

KLINISCHE LEITLINIE

Hodgkin-Lymphom beim erwachsenen Patienten

Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Michaela Rancea, Andreas Engert, Bastian von Tresckow, Teresa Halbsguth, Karolin Behringer, Nicole Skoetz

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Das Hodgkin-Lymphom ist mit einer Inzidenz von 2 bis 3 pro 100 000 Einwohnern selten, jedoch eine der häufigsten malignen Erkrankungen junger Erwachsener. Optimierte Therapieverfahren führen sogar im fortgeschrittenen Stadium zur Heilung, dennoch werden diverse Fragestellungen in der Patientenversorgung kontrovers diskutiert. Ein Forschungsschwerpunkt ist die Vermeidung von Spätnebenwirkungen und Sekundärneoplasien.

Methoden: Systematische Literaturrecherchen wurden in medizinischen Datenbanken (Medline, Central) und Leitliniendatenbanken (GIN) durchgeführt. Zwei voneinander unabhängig tätige Mitarbeiter sichteten die Ergebnisse auf ihre Bedeutsamkeit und extrahierten potenziell relevante Metaanalysen, randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und Kohortenstudien in Evidenztabellen.

Ergebnisse: Mit Hilfe von 43 RCTs, 21 Metaanalysen und 119 Kohortenstudien wurden 32 Schlüsselfragen in 160 Empfehlungen beantwortet. Patienten im frühen Stadium sollen zwei Zyklen ABVD gefolgt von einer 20 Gy involved-field-Strahlentherapie (IF-RT) erhalten (5-Jahres-Gesamtüberleben: 94 %); Patienten im intermediären Stadium sollten mit zwei Zyklen BEACOPP-eskaliert gefolgt von zwei Zyklen ABVD und einer IF-RT mit 30 Gy therapiert werden (5-Jahres-Gesamtüberleben: 97,2 %). Im fortgeschrittenen Stadium sollen Patienten mit sechs Zyklen BEACOPP-eskaliert behandelt werden (5-Jahres-Gesamtüberleben: 95,3 %), und die Entscheidung über eine konsolidierende Strahlentherapie (30 Gy) soll PET-basiert erfolgen. In Abhängigkeit vom Therapieregime muss unter anderem mit Infektionen, Leukopenien, Anämie, Thrombopenie, Sekundärneoplasien und Fertilitätsstörungen gerechnet werden.

Schlussfolgerung: Lediglich in einigen Teilbereichen ist die Evidenz momentan noch gering. Dies betrifft den möglichen Zusatznutzen von PET, die Nachsorge und Verhaltensempfehlungen für die Patienten.

► Zitierweise

Rancea M, Engert A, von Tresckow B, Halbsguth T, Behringer K, Skoetz N: Clinical practice guideline: Hodgkin's lymphoma in adults—diagnosis, treatment and follow-up. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(11): 177–83. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0177

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems mit möglichem Befall weiterer Organe. In den Industrieländern liegt die jährliche Inzidenz bei zwei bis drei Fällen pro 100 000 Einwohner (1). Es bestimmen zwei Häufigkeitsgipfel das Erkrankungsalter der Patienten: der erste zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und der zweite nach dem 65. Lebensjahr. Heutzutage gilt das Hodgkin-Lymphom als eine heilbare Erkrankung, weil mit einer Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von über 90 % erzielt wird (2).

Weltweit ist bislang keine S3-Leitlinie publiziert worden, die evidenz- und konsensbasierte Handlungsempfehlungen für Diagnose, Therapie und Nachsorge des Hodgkin-Lymphoms gibt. Derzeit werden circa 50 % aller HL-Patienten in Deutschland in klinischen Studien behandelt. Brilliant et al. konnten zeigen, dass HL-Patienten, die innerhalb klinischer Studien therapiert werden, ein verbessertes progressionsfreies Überleben zu erwarten haben (Brilliant C, Terschueren C, Franklin J, et al.: Differences in survival rates for patients with Hodgkin lymphoma, who were treated inside versus outside therapy optimisation protocols in Germany. ASH annual Meeting Abstracts 2007; 110 [2321]). Ziel der hier dargestellten S3-Leitlinie ist die Standardisierung und Optimierung von Diagnostik und Therapie, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch im Rezidiv und in der Nachsorge ein qualitätsgesichertes Therapiekonzept für alle erwachsenen HL-Patienten zu gewährleisten.

Methodik Leitlinienkonzept- und entwicklung

Die federführende Fachgesellschaft der Leitlinie ist die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Die Projektkoordination und Evidenzaufbereitung übernahm die Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG). Von November 2010 bis März 2012 erarbeiteten die im *eKasten 1* aufgeführten Mandatsträger und Vertreter aus 19 Fachgesellschaften, der German Hodgkin Study Group (GHS) und der CHMG interdisziplinär diese S3-Leitlinie. Während des Kick-off-Treffens wurden zu den a priori festgelegten Themenkomplexen (Diagnostik/Staging, Therapie der Ersterkrankung)

Cochrane Haematological Malignancies Group, Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln: Dipl.-Ges.-Ök. Rancea, Dr. med. Skoetz

Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln: Prof. Dr. med. Engert, Dr. med. von Tresckow, Dr. med. Halbsguth, Dr. med. Behringer

GLOSSAR

- **Allogene Stammzelltransplantation**
Stammzelltransplantation von einem (verwandten oder nicht verwandten) Spender
- **Autologe Stammzelltransplantation**
Stammzelltransplantation durch Eigenspende
- **Dosisreduzierte Konditionierung**
Bei der dosisreduzierten/nichtmyeloablativen Konditionierungstherapie wird eine toxizitätsreduzierte Therapie (Chemotherapie, eventuell kombiniert mit Strahlentherapie) vor Stammzelltransplantation eingesetzt.
- **Eskaliert**
Intensivierte Therapieform der konventionellen Chemotherapie
(hier: BEACOPP-eskaliert: in der Dosis erhöhtes Schema im Vergleich zu BEACOPP-Basis)
- **GRADE-System**
Einteilung um standardisiert die Qualität des Evidenzkörpers zu beurteilen, das unter anderem die klinische Relevanz des Ergebnisparameters, das Ausmaß des Effektes und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem berücksichtigt
- **Involved-field radiotherapy**
Bestrahlung des befallenen Lymphknotenfeldes unter Aussparung angrenzender Regionen
- **Konsolidierende Strahlentherapie**
Eine ergänzende Strahlentherapie nach bereits erfolgter Chemotherapie
- **Kryokonservierung**
Das Aufbewahren von un-/befruchteten Zellen in flüssigem Stickstoff
- **Myeloablative Konditionierung**
Zerstörung der Blutstammzellen des Empfängers mit Chemotherapie und/oder Bestrahlung
(vor allogener Stammzelltransplantation)
- **PET-basierte Strategie zur Therapieänderung (PET, Positronenemissionstomographie)**
Ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin zur Entscheidung/Strategie zur Therapieänderung
- **Remission**
Therapieansprechen
- **Salvage-Therapie**
Erneute intensive Therapie mit kurativer Zielsetzung bei Patienten mit Tumorrezidiv

kung, Rezidivtherapie, Nachsorge) Schlüsselfragen formuliert. In der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net) wurde nach relevanten Leitlinien gesucht, um diese gegebenenfalls zu adaptieren. Da keine evidenzbasierten Leitlinien identifiziert werden konnten, erstellte eine Bibliothekarin eine komplexe und spezifische systematische Literaturrecherche (Suche von 1980 bis 1. 12. 2011) in Medline und Central. Zwei Methodiker der CHMG kategorisierten die Treffer und bereiteten die relevante Literatur nach klinischen und methodischen Kriterien der evidenzbasierten Medizin in Tabellen auf. Anschließend bewerteten sie die Qualität der Evidenz zu der jeweiligen Schlüsselfrage mit einem adaptierten „Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation“ Verfahren (*eTabelle 1*). Auf Grundlage dieser Tabellen formulierten die Arbeitsgruppen Textentwürfe und Empfehlungen, die während der Konsensuskonferenz in einem nominalen Gruppenprozess von den Mandatsträgern aller Fachgesellschaften im Konsens verabschiedet wurden.

Gemäß einem standardisierten, methodischen Prozess leiteten Stakeholder der Qualitätssicherung und Repräsentanten der Leitliniengruppe von den starken Empfehlungen 12 Qualitätsindikatoren ab. Diese werden über nationale Krebsregister erfasst, so dass die krankheitsspezifische und leitliniengerechte Versorgung erwachsener HL-Patienten evaluiert werden kann.

Ergebnisse

Die systematische Literaturrecherche führte zu 13 071 potenziell relevanten Referenzen, aus denen 43 randomisierte kontrollierte Studien, 21 systematische Reviews mit Metaanalysen und 119 Kohortenstudien zur Beantwortung der 32 Schlüsselfragen in 160 Empfehlungen identifiziert wurden (*Grafik*).

Die Langfassung, die Kurzfassung und der Leitlinienreport sind unter www.awmf.org und <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> nachzulesen. Die Publikation der Patientenleitlinie ist für den Sommer 2013 avisiert.

Diagnostik/Stadieneinteilung

Im Rahmen der Diagnostik sollen durch Biopsie und histologische Untersuchung ungeklärte Lymphknotenschwellungen abgeklärt werden, die länger als vier Wochen persistieren oder eine eindeutige Progression zeigen (Expertenkonsens). Die Stadieneinteilung soll auf Grundlage der Ann-Arbor-Klassifikation (*Kasten*) unter Berücksichtigung von genau definierten Risikofaktoren erfolgen (Expertenkonsens). Kann ein Befund der Lymphknoten zu einer Änderung der Therapieentscheidung führen, sollte eine histologische Untersuchung PET-positiver Lymphknoten angestrebt werden (Expertenkonsens). Zur Überprüfung der primären histologischen Diagnose sollte eine Beurteilung durch einen Referenzpathologen angestrebt werden (Expertenkonsens).

Teilnahme an klinischen Studien

Es wurde gezeigt, dass HL-Patienten, die in Therapieoptimierungsstudien therapiert werden, ein verlängertes progressionsfreies Überleben zu erwarten haben als vergleichbare Patienten, die nicht an klinischen Studien teilnehmen (Brilliant C, Terschueren C, Franklin J, et al.: Differences in survival rates for patients with Hodgkin lymphoma, who were treated inside versus outside therapy optimisation protocols in Germany. ASH annual Meeting Abstracts 2007; 110 [2321]). Weiterhin führen klinische Studien zu kontinuierlicher Qualitätsverbesserung und zum Therapiefortschritt. Daher besteht starker Konsens darüber, dass Patienten innerhalb klinischer Studien behandelt werden sollten, sofern keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme verhindern (Expertenkonsens).

Therapie des frühen Stadiums

Patienten mit einem HL im frühen Stadium sollen eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie erhalten (Empfehlungsgrad: A), wodurch eine hohe primäre Tumorkontrolle bei niedriger therapiebedingter Toxizität erreicht werden kann (3–5). Die Kombinationstherapie soll aus zwei Zyklen ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und DTIC = Dacarbacin) (Empfehlungsgrad: A) gefolgt von einer involved-field-(IF-)Strahlentherapie mit einer Strahlendosis von 20 Gy bestehen (5-Jahres-Gesamtüberleben: 94 %) (Empfehlungsgrad: A) (3, 4, 6). Mit diesem Chemotherapieregime traten 14,9 % Leukopenien und 1,7 % Infektionen (World-Health-Organization-[WHO-]Grad III/IV) auf (3). Die Endauswertung der HD10-Studie zeigte eine Nichtunterlegenheit mit 20-Gy-Bestrahlung im Vergleich zur bis dahin üblichen 30-Gy-Bestrahlung bei einer statistisch signifikant niedrigeren Toxizitätsrate (2,8 % WHO-Grad III/IV Akuttoxizität) (3).

Therapie des intermediären Stadiums

Patienten im intermediären Stadium sollen eine Kombination aus Chemotherapie gefolgt von einer 30-Gy-IF-Strahlentherapie erhalten (Empfehlungs-

grad: Kombinationstherapie: A; Empfehlungsgrad: 30 Gy: B) (7, 8). Auf Grundlage der Endauswertung der HD14-Studie, in der eine statistisch signifikante Überlegenheit von zwei Zyklen BEACOPP-eskaliert (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison) gefolgt von zwei Zyklen ABVD gegenüber vier Zyklen ABVD (5-Jahres-Gesamtüberleben: 97,2 % versus 96,8 %) mit vergleichbarer Toxizität (WHO-Grad-III/IV: Thrombopenie 21,9 %, Leukopenie: 79 %, Infektionen: 7,3 %, Nervensystem: 3,2 %) gezeigt wurde, sollten Patienten in intermediären Stadien bis zu einem Alter von 60 Jahren mit zwei Zyklen BEACOPP-eskaliert und zwei Zyklen ABVD therapiert werden (Empfehlungsgrad: B) (7).

Therapie des fortgeschrittenen Stadiums

Patienten bis zum Alter von 60 Jahren mit fortgeschrittenem HL sollen mit sechs Zyklen BEACOPP-eskaliert behandelt werden (Empfehlungsgrad: A) (9, 10). Die folgenden Akuttoxizitäten WHO-Grad-IV traten durch sechs Zyklen BEACOPP-eskaliert auf: Anämie 11,4 %, Thrombopenie 32,8 %, Leukopenie 79 %, Nervensystem 0,4 % (9, 10). Nach Abschluss der Chemotherapie soll die Entscheidung zu einer konsolidierenden Strahlentherapie von Resten mit $\geq 2,5$ cm Größe PET-basiert erfolgen (Empfehlungsgrad: A) (2, 11). Ein positiver Befund soll mit einer Dosis von 30 Gy bestrahlt werden (Empfehlungsgrad: A) (12). Mit dieser Strategie ist ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 95,3 % erreicht worden, bei keinem der zusätzlich bestrahlten Patienten trat eine strahlungsbedingte WHO-Grad-IV-Toxizität auf.

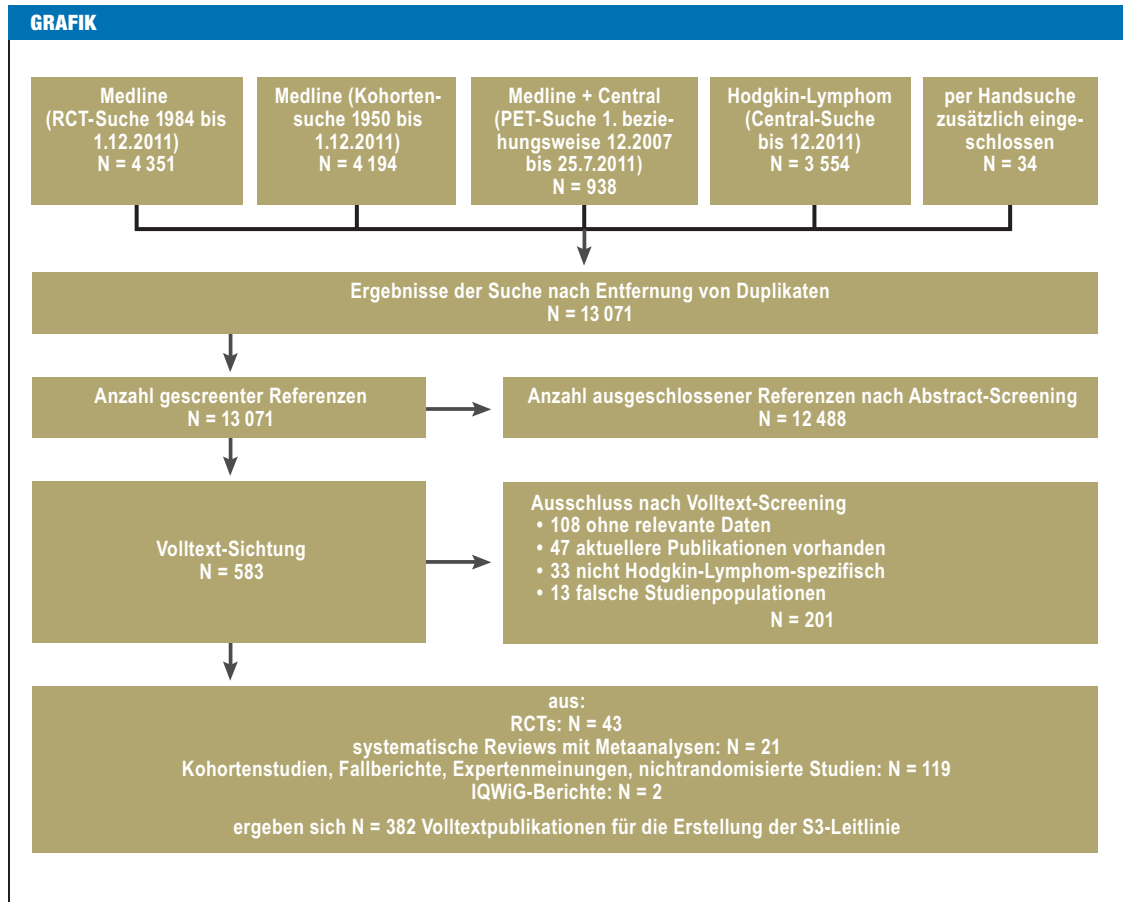
Rolle der PET zur Therapieentscheidung

Der Verzicht auf eine Strahlentherapie PET-negativer Gewebereste nach Abschluss der Chemotherapie ist bislang für das fortgeschrittene Stadium etabliert (2). Hingegen liegen für frühe und intermediäre Stadien noch keine Ergebnisse aus den laufenden, randomisiert kontrollierten Studien vor. Zwischen den Chemotherapiezyklen kann bei Patienten in fortgeschrittenem Stadium das individuelle Ansprechen auf die Therapie mit Hilfe von PET frühzeitig erfasst werden (Empfehlungsgrad: 0) (13, 14). Es kann aber spezielle Gründe des behandelnden Arztes geben, eine Interim-PET-Untersuchung auch außerhalb von Studien als Hilfestellung für weitere Therapieentscheidungen einzusetzen, beispielsweise bei Besonderheiten im Krankheitsverlauf, beim individuellen Patienten oder der Toxizität.

Therapie von Subgruppen

Bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, sollte BEACOPP aufgrund hoher Akuttoxizität keinesfalls eingesetzt werden (Expertenkonsens) (15). Daher sollten Patienten, die älter als 60 Jahre, im intermediären Stadium vier Zyklen ABVD gefolgt von einer 30-Gy-IF-Strahlentherapie erhalten (Expertenkonsens). Patienten die älter als 60 Jahre sind und ein

Flussdiagramm der Literatursuche,
IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT, randomisierte kontrollierte Studien



Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium haben, können sechs bis acht Zyklen einer Polychemotherapie (wie ABVD oder PVAG [Prednison, Vinblastin, Adriamycin, Gemcitabin]) gefolgt von einer lokalisierten Strahlentherapie mit 30 Gy auf größere Lymphomreste (> 1,5 cm) erhalten (Expertenkonsens).

Das nodulär Lymphozyten-prädominante-Hodgkin-Lymphom (NLPHL) macht etwa 5 % aller Hodgkin-Lymphome aus. Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA ohne klinische Risikofaktoren sollen ausschließlich mit einer 30-Gy-IF-Strahlentherapie ohne Chemotherapie behandelt werden (Gesamtüberleben nach medianen 17 Monaten: 100 %) (Expertenkonsens) (16). Patienten mit einem NLPHL in allen anderen Stadien sollen entsprechend dem jeweiligen Stadium des klassischen HL behandelt werden (Expertenkonsens).

Rezidivtherapie

Nach der Erstbehandlung kommt es bei 15 % bis 20 % der Patienten zu einem primären Progress oder Rezidiv (17). Für diese Patientengruppe gelten die folgenden Therapieempfehlungen: Patienten bis zum Alter von 60 Jahren mit rezidiviertem HL sollen eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stamm-

zelltransplantation erhalten (3-Jahres freedom-from-treatment-failure: 55 % mit Stammzelltransplantation versus 34 % ohne Stammzelltransplantation, P = 0,019) (Empfehlungsgrad: A) (18). Zurzeit existiert kein internationaler Salvage-Therapie-Standard, es werden aber aufgrund einer effektiven Ansprechrquote von 89 % sowie einer relativ niedrigen Nebenwirkungsrate von 48 % WHO-Grad-III- bis -IV-Toxizitäten, zwei Zyklen zeitintensiviertes DHAP (Dexamethason, hochdosiertes Cytosin-Arabinosid [Ara-C], Cisplatin) empfohlen (Empfehlungsgrad: B) (19).

Patienten sollen vor einer Transplantation eine Konditionierung mit BEAM (BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) erhalten (Empfehlungsgrad: A) (18, 20). Hochrisikopatienten, insbesondere solche, die nach Reinduktionstherapie keine komplette Remission erreicht haben, 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 (Empfehlungsgrad: 0) (21). Diese Strategie basiert auf der Auswertung einer nichtrandomisierten Studie.

Die myeloablative allogene Stammzelltransplantation zeigte eine hohe behandlungsassoziierte Mortalität bei unbefriedigender Krankheitskontrolle. Daher sollen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL nicht mit einer myeloablativen Konditionierung allogenen transplantiert werden (Empfehlungsgrad: A) (22). Bei Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation und gutem Allgemeinzustand können ausgewählte Patienten eine dosisreduzierte (nichtmyeloablative) Konditionierung gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation erhalten (Empfehlungsgrad: 0) (13). Alternativ kann bei spätem Rezidiv nach autologer Transplantation eine zweite autologe Transplantation erfolgen (Expertenkonsens) (23). Patienten, bei denen keine Transplantation durchgeführt werden kann, sollen mit einer palliativen Antikörpertherapie mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden. Dies gilt insbesondere für mehrfach rezidierte Patienten (Empfehlungsgrad: A) (24). Für diese Patientengruppe empfiehlt sich ganz besonders der Einschluss in klinische Studien.

Es gibt keine prospektiv erhobenen Daten zum Einsatz des PET vor autologer Transplantation; die vorhandenen publizierten Daten sind insgesamt widersprüchlich. Ein positives PET vor der geplanten autologen Transplantation sollte weder zu einem Abbruch der Transplantationsstrategie führen, noch Grundlage für eine Verlängerung der Salvage-Therapie mit sequenzieller Hochdosistherapie oder Wechsel auf eine allogene Transplantation sein (Empfehlungsgrad: B) (25). Auch zur Bedeutung des PET nach Transplantation gibt es keine prospektiv erhobenen Daten, jedoch kann bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem HL zur Abklärung des Remissionsstatus nach der autologen Transplantation eine PET durchgeführt werden (Empfehlungsgrad: 0) (26). Die derzeitige Datenlage lässt eine abschließende Beurteilung der Rolle des PET im Rezidiv nicht zu, es besteht hier ein dringender Forschungsbedarf.

Verhalten während und nach der Erkrankung

Es besteht starker Konsens darüber, mit Patienten ergänzende und alternative Heilmethoden im Sinne einer patientenorientierten Aufklärung zu besprechen (Expertenkonsens). Mistelpräparate sollen aufgrund ihrer immunmodulatorischen Wirkung und der damit verbundenen unzureichenden Abschätzbarkeit der Risiken nicht eingenommen werden (Expertenkonsens). Aufgrund des erhöhten Risikos für sekundäre Tumore, insbesondere Bronchialkarzinome, soll dem Patienten empfohlen werden, nicht zu rauchen (Expertenkonsens). Die Überlegenheit von Bewegung bei Lymphom-Patienten im Hinblick auf die körperlichen Funktionen, die allgemeine Lebensqualität und Fitness konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden. Daher wird empfohlen, dass sich Patienten während und nach der Behandlung wenn möglich sportlich betätigen sollten (Empfehlungsgrad: B) (27).

KASTEN

Stadieneinteilung anhand der Ann-Abor-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**
nichtlokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem 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

Das Hodgkin-Lymphom betrifft überwiegend junge Patienten mit häufig noch nicht abgeschlossener Familienplanung. Für diese Patienten spielt das Risiko der therapiebedingten Infertilität eine bedeutende Rolle. Bei weiblichen Patienten sollen die fertilitätserhaltenden Maßnahmen unter anderem stadienadaptiert erfolgen, da die therapiebedingte Gonadotoxizität von der applizierten Dosis abhängig ist (Empfehlungsgrad: A). Die Gabe von GnRH-Analoga, die Kryokonservierung von befruchteten oder unbefruchteten Eizellen und das Einfrieren von ovarialem Gewebe können als Maßnahmen zur Protektion der Fertilität angeboten werden (Empfehlungsgrad: 0) (28, 29). Männliche Patienten sollen unabhängig vom Stadium über eine Kryokonservierung von Spermia vor Beginn der Therapie aufgeklärt werden. Können über das Ejakulat keine Spermien gewonnen werden, soll die Möglichkeit der Spermienextraktion aus dem Hodengewebe genutzt werden (Empfehlungsgrad: A) (30).

Die eingesetzten Substanzen zur Behandlung des HL können schädliche Einflüsse auf die Entwicklung eines ungeborenen Kindes haben, daher sollen Frauen im gebärfähigem Alter durch effektive Verhütungsmethoden (doppelte Verhütung mit beispielsweise Östrogen- und gestagenhaltigem Verhütungs-

mittel: „Pille“ und Kondom) eine Schwangerschaft während der Therapie verhindern. Männer sollten sicher die Zeugung eines Kindes verhüten (Expertenkonsens).

Nachsorge

Eine engmaschige Kontrolle zur Früherkennung eines Rezidivs ist insbesondere in den ersten fünf Jahren nach Therapieabschluss erforderlich, weil 90 % aller Rezidive innerhalb dieses Zeitraums auftreten. Für Patienten mit einer partiellen Remission sollte eine erneute Computertomographie(CT)-Bildgebung der anfänglich befallenen Regionen drei Monate nach dem Abschluss-Staging durchgeführt werden (Expertenkonsens). Bei asymptomatischen Patienten in kompletter Remission ohne klinischen Hinweis auf das Vorliegen eines Rezidivs sollte keine Routine-CT erfolgen (Empfehlungsgrad: B) (31). Wird ein Rezidiv durch die Anamnese oder Bildgebung vermutet, sollte die Diagnostik analog der Diagnostik bei der Erstdiagnose angestrebt werden (Expertenkonsens). Da sowohl die eingesetzte Chemotherapie als auch die Strahlentherapie langfristige Organschäden verursachen können, sollten bei der Nachsorge auch potenzielle Organtoxizitäten eruiert werden. Symptome einer Herzerkrankung (Empfehlungsgrad: A), einer Hypo- oder Hyperthyreose (Empfehlungsgrad: A), sowie einer Lungenerkrankung (Empfehlungsgrad: B) sollten routinemäßig erfasst werden. In Studien konnte ein bis zu 7,6-fach erhöhtes Herzinfarktisiko gefunden werden. Störungen der Schilddrüsenfunktion sind ebenfalls häufig und können je nach Studie, Behandlungsart und verwendetem Test in bis zu 80 % der Patienten nachgewiesen werden. Auch Lungenerkrankungen konnten bei bis zu 25 % der Patienten detektiert werden (32). Sekundärneoplasien stellen für Langzeitüberlebende eines HL ein relevantes Morbiditätsrisiko dar. Insbesondere für Frauen, die vor dem 30. Lebensjahr mittels Bestrahlung behandelt wurden, ist eine deutliche Erhöhung des Mammakarzinomrisikos beschrieben, welche das Risiko einer 50-jährigen Frau der Normalbevölkerung übersteigt (33). Angesichts der Latenz bis zur Entstehung sollte ein Screening ab acht Jahre nach Primärtherapie regelmäßig erfolgen (Expertenkonsens). Zu beachten ist, dass Langzeituntersuchungen zu den Folgen der aktuellen Therapieregimen noch nicht zur Verfügung stehen.

Schlussfolgerung

Die vorliegende S3-Leitlinie stellt erstmalig evidenz- und konsensbasierte Handlungsempfehlungen für die Diagnose, Therapie und Nachsorge des Hodgkin-Lymphoms bei erwachsenen Patienten zusammen.

Die publizierte Leitlinie soll gewährleisten, dass alle Patienten zeitgemäß nach den aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnissen diagnostiziert und therapiert werden, insbesondere auch diejenigen Patienten, die nicht an klinischen Studien teilnehmen. Mit Hilfe der vorliegenden, für jedermann frei zu-

gänglichen, Therapieempfehlungen können somit alle Patienten eine individuell adaptierte und optimierte Versorgung erhalten.

Eine Limitation der Leitlinie ist, dass nicht für alle Themenbereiche qualitativ hochwertige randomisierte kontrollierte Studien und Metaanalysen identifiziert werden konnten. Insbesondere zu aktuell kritischen Fragen, wie zum Beispiel dem Zusatznutzen von PET, Verhaltensempfehlungen für den Patienten während und nach der Therapie und Fragen zur Nachsorge des Patienten wurden Empfehlungen auf Grundlage von nichtrandomisierten Studien und Expertenmeinungen generiert. Diese aktuellen Aspekte werden in dem geplanten Update der Leitlinie in zwei Jahren erneut analysiert, in der Hoffnung, dass bis dahin auch zu diesen Themenkomplexen mehr hochwertige Evidenz zur Verfügung steht.

Interessenkonflikt

Prof. Engert ist Mitglied im Advisory Board bei Millenium, Takeda und Seattle Genetics. Er erhielt Forschungsunterstützung von Millenium, Takeda Roche und Amgen. Er erhielt Honorare für Gutachter Tätigkeiten zum Thema, sowie Erstattung von Teilnahmegebühren für Kongresse, Reise- und Übernachtungskosten und Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen von Takeda und Millenium. Des Weiteren erhielt er Honorare für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von Millenium und Takeda und Gelder für ein von ihm initiiertes Forschungsvorhaben von Millenium und Novartis.

Dr. von Tresckow erhielt Honorare für Beratertätigkeiten von Novartis Pharma GmbH. Erstattung von Teilnahmegebühren für Kongresse, Reise- und Übernachtungskosten sowie Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen erhielt er von Takeda Pharma.

Dipl.-Ges.-Ök. Rancea, Dr. Halbsguth, Dr. Behringer und Dr. Skoetz erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 16. 10. 2012, revidierte Fassung angenommen: 19. 12. 2012

LITERATUR

- Diehl V, Thomas RK, Re D: Part II: Hodgkin's lymphoma—diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 2004; 5: 19–26.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al.: Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomized, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1791–9.
- Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al.: Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640–52.
- Engert A, Franklin J, Eich HT, 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: 3495–502.
- Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, 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: 3128–35.
- Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al.: Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1916–27.
- von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al.: Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 907–13.

8. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, 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: 4199–206.
9. 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(8): CD007941.
10. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al.: Reduced intensity of chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1791–9.
11. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, 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: 3989–94.
12. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, 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* 2011; 29: 4234–42.
13. IQWiG: Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei malignen Lymphomen: Institute for Quality + Efficiency in Health Care; 2009.
14. 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: 1750–2.
15. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, et al.: Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5052–60.
16. Nogová L, Reineke T, Eich HT, 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: 1683–7.
17. von Tresckow B, Engert A: The role of autologous transplantation in Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2011; 6: 172–9.
18. Schmitz N, Pfistner B, Sextro 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: 2065–71.
19. Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al.: Time-intensified dexame-thasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13: 1628–35.
20. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, 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: 1051–4.
21. Morschhauser F, Brice P, Ferme C, 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: 5980–7.
22. Akpek G, Ambinder RF, Piantadosi S, et al.: Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4314–21.
23. Smith SM, van Besien K, Carreras J, et al.: Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 904–12.
24. Ruffer JU, Ballova V, Glossmann J, 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: 1561–7.
25. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al.: Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010; 116: 4934–7.
26. Palmer J, Goggins T, Broadwater G, 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: 847–51.
27. Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, 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: 4605–12.
28. Muller A, Keller K, Wacker J, et al.: Retransplantation of cryo-preserved ovarian tissue: the first live birth in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(1–2): 8–13.
29. von Wolff M, Dian D: Fertility preservation in women with malignant tumors and gonadotoxic treatments. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(12): 220–6.
30. Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, et al.: Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1607–11.
31. Dryver ET, Jernstrom H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR: Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *Br J Cancer* 2003; 89: 482–6.
32. Ng AK, Li S, Neuberger D, et al.: A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 2008; 19: 1754–8.
33. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, et al.: Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007; 110: 2576–86.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Nicole Skoetz
 Cochrane Haematological Malignancies Group
 Klinik I für Innere Medizin
 Uniklinik Köln
 Kerpener Straße 62
 50924 Köln
 nicole.skoetz@uk-koeln.de

Zitierweise

Rancea M, Engert A, von Tresckow B, Halbsguth T, Behringer K, Skoetz N: Clinical practice guideline: Hodgkin's lymphoma in adults—diagnosis, treatment and follow-up. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(11): 177–83. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0177



eSupplement:
www.aerzteblatt.de/13m0177

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Hodgkin-Lymphom beim erwachsenen Patienten

Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Michaela Rancea, Andreas Engert, Bastian von Tresckow,
Teresa Halbsguth, Karolin Behringer, Nicole Skoetz

eKASTEN

Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Experten

● Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (federführend) (1)
- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (2)
- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (3)
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (4)
- Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (5)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V (6)
- Cochrane Haematological Malignancies Group (7)
- Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (8)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (9)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (10)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (11)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (12)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (13)
- Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (14)
- Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (15**)
- Deutsche Krebshilfe e.V. (16)
- Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe (17)
- Deutsche Röntgengesellschaft (18)
- Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (19)
- Kompetenznetz Maligne Lymphome (20)
- Leitlinienprogramm Onkologie (21)

● Beteiligte Experten

- Prof. Dr. med. Gerald Antoch, Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (18*)
- PD Dr. med. Ana Barreiros, (8*), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
- Dr. med. Karolin Behringer, (14), Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Dr. med. Boris Böll, (14), Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Prof. Dr. med. Peter Borchmann (1*, 14), Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Prof. Dr. med. Andreas Buck, (10*), Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
- Prof. Dr. med. Markus Dietlein, Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
- Prof. Dr. med. Hans-Theodor Eich, (12*), Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie & Radioonkologie
- Dr. med. Dennis A. Eichenauer, (14), Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Prof. Dr. med. Andreas Engert, (1*, 7, 14), Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Dr. Markus Follmann MPH MSc, (15, 21), Leitlinienprogramm Onkologie
- Michael Fuchs, (14), Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Prof. Dr. med. Christian Goerg, (13), Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
- Dr. med. Teresa Halbsguth, (14), Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Prof. Dr. Dr. h. c. Martin-Leo Hansmann, (11*), Universitätsklinikum Frankfurt, Senckenbergisches Institut für Pathologie
- PD Dr. med. Marcus Hentrich, Städtisches Klinikum München, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
- Prof. Dr. med. Michael Herold, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (1)
- Dr. med. Michael Hocke, Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (8)
- Dr. med. Ulrike Holtkamp, (17*), Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe
- Prof. Dr. med. Jens Huober, (4*), Kantonsspital St. Gallen
- Dr. rer. medic. Patrick Jahn, (19*), Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg, Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft
- Dr. med. Beate Klimm, (14), Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- PD Dr. med. Carsten Kobe, Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
- Prof. Dr. Ina Kopp, (21, 6), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
- Dr. med. Jan Kriz, Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie Universität Münster
- Prof. Dr. med. Reinhard Kubale, (13*), Gemeinschaftspraxis für Radiologie und Nuklearmedizin
- Dr. Horst Müller, (14), Uniklinik Köln, German Hodgkin Study Group Studienzentrale
- Prof. Dr. med. Rolf-Peter Müller, (12), Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
- Prof. Dr. med. Ralph Naumann, (3*, 9*), Stiftungsklinikum Mittelrhein GmbH, Klinik für Innere Medizin
- Michaela Rancea, (7), Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald (11), Universitätsklinikum Würzburg
- PD Dr. med. Jens Ulrich Ruffer, (2*), Deutsche Fatigue Gesellschaft e.V.
- Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger, (5*), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
- Bettina Schmidtke, (7), Universitätsklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Dr. med. Nicole Skoetz, (7), Universitätsklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- PD Dr. med. Jörg Stataus, (18), Universitätsklinikum Essen, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
- Indra Thielen, (14), Universitätsklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Dr. med. Bastian von Tresckow, (14), Universitätsklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Diana Wongso, (14), Universitätsklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Dr. med. Christoph Wyen, (14), Universitätsklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die Zugehörigkeit zu den Fachgesellschaften.

* Delegierter der jeweiligen Fachgesellschaft mit Stimmrecht im nominalen Gruppenprozess

** Die DKG trug eine Moderatorfunktion beim nominalen Gruppenprozess.

Die Adressenangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Leitlinienfertigstellung.

eTABELLE**Empfehlungsgrade und Qualität der Evidenz**

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

Qualität der Evidenz		
Evidenzstufe	Definition	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.	+ - - -