* 99(3): 206-214.

Terasawa, T. and H. Nagai (2009). "Current clinical evidence on interim fluorine-18 fluorodeoxy glucose positron emission tomography for advanced-stage Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma to predict treatment outcomes." *Leuk Lymphoma* 50(11): 1750-1752.

Tucker, M. A., C. N. Coleman, et al. (1988). "Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease." *N Engl J Med* 318(2): 76-81.

van Leeuwen, F. E., W. J. Klokman, et al. (1994). "Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study." *J Clin Oncol* 12(2): 312-325.

Vijayakumar, S. and L. C. Myriantopoulos (1992). "An updated dose-response analysis in Hodgkin's disease." *Radiother Oncol* 24(1): 1-13.

Younes, A., N. L. Bartlett, et al. (2010). "Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas." *N Engl J Med* 363(19): 1812-1821.

Young, R. C., G. P. Canellos, et al. (1973). "Maintenance chemotherapy for advanced Hodgkin's disease in remission." *Lancet* 1(7816): 1339-1343.

Zinzani, P. L., V. Stefoni, et al. (2009). "Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma." *J Clin Oncol* 27(11): 1781-1787.

Zinzani, P. L., M. Tani, et al. (2007). "Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma." *Haematologica* 92(6): 771-777.

18. Qualitätsindikatoren

Die Indikatoren sind als vorläufig bewertete Vorschläge zu verstehen. Eine Einschätzung kann erst nach ihrer Pilotierung mit einer Datenerhebung erfolgen, die auch der Ermittlung zielführender Referenzbereiche dienen soll. Wie die Qualitätsindikatoren aus den Empfehlungen abgeleitet wurden, ist im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie beschrieben.

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	---

QI 1: Diagnostik und Stadieneinteilung: Die histologische Diagnostik

Z: Anzahl Patienten mit Biopsie mittels Feinnadelaspiration N: Alle Patienten mit histologischer Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms	9.2a Die histologische Diagnose soll an der Biopsie eines ganzen Lymphknotens oder eines anderen primär befallenen Organs gestellt werden.	Expertenkonsens
---	---	------------------------

QI 2: Diagnostik und Stadieneinteilung: Anforderungen an die Diagnostik

Z: Anzahl von Patienten, die die Diagnostik BSG, CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax und Knochenmarkbiopsie erhalten haben N: Alle Patienten mit gesicherter Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms	9.3b Die Diagnostik-Untersuchungen sollen Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax und Knochenmark-biopsie umfassen.	Expertenkonsens Ergänzende Anmerkung: Risikoadjustierung bei Patienten mit einer KM-Allergie sowie bei Patienten mit bereits erfolgter CT-Thorax ohne Mediastinalbefall
--	--	--

QI 3: Diagnostik und Stadieneinteilung: Stadieneinteilung

Z: Anzahl der Studienteilnehmer (RCT, CCT) N: Alle Patienten mit der Erstdiagnose Hodgkin Lymphom	9.4a Um eine Qualitätskontrolle der initialen Stadieneinteilung durch ein Referenzpanel zu gewährleisten, sollen Patienten in klinische Studien eingeschlossen werden.	Expertenkonsens
--	---	------------------------

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	---

QI 4: Therapie des frühen Stadiums: Kombinierte Strahlen-Chemotherapie, Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen, Ergänzende Strahlentherapie

Z: Anzahl von Patienten mit einer Chemotherapie (2 Zyklen ABVD) gefolgt von einer Strahlentherapie (20 Gy, involved-field) als Primärtherapie N: Alle Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium bei Erstdiagnose (Stadium IA o. B und II A o. B. nach Ann-Arbor ohne GHSG-Risikofaktoren) außer NLPHL Stadium IA	11.1a Die kombinierte Strahlen-Chemotherapie soll als Primärtherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium durchgeführt werden.	LoE 1a (11.1a, b; 11.4a) LoE 1b (11.2a,b; 11.4b) LoE 1b (11.4c) Literatur: Engert 2007, Specht 1998, Ferme 2007, Noordijk 2006 (11.1a); Specht 1998 (11.1b); Canellos 1992, Engert 2007, Engert 2010 (11.2a); Engert 2010 (11.2b); Noordijk 2005, Herbst 2011 (11.4a); Hoskin 2005, Engert 2003, Ferme 2007 (11.4b); Engert 2010, Ferme 2007 (11.4c)
	11.1b Es soll keine alleinige Strahlentherapie durchgeführt werden (Ausnahmen siehe Kapitel 14.4 Therapieempfehlungen bei NLPHL).	
	11.2a Die Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium soll mittels ABVD (Adriamycin=Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und DTIC=Dacarbacin) durchgeführt werden.	
	11.2b Die Therapie soll mittels zwei Zyklen ABVD durchgeführt werden.	
	11.4a Eine Strahlentherapie nach Abschluss der Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium soll durchgeführt werden.	
	11.4b Das Bestrahlungsfeld nach Abschluss der Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium soll einer involved-field (IF-) Strahlentherapie entsprechen.	
	11.4c Die Bestrahlung nach Abschluss der Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium soll mit einer Strahlendosis von 20 Gy durchgeführt werden.	

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	---

QI 5: Therapie des fortgeschrittenen Stadiums: Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen

Z: Anzahl von Patienten mit 6 Zyklen BEACOPP eskaliert N: Alle erwachsenen Patienten bis zu 60 Jahren im fortgeschrittenen Stadium bei Erstdiagnose (Stadium II B nach Ann Arbor, wenn die Risikofaktoren extranodaler Befall u./o. großer Mediastinaltumor vorliegen; oder Stadium III A o. B; oder Stadium IV A o. B)	13.1 Erwachsene Patienten bis zu 60 Jahren mit fortgeschrittenem HL sollen mit 6 Zyklen BEACOPP eskaliert behandelt werden.	LoE 1a Literatur: Bauer 2011, Franklin 2005, Diehl 2003
---	---	--

QI 6: Therapie des fortgeschrittenen Stadiums: PET nach Chemotherapieabschluss

Z: Anzahl von Patienten mit PET N: Alle Patienten im fortgeschrittenen Stadium bei Erstdiagnose (Stadium II B nach Ann Arbor, wenn extranodaler Befall u./o. großer Mediastinaltumor vorliegen; oder Stadium III A o. B; oder Stadium IV A o. B) nach Chemotherapie mit mindestens 6 Zyklen BEACOPP eskaliert und Tumorrestgewebe $\geq 2,5$ cm im Restaging	13.3b Nach Chemotherapie mit mindestens 6 Zyklen BEACOPP eskaliert soll die Entscheidung über eine konsolidierende Strahlentherapie von Resten $\geq 2,5$ cm Größe PET-basiert erfolgen.	LoE 1b Literatur: Kobe 2008, Hutchings 2009
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	---

QI 7: Therapie des fortgeschrittenen Stadiums: Rolle der Strahlentherapie

Z: Anzahl von Patienten mit lokaler Strahlentherapie (30 Gy)	13.4a Patienten mit einem PET + Resttumor $\geq 2,5$ cm nach Abschluss einer Chemotherapie sollen eine lokale Strahlentherapie erhalten.	LoE 1b (13.4a) LoE 3 (13.4b)
N: Alle Patienten im fortgeschrittenen Stadium bei Erstdiagnose (Stadium II B nach Ann Arbor, wenn extranodaler Befall u./o. großer Mediastinaltumor vorliegen; oder Stadium III A o. B; oder Stadium IV A o. B) mit einem PET positiven Resttumor $\geq 2,5$ cm nach Abschluss von 6 Zyklen BEACOPP eskaliert	13.4b Patienten in fortgeschrittenen Stadium, die eine vorausgegangene Polychemotherapie erhalten haben und bei denen eine Indikation für eine additive Strahlentherapie besteht, sollen mit einer Dosis von 30 Gy bestrahlt werden.	Literatur: Kobe 2008 (13.4a); Vijayakumar 1992, Brincker 1994 (13.4b)

QI 8: Therapie von Subgruppen: Therapieempfehlungen bei NLPHL

Z: Anzahl von Patienten mit ausschließlicher Strahlentherapie (30 Gy, involved-field)	14.4a Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren sollen ausschließlich strahlentherapeutisch behandelt werden.	Expertenkonsens
N: Alle Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA ohne GHSG Risikofaktoren bei Erstdiagnose	14.4b Bei Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren soll die involved-field Strahlentherapie (30 Gy) eingesetzt werden.	

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	---

QI 9: Rezidivtherapie: Therapie des Rezidivs

Z: Anzahl von Patienten mit autologer Stammzelltransplantation	15.2.1.1a Patienten bis 60 Jahre ohne schwere Begleiterkrankungen sollen bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.	LoE 1b Literatur: Schmitz 2002, Josting 2010
N: Alle Patienten bis 60 Jahre ohne schwere Begleiterkrankungen mit Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms		

QI 10: Verhalten während/ nach der Erkrankung: Supportivtherapie

Z: Anzahl von Patienten mit Einsatz von Wachstumsfaktoren (G-CSF)	16.4.2a Der prophylaktische Einsatz von Wachstumsfaktoren (G-CSF) erfolgt in Abhängigkeit von dem geplanten Chemotherapieschema:	LoE 1a Literatur: Bohlius 2008, Nangalia 2008, Boleti 2007, Minuk 2011, Engert 2009, Aapro 2011, Engert 2006, Engel 2000, Faber 2006, Vanstraelen 2006
N: Alle Patienten mit Hodgkin Lymphom, die mit 6 Zyklen BEACOPP eskaliert behandelt werden	1. ABVD: G-CSF sollte nicht routinemäßig eingesetzt werden. 2. BEACOPP eskaliert: G-CSF soll gegeben werden 3. Rezidivtherapie: Hochdosis-therapie und autologe Stammzelltransplantation: G-CSF soll gegeben werden.	

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	---

QI 11: Verhalten während/ nach der Erkrankung: Supportivtherapie

Z: Anzahl von Patienten mit Einsatz von Wachstumsfaktoren (G-CSF)	16.4.2a Der prophylaktische Einsatz von Wachstumsfaktoren (G-CSF) erfolgt in Abhängigkeit von dem geplanten Chemotherapieschema:	LoE 1a
N: Alle Patienten mit Rezidivtherapie: Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation	1. ABVD: G-CSF sollte nicht routinemäßig eingesetzt werden. 2. BEACOPP eskaliert: G-CSF soll gegeben werden 3. Rezidivtherapie: Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation: G-CSF soll gegeben werden.	Literatur: Bohlius 2008, Nangalia 2008, Boleti 2007, Minuk 2011, Engert 2009, Apro 2011, Engert 2006, Engel 2000, Faber 2006, Vanstraelen 2006

QI 12: Verhalten während/ nach der Erkrankung: Supportivtherapie

Z: Anzahl von Patienten mit Erhalt von bestrahlten Blutprodukten.	16.4.4 Patienten mit Hodgkin Lymphom sollen ausschließlich bestrahlte Blutprodukte erhalten.	Expertenkonsens
N: Alle Patienten mit Hodgkin Lymphom, die Blutprodukte erhalten haben		

Abkürzungen: N: Nenner; Z: Zähler, LoE = Level of Evidence