

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

Version 2.0 – Juni 2018
AWMF-Registernummer: 018/029

Leitlinie (Langversion)

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen in der Version 2.0

Die Aktualisierung bezieht sich auf die komplette Leitlinie. Es erfolgte eine teilweise Spezifizierung und Ergänzung von Schlüsselfragen. Insgesamt haben sich keine bedeutsamen Änderungen zu den vorherigen Schlüsselfragen ergeben.

Änderungen bei den Empfehlungen gab es zur Anwendung der kombinierten Positronenemissionstomographie und Computertomographie (PET/CT) zur Stadieneinteilung (siehe Kapitel 3). Des Weiteren wurden die Therapieempfehlungen für Hodgkin Lymphom (HL)- Patienten der fortgeschrittenen Stadien (siehe Kapitel 7) sowie Patienten mit Rezidiv (siehe Kapitel 9) oder refraktärem HL aufgrund neuer Evidenz angepasst. Insgesamt enthält die aktualisierte Version der Leitlinie 19 neue, 77 aktualisierte und 80 unveränderte Empfehlungen. Die einzelnen neuen und aktualisierten Empfehlungen sind in Tabelle 1 - Tabelle 8 aufgelistet.

Um den Leser auf PET/CT-Indikationen aufmerksam zu machen, die (noch) nicht von den Krankenkassen refinanziert werden, wurden in dieser Leitlinie entsprechende Empfehlungskästchen um einen Satz ergänzt: „**CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)*“. Sobald die Kostenübernahme gesichert ist, wird ein Amendment der Leitlinie ohne diesen Warnhinweis veröffentlicht.

Tabelle 1: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 3 „Diagnostik und Stadieneinteilung“

Neue Empfehlungen	Aktualisierte Empfehlungen
3.8.- Knochenmarksbiopsie	3.5. – Histologische Diagnostik - Referenzpathologie
3.14. - PET/CT Staging	3.6.- Diagnostik-untersuchung - Zeitrahmen
3.15.- PET/CT – Planung involved-site Bestrahlung	3.7.- Staging-Untersuchung
3.17. – Informationen zu Selbsthilfegruppen	3.9. – Extranodaler Befall
	3.10.- Ergänzende Untersuchungen
	3.16.- Psychoonkologische Diagnostik

Tabelle 2: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 5 „Therapie des frühen Stadiums“

Neue Empfehlungen	Aktualisierte Empfehlungen
5.10. – Konsolidierende Strahlentherapie – IMRT/VMAT	5.1. – Empfehlung zur Studienteilnahme
5.11.- Bestrahlung in tiefer Inspiration (DIBH – deep inspiration breath hold)	5.6. – Rolle des PET/CTs zur Therapieentscheidung nach 2 Zyklen ABVD
5.12. – Bestrahlung mit Protonen	5.8. – Konsolidierende Strahlentherapie - Feld

Tabelle 3: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 6 „Therapie des intermediären Stadiums“

Neue Empfehlungen	Aktualisierte Empfehlungen
6.9.- Strahlentherapie Feld	6.1. - Empfehlung zur Studienteilnahme
	6.10. - PET/CT zur weiteren Therapieentscheidung
	6.6.- Ergänzende Strahlentherapie - „2+2“
	6.7.- Ergänzende Strahlentherapie - ABVD
	6.8. - Ergänzende Strahlentherapie

Tabelle 4: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 7 „Therapie des fortgeschrittenen Stadiums“

Neue Empfehlungen	Aktualisierte Empfehlungen
7.3.- Zahl der Zyklen	7.1.- Empfehlung zur Studienteilnahme
	7.2.- Wahl der Chemotherapie
	7.4.- PET/CT zur Therapieentscheidung
	7.5.- PET/CT nach Chemotherapie
	7.6.- Konsolidierende Strahlentherapie: PET/CT-basiert
	7.8.- Lokale Strahlentherapie

Tabelle 5: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 8 „Therapie von Subgruppen“

Neue Empfehlungen	Aktualisierte Empfehlungen
8.14.- Empfehlung HIV-HL, Therapie von Patienten mit pulmonaler Vorschädigung	8.2.- Empfehlung ältere Patienten, frühes Stadium
	8.3.- Empfehlungen ältere Patienten, intermediäres Stadium
	8.4.- Empfehlungen ältere Patienten, intermediäres Stadium
	8.5. - Empfehlungen ältere Patienten, fortgeschrittenes Stadium
	8.6.- Empfehlung bei Komorbidität
	8.11.- Empfehlung HIV-HL, frühes Stadium
	8.12. - Empfehlung HIV-HL, intermediäres Stadium

Neue Empfehlungen	Aktualisierte Empfehlungen
	8.13.- Empfehlung HIV-HL, fortgeschrittenes Stadium
	8.15.- Empfehlung HIV- HL, Rezidiv
	8.17.- Empfehlungen NLPHL, Stadium IA ohne Risikofaktoren
	8.21. - Empfehlungen NLPHL, Rezidiv

Tabelle 6: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 9 „Rezidivtherapie“

Neue Empfehlungen	Aktualisierte Empfehlungen
9.17.- Progress oder Rezidiv nach Salvagetherapie und Brentuximab vedotin	9.1.- Rezidiv, PET
9.21.- Therapie eines Hochrisiko-Rezidivs	9.2. - Rezidiv, histologische Sicherung
9.22.- Konsolidierung mit Brentuximab vedotin bei Hochrisiko-Rezidiv	9.4.- PET/CT vor Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation
9.23.- Konsolidierung mit Bestrahlung	9.5. - PET/CT vor Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation
9.25.- Alternativtherapie zur Transplantation	9.6. - PET/CT nach Hochdosischemotherapie und autologer Transplantation
9.27.- Alternativtherapie zur Transplantation	9.15.- Progress nach Salvage-Therapie
9.28.- Rezidiv nach Transplantation	9.16.- Progress nach Salvagetherapie – Alternative Empfehlung
9.29.- Rezidiv nach Transplantation und Brentuximab vedotin	9.20.- Konsolidierung mit Doppeltransplantation bei Hochrisiko-Rezidiv
	9.26.- Alternativtherapie zur Transplantation
	9.31.- Allogene Transplantation
	9.32.- Allogene Transplantation

Tabelle 7: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 10 „Verhalten während/nach der Erkrankung“

Neue Empfehlungen	Aktualisierte Empfehlungen
	10.1. - Allgemeine Empfehlung
	10.3. - Prophylaktische Antibiotikagabe
	10.5.- Empfehlung EPO
	10.8.- Verhütungsmaßnahmen während Therapie
	10.9.- Verhütungsmaßnahmen nach Therapie
	10.10.- Fertilitätsprotektive Maßnahmen bei der Frau

Tabelle 8: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 11 „Nachsorge“

Neue Empfehlungen	Aktualisierte Empfehlungen
11.27.- Früherkennung Herzerkrankung – nach Bestrahlung und Anthrazyklintherapie	11.7.- Nachsorgeuntersuchung – Röntgen Thorax
	11.8.- Nachsorgeuntersuchung – Sonographie
	11.11.- Rezidivverdacht – histologische Sicherung
	11.15.- Frauen – Mammakarzinom Früherkennungsuntersuchung
	11.16.- Frauen (Alter bei Erstdiagnose des Hodgkin Lymphoms <30 Jahre) - Mammakarzinom Früherkennungsuntersuchung
	11.17.- Frauen (Alter bei Erstdiagnose des Hodgkin Lymphoms >30 Jahre) – Mammakarzinom Früherkennungsuntersuchung
	11.18.- Frauen (50. – 69. Lebensjahr) – Mammakarzinom Früherkennungsuntersuchung
	11.21.- Früherkennung Herzerkrankung – Risikofaktoren
	11.22.- Früherkennung Herzerkrankung – Therapie
	11.23.- Früherkennung Herzerkrankung – Risikofaktoren
	11.24.- Früherkennung Herzerkrankung – Risikofaktoren

Neue Empfehlungen	Aktualisierte Empfehlungen
	11.25.- Früherkennung Herzerkrankung – nach Bestrahlung
	11.26.- Früherkennung Herzerkrankung – nach Bestrahlung und ohne Anthrazykline
	11.31.- Früherkennung Herzerkrankung – Diagnostik KHK
	11.36.- Früherkennung Schilddrüsenerkrankung – Laborwerte
	11.49.- Früherkennung Fatigue – Fragebögen
	11.50. - Fatigue – Therapie

Inhaltsverzeichnis

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen in der Version 2.0	2
1. Informationen zu dieser Leitlinie	12
1.1. Herausgeber	12
1.2. Federführende Fachgesellschaft	12
1.3. Finanzierung der Leitlinie	12
1.4. Kontakt	12
1.5. Zitierweise	12
1.6. Besonderer Hinweis	13
1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	13
1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	14
1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	15
1.9.1. Koordination und Redaktion	15
1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	15
1.9.3. Patientenbeteiligung	17
1.9.4. Methodische Begleitung	18
1.10. Verwendete Abkürzungen	18
2. Einführung	26
2.1. Geltungsbereich und Zweck	26
2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung	26
2.1.2. Adressaten	27
2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	28
2.2. Grundlagen der Methodik	28
2.2.1. Bewertung der Evidenz	28
2.2.2. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE	28
2.2.3. Empfehlungsgraduierung	30

2.2.4. Festlegung des Empfehlungsgrades	30
2.2.5. Statements	31
2.2.6. Expertenkonsens (EK).....	32
2.2.7. Verzicht auf „kann“-Empfehlungen.....	32
2.2.8. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz.....	32
2.2.9. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	34
3. Diagnostik und Stadieneinteilung	35
3.1. Typische Symptome	35
3.2. Die histologische Diagnostik	36
3.3. Anforderungen an die Diagnostik.....	38
3.4. Stadieneinteilung	42
3.4.1. Stellenwert des PET/CT	44
3.5. Psychoonkologische Diagnostik	46
4. Aufklärung des Patienten und Therapieplanung.....	47
4.1. Aufklärung und Diagnosemitteilung	47
4.2. Therapieplanung	47
5. Therapie früher Stadien.....	49
5.1. Kombinierte Chemo–Strahlentherapie	49
5.2. Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen.....	50
5.3. Rolle des PET/CTs zur weiteren Therapieentscheidung	52
5.4. Strahlentherapie.....	54
6. Therapie des intermediären Stadiums.....	59
6.1. Therapiekonzept, Art und Zahl der Chemotherapie Zyklen	60
6.2. Ergänzende Strahlentherapie.....	62
6.3. Rolle des PET/CTs zur weiteren Therapieentscheidung.....	65

7.	Therapie des fortgeschrittenen Stadiums.....	67
7.1.	Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen.....	67
7.1.1.	Therapieoutcome	69
7.1.2.	Therapie-assoziierte Mortalität (TRM) unter BEACOPPeskaliert	71
7.1.3.	Anzahl der Zyklen	71
7.1.4.	Neue Ansätze in der Therapie des fortgeschrittenen HL- Targeted Therapy.....	72
7.1.5.	Targeted BEACOPP-Studie der GHSG	73
7.2.	Rolle des PET/CTs zur weiteren Therapieentscheidung.....	74
7.3.	PET/CT nach Chemotherapieabschluss.....	75
7.4.	Rolle der Strahlentherapie	76
8.	Therapie von Subgruppen	79
8.1.	Therapieempfehlungen bei älteren Patienten.....	79
8.2.	Geschlechtsspezifische Therapieempfehlungen	82
8.3.	HIV-assoziiertes Hodgkin Lymphom (HIV-HL)	83
8.4.	Therapieempfehlungen bei NLPHL.....	86
9.	Rezidivtherapie	89
9.1.	Rolle des PET/CTs im Rezidiv	89
9.1.1.	PET/CT zur Diagnostik des Rezidivs	89
9.1.2.	PET/CT vor Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation	92
9.1.3.	PET/CT nach Hochdosischemotherapie und autologer Transplantation.....	94
9.1.4.	PET/CT im Follow-up	94
9.2.	Therapie des Rezidivs	95
9.2.1.	Transplantation.....	95
9.2.2.	Alternativtherapie zur Transplantation	107
9.2.3.	Rezidiv nach Transplantation	110
10.	Verhalten während/nach der Erkrankung.....	114

10.1.	Ernährung	114
10.2.	Alternative Heilmethoden	114
10.3.	Sport.....	115
10.4.	Supportivtherapie.....	116
10.4.1.	Infektionsprophylaxe	116
10.4.2.	Wachstumsfaktoren	117
10.4.3.	Antiemese	118
10.4.4.	Blutprodukte	118
10.4.5.	Polyneuropathie	119
10.4.6.	Muskositis	119
10.5.	Verhütungsmaßnahmen während/nach der Therapie.....	119
10.6.	Fertilitätsprotektive Maßnahmen	120
10.7.	Arzt–Pfleger–Patienten–Kommunikation	124
10.8.	Verhaltensempfehlungen	125
10.9.	Anschlussrehabilitation	126
11.	Nachsorge	127
11.1.	Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung.....	127
11.2.	Früherkennung für Sekundärneoplasien	131
11.3.	Früherkennung für Organtoxizitäten	136
11.3.1.	Kardiotoxizitäten.....	136
11.3.2.	Schilddrüse.....	141
11.3.3.	Pulmonale Toxizität.....	143
11.3.4.	Gonodale Toxizität	144
11.3.5.	Fatigue	146
12.	Qualitätsindikatoren	149
13.	Abbildungsverzeichnis	154

14.	Tabellenverzeichnis	154
15.	Literaturverzeichnis	155

1. Informationen zu dieser Leitlinie

Bei der Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms handelt es sich um die aktualisierte Fassung (Version 2) der S3-Leitlinie zum Hodgkin Lymphom (Version 1 vom Februar 2013).

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft

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



1.3. Finanzierung der Leitlinie

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

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

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

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 2.0, 2018; AWMF Registernummer: 018/029 OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

1.6. 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 Leitlinie 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 Leitlinie 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.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe 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-Regelwerks 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 und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie, voraussichtliche Publikation 2018)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie, inklusive Evidenztabellen

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (OL) <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/>)
- AWMF (www.leitlinien.net)
- Guidelines International Network (GIN) (<https://www.g-i-n.net/>)

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination und Redaktion

PD Dr. Nicole Skoetz	Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln
Prof. Dr. Andreas Engert	Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln
Andrea Will	Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln
Tina Jakob	Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln
Josephine Franke	Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In Tabelle 9 sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt, die schriftlich vom jeweiligen Vorstand bestätigt wurden.

Tabelle 9: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO) (AG der DKG)	Prof. Dr. Hans-Henning Flechtner PD Dr. Jens Ulrich Rüffer
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) (AG der DKG)	Prof. Dr. Jens Huober
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) (AG der DKG)	Prof. Dr. Ralph Naumann
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) (AG der DKG)	Prof. Dr. Heinz Schmidberger
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS) (AG der DKG)	Dr. Birgit Leibbrand Vertreter: Dr. Jörn Rüssel
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)	Prof. Dr. Andreas Rosenwald Prof. Dr. Dr. h.c. Martin-Leo Hansmann
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich PD Dr. Ana Barreiros
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Bettina Toth

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Peter Borchmann Prof. Dr. Andreas Engert Prof. Dr. Ralph Naumann
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Christian Görg Prof. Dr. Holger Strunk Vertreterin: Dr. Corinna Trenker
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Ralph Naumann
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Andreas Buck
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) (gemeinsam mit Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.)	Prof. Dr. Andreas Rosenwald Prof. Dr. Dr. h.c. Martin-Leo Hansmann
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Hans-Theodor Eich
Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH)	Dr. Ulrike Holtkamp Vertreter: Jan Lüneberg, Rainer Göbel
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Gerald Antoch PD Dr. Jörg Stattaus
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK) (AG der DKG)	Dr. Patrick Jahn

Außerdem wurden die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) angeschrieben. Diese hat auf die Anfrage zwar reagiert, jedoch aufgrund von Mangel an Kapazitäten keine Vertreter benannt.

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrums Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt.

Tabelle 10: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter fett markiert)
Arbeitsgruppe 1: Diagnostik und Stadieneinteilung	Prof. Dr. Andreas Buck, Prof. Dr. Ralph Naumann , Dr. Christian Baues, PD Dr. Beate Klimm, Dr. Prof. Gerald Antoch, PD Dr. Jörg Stattaus, Dr. Reinhard Lorenz, Prof. Dr. Markus Dietlein, Prof. Andreas Rosenwald, Prof. Dr. Carsten Kobe, Dr. Johannes Rosenbrock
Arbeitsgruppe 2: Therapie des frühen Stadiums	Dr. Stephanie Sasse, Prof. Dr. Andreas Engert , Dr. Christian Baues, Prof. Dr. Hans-Theodor Eich, Dr. Boris Böll
Arbeitsgruppe 3: Therapie des intermediären Stadiums	Dr. Paul Bröckelmann, Prof. Dr. Andreas Engert , Prof. Dr. Hans Theodor Eich, Prof. Dr. Heinz Schmidberger
Arbeitsgruppe 4: Therapie des fortgeschrittenen Stadiums	Dr. Stefanie Kreissl, Prof. Dr. Peter Borchmann , Dr. Jan Kriz, Prof. Dr. Ralph Naumann, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, PD Dr. Nicole Skoetz
Arbeitsgruppe 5: Therapie von Subgruppen	Dr. Dennis Eichenauer, Dr. Boris Böll , Prof. Dr. Andreas Engert, Prof. Dr. Marcus Hentrich, Prof. Dr. Ralph Naumann, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Dr. Christoph Wyen
Arbeitsgruppe 6: Rezidivtherapie	PD Dr. Bastian von Tresckow, Prof. Dr. Peter Borchmann , Michael Fuchs, Dr. Horst Müller, Dr. Christian Baues, Prof. Dr. Andreas Engert
Arbeitsgruppe 7: Verhalten während / nach der Erkrankung	Dr. Patrick Jahn, Prof. Dr. Peter Borchmann , Carolin Bürkle, Dr. Karolin Behringer, PD Dr. Jens Ulrich Rüffer, Dr. Ulrike Holtkamp, Dr. Stefanie Kreissl
Arbeitsgruppe 8: Nachsorge	Carolin Bürkle, Michael Fuchs , Prof. Dr. Jens Huober, Dr. Karolin Behringer, PD Dr. Jörg Stattaus, Prof. Dr. Gerald Antoch, PD Dr. Jens Ulrich Rüffer, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Prof. Dr. Peter Borchmann, Dr. Teresa Halbsgut
Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren	Dr. Simone Wesselmann MBA, Dr. Hagen Barlag, Prof. Dr. Hans-Theodor Eich, Prof. Dr. Marcus Hentrich, Tina Jakob, Prof. Dr. Carsten Kobe, Dr. Monika Nothacker MPH, PD Dr. Nicole Skoetz, Dr. Markus Follmann MPH MSc

1.9.3. Patientenbeteiligung

Wie bereits bei der Leitlinienerstellung ist auch bei dieser Aktualisierung durch Frau Dr. Holtkamp eine Vertreterin der Selbsthilfeorganisation Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH) aktiv und stimmberechtigt integriert, um die Perspektive der Patienten adäquat zu berücksichtigen. Sie ist in den Arbeitsgruppen vertreten und in den Prozess der Erstellung von Empfehlungen und Hintergrundtexten intensiv eingebunden. Die Mandatsträgerin der DLH ist außerdem in die Gestaltung und finale Abnahme der Patientenleitlinie involviert. Zusätzlich wird die Patientensicht durch zwei weitere Vertreter der DLH unterstützend eingebracht. Herr Rainer Göbel und Herr Jan Lüneberg

waren aktiv, durch intensive Diskussion bei der Konsensuskonferenz und Einbringung patientenrelevanter Aspekte, an der Gestaltung des Updates der S3-Leitlinie beteiligt.

1.9.4. Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgt durch:

1. Arbeitsgruppe Evidence-based Oncology
 - a. Nicole Skoetz, Ina Monsef, Andrea Will, Tina Jakob, Marius Goldkuhle, Josephine Franke
2. das Leitlinienprogramm Onkologie:
 - a. Dr. med. Markus Follmann, MPH, Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer; Office des Leitlinienprogramms Onkologie c/o Deutsche Krebsgesellschaft.
 - b. Dr. med. Monika Nothacker MPH, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
3. Durch externe Auftragnehmer:
 - a. Dr. Simone Wesselmann, MBA; Koordination zur Aktualisierung der Qualitätsindikatoren

1.10. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ABVD	Adriamycin (=Doxorubicin), Bleomycin, Vinblastin und Dacarbacin
AER	Absolutes Exzess-Risiko
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AMH	Anti-Müller-Hormon
AML	Akute Myeloische Leukämie
AP	Alkalische Phosphatase
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
ASH	Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin

Abkürzung	Erläuterung
AVD	Adriamycin (=Doxorubicin), Vinblastin und Dacarbazin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BDP	Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
BEAM	BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan
BRCA	Breast Cancer Gene
BrECADD	Brentuximab Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Adiramycin, Dacarbazin, Dexamethason
BrECAPP	Brentuximab Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Adiramycin, Procarbazin, Prednison
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
cART	Antiretrovirale Kombinationstherapie
CCT	Kontrollierte klinische Studie
CeCT	Kontrastmittelverstärktes CT
cHL	Klassisches Hodgkin Lymphom
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Klinisches Zielvolumen
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGE-BV	Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren

Abkürzung	Erläuterung
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DHAP	Dexamethason, hochdosiertes Cytosin-Arabinosid und Cisplatin
DIBH	Deep inspiration breath hold
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DLH	Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
DTIC	Dacarbazin
EBVP	Epirubicin, Bleomycin, Vinblastin, Prednison
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EF	Extended-field
EFS	Event-free survival
EK	Expertenkonsens
EKG	Elektrokardiographie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	Fragebogen der EORTC, der die Lebensqualität onkologischer Patienten beurteilt
EPO	Erythropoetin
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESPEN	The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

Abkürzung	Erläuterung
FACT-F	Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue, Fragebogen
FAQ	Frequently asked question
FDG	Fluor-desoxyglucose
FFP	Freedom from First Progression
FETF	Freedom from treatment failure
FIL	Italian Foundation for Lymphoma Study
FSH	Follikelstimulierende Hormon
FSI	Fragebogen zum Studieninteresse
Gamma-GT (Diagnostik 38)	Gamma-Glutamyltransferase
GCP	Gute klinische Praxis
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GELA (EORTC-GELA intermediäre Stadien)	Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte
GHSG	Deutschen Hodgkin Studiengruppe
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktor
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GTV	Gross tumor volume
GvHD	Graft-versus-Host Disease
Gy	Gray (Energiedosis)
HADS	hospital anxiety and depression scale

Abkürzung	Erläuterung
HCV	Hepatitis-C-Virus
HD	Hodgkin Disease (Studiename durchnummeriert)
HIV	Human Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
ICSI	Intrazytoplasmatische Sperma Injektion
IF	Involved-field
IF-RT	Involved-field Radiotherapie
ILROG	International Lymphoma Radiation Oncology Group
IMRT	Intensitätsmodulierter Strahlentherapie
IN	Involved-node
IN-RT	Involved-node Radiotherapie
IPI	International prognostic Index
IPS	International Prognostic Score
IS-RT	Involved-site Radiotherapie
KHK	Koronare Herzkrankheit
KKP	Klinischer Konsenspunkt
KOK	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
LD	Lymphozytenarmer Typ
LDH	Laktatdehydrogenase
LH	Luteinisierende Hormon
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
LR	Lymphozytenreicher Typ

Abkürzung	Erläuterung
LYSA	The Lymphoma Study Association
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MC	Mischtyp
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory-20, Fragebogen
MMAE	Monomethylauristatin E
MOPP	Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Prednison
MR	Magnet-Resonanz
MRD	Minimal Residual Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NCRI	National Cancer Research Institute
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NLPHL	nodulär Lymphozyten-prädominantes Hodgkin Lymphom
NPV	negativ prädiktive Wert
NS	Nodulär-sklerosierender Typ
OC	Ovarian Cancer
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
p.a.	posterior-anterior
PD-1/PD-L1	Programmed death ligand
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Kombinierte PET und CT
PFS	Progressionsfreies Überleben

Abkürzung	Erläuterung
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening
PNP	Polyneuropathie
PoBaDo	psychoonkologische Basisdokumentation
POF	Premature Ovarian Failure
PPV	Positive Predictive Value
PRO	Patient reported outcomes
PSO	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie
PVAG	Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabine
QoL	Lebensqualität
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SAE	Severe Adverse Events
SCSOCS	Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening
SGB	Sozialgesetzbuche
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
β-HCG	β-humanes Choriongonadotropin
SR	Systematic Review
ST	Statement
TESE	Testikuläre Spermienextraktion
TRM	Therapie-assoziierte Mortalität
TSH	Thyrotropin
TVS	Transvaginalsonographie
UKCTOCS	UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening

Abkürzung	Erläuterung
VEBEP	Vinblastine, Etoposide, Bleomycin, Epirubicin, Prednisone
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VMAT	volumetrisch modulierte Strahlentherapie
vs	versus
WHO	Welt-Gesundheitsorganisation

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das primäre Ziel der vorliegenden S3-Leitlinie ist es, Konzepte der Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem Hodgkin Lymphom anzubieten und zu optimieren, die sich an wissenschaftlich begründeten Standards orientieren, aber auch individuell adaptierbar sind, 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. Da bisher für hämatologisch maligne Erkrankungen Daten nicht systematisch in Krebsregistern der Zentren erfasst wurden, gibt es derzeit keine Auswertungen der vorab bestimmten Qualitätsindikatoren, die dieses verifizieren oder falsifizieren könnten.

Diverse Fragestellungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms werden kontrovers diskutiert und entsprechend unterschiedlich in der Patientenversorgung umgesetzt. So ist derzeit z.B. unklar, ob und wann eine kombinierte Positronen-Emissions- und Computer-Tomographie (PET/CT)-Untersuchung erfolgen sollte. Außerdem besteht Diskussionsbedarf darüber, wann, in welchem zeitlichen Abstand und mit welchen Methoden ein Hodgkin Lymphom Patient nach Therapieende Nachsorgeuntersuchungen wahrnehmen sollte.

Die vorliegende Leitlinie untersucht zusätzlich zu allen bisher systematisch evaluierten und hier aktualisierten klinischen Fragen die folgenden klinischen Fragestellungen:

- **Diagnostik und Stadieneinteilung**
 - Stellenwert der Knochenmarkbiopsie; Evidenzaufbereitung mittels RCTs
 - PET/CT beim Staging/Initialdiagnostik; Evidenzaufbereitung mittels RCTs, Testgütekriterien
- **Therapie des frühen Stadiums**
 - Therapie im frühen Stadium; Evidenzaufbereitung mittels RCTs
 - Interim-PET/CT; Evidenzaufbereitung mittels Cochrane Reviews, RCTs
 - Strahlentherapie Feld (involved site); mittels Expertenempfehlungen und Guidelines, da keine RCTs vorhanden
- **Neues Unterkapitel für frühe und intermediäre Stadien**
 - Technik der Strahlentherapie; Evidenzaufbereitung mittels RCTs
 - Protonentherapie mittels RCTs, Beobachtungs- und Planungsstudien
 - IMRT mittels RCTs, Beobachtungs- und Planungsstudien
 - Konventionelle 3D-Technik mittels RCTs, Beobachtungs- und Planungsstudien
- **Therapie des intermediären Stadiums**
 - Therapie im intermediären Stadium mittels RCTs, SR
 - Interim-PET/CT; Evidenzaufbereitung mittels Cochrane Reviews, RCTs
 - Strahlentherapie Feld (involved site); Expertenempfehlungen und Guidelines, da keine RCTs vorhanden

- **Therapie des fortgeschrittenen Stadiums**
 - Therapie im fortgeschrittenen Stadium; Evidenzaufbereitung mittels RCTs
 - Interim-PET/CT; Evidenzaufbereitung mittels Cochrane Reviews, RCTs
 - PET/CT am Therapieende; Evidenzaufbereitung mittels RCTs, Testgütestudien
- **Therapie von Subgruppen**
 - keine weiteren Aspekte im Vergleich zur Erstversion untersuchen, Aktualisierungssuche der bisherigen Suchstrategien
- **Rezidivtherapie**
 - PET/CT Rezidivdiagnose; Evidenzaufbereitung mittels RCTs, Testgütestudien
 - PET/CT Verlaufsuntersuchungen; Evidenzaufbereitung mittels RCTs, Testgütestudien
 - PET/CT vor Transplantation; Evidenzaufbereitung mittels RCTs, Testgütestudien
 - PET/CT nach Transplantation, Evidenzaufbereitung mittels RCTs, Testgütestudien
 - Therapie des Rezidivs; Evidenzaufbereitung mittels RCTs (z.B. Brentuximab Vedotin)
- **Verhalten während/nach der Erkrankung**
 - Sport; Evidenzaufbereitung mittels Cochrane Reviews, RCTs
 - Antiemese – Verweis auf S3-Leitlinie Supportivtherapie
 - Goserelin beim Tumor; Evidenzaufbereitung mittels RCTs
- **Nachsorge**
 - Sekundärneoplasien beim Hodgkin Lymphom mittels einem Cochrane Review
 - Langzeittoxizitäten und abgeleitete Früherkennung mittels Kohortenstudien und epidemiologischen Studien

2.1.2. Adressaten

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

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 kann die Patienten außerdem bei 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 Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) als Behandlungsstandard im Vergleichstherapiearm 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
- Krankenhäuser
- Krankenkassen sowie Vertragsverantwortliche von Integrierten Versorgungs-
verträgen
- Qualitätssicherungseinrichtungen

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind ab 2018 regelmäßige Aktualisierungen im Sinne eines Living-Guideline-Konzeptes, das eine jährliche Prüfung und entsprechende Änderung oder Ergänzung neuer Empfehlungen vorsieht. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

[hodgkin-lymphom\[at\]leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:hodgkin-lymphom[at]leitlinienprogramm-onkologie.de)

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.2.1. Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach einem formalisierten Verfahren durch die Methodiker der Klinik 1 für Innere Medizin (Evidence-based Oncology) entsprechend den Kriterien der EbM. Die in den systematischen Suchrecherchen identifizierte Literatur wurde von methodisch tätigen Wissenschaftlern (PD Dr. Nicole Skoetz, Andrea Will, Tina Jakob, Marius Goldkuhle) in Evidenztabelle extrahiert, Unstimmigkeiten geklärt, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines dritten Experten (Prof. Dr. Andreas Engert).

Die Resultate der Bewertung sind im Anhang in Form von Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt und bieten die Diskussionsgrundlage zur internen Validität der Studienergebnisse im Hinblick auf die zu beantwortende Frage (siehe Leitlinienreport zur Leitlinie). Weiterhin wurde die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz nach dem GRADE-System angewendet, um die jeweils gesamte Evidenz, die einer spezifischen Empfehlung zugrunde lag, standardisiert und formalisiert zu bewerten.

Die Studien wurden zusammen mit den formal standardisierten Evidenztabelle als Evidenzgrundlage für die Empfehlungen den Experten der Arbeitsgruppen zur Verfügung gestellt.

2.2.2. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-Schema (Guyatt 2008). Dazu wurden zunächst die Endpunkte für die jeweilige

Fragestellung bei dem Kick-Off Meeting der originären Leitlinie und für neu hinzugekommene Schlüsselfragen bei einer Online-Umfrage innerhalb der Leitliniengruppe priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen die als wichtig und patientenrelevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils das Vertrauen in die zugrundeliegende Evidenz mittels des GRADE-Systems ermittelt wird. Für therapeutische Fragestellungen sind diese Endpunkte insbesondere das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Lebensqualität, und akute oder Langzeitnebenwirkungen und die behandlungsbedingte Mortalität.

Zur Abwertung des Vertrauensgrades führten folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika (Balslem 2011):

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign (Balslem 2011)
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers (Guyatt 2011)
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien (Guyatt 2011)
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall (Guyatt 2011)
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist (Guyatt 2011)
- Ein Hinweis auf Publikationsbias (Guyatt 2011)

Folgende Charakteristika führten zur Aufwertung der Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers (Guyatt 2011)

- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung
- Ein sehr ausgeprägter Effekt
- Residuelles Confounding

Bedeutung der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group (www.grade.pro.org):

Tabelle 11: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

2.2.3. Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 12), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 12: Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

2.2.4. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgt eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe Abbildung 1), d. h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Meta-Analysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich werden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien können zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

Konsistenz der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

Bei der Empfehlungsgradierung innerhalb dieser Leitlinie wurde nicht das Evidence to Decision (EtD) Framework von GRADE angewendet, da dieses aufgrund der nur 2-stufigen Graduierung nicht direkt auf die Leitlinien des Leitlinienprogramms Onkologie übertragbar ist.

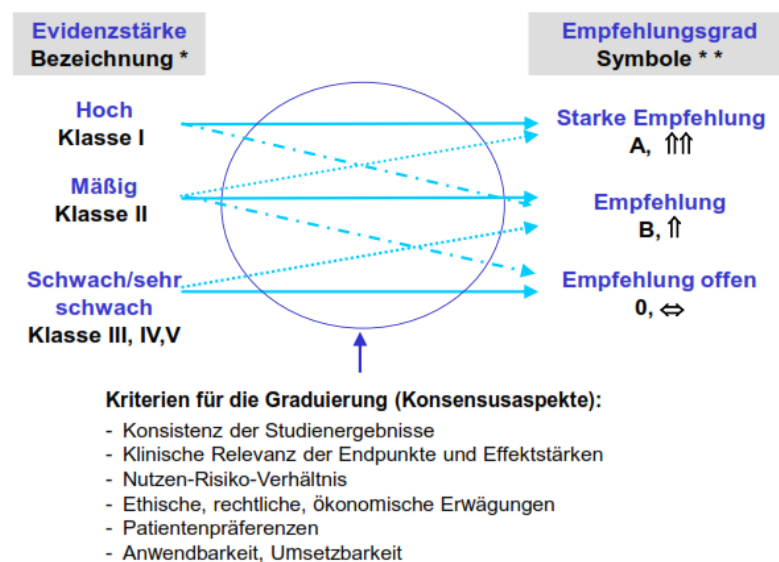


Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

** : Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen (siehe NVL-Programm); Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission 1. Auflage 2012)

2.2.5. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen. In dieser Leitlinie wurden sie vor allem bei Fragestellungen formuliert, bei denen keine randomisierten Studien oder heterogene Evidenz vorhanden sind.

2.2.6. Expertenkonsens (EK)

Empfehlungen, zu denen keine systematische Literaturrecherche vorgenommen wurde, werden als Expertenkonsens (EK) bezeichnet. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 12

2.2.7. Verzicht auf „kann“-Empfehlungen

In dieser aktualisierten Leitlinie wurde, wenn klinisch und inhaltlich möglich, auf „kann“-Empfehlungen verzichtet, da diese nicht adäquat in der vierstufigen (jeweils stark oder abgeschwächt für oder gegen eine Massnahme) GRADE-Empfehlungsgraduierung abzubilden sind. Es wurden alle „kann“-Empfehlungen aus der ersten Leitlinienversion kritisch mit den jeweiligen Arbeitsgruppen diskutiert. So war zunächst durch die Arbeitsgruppen kritisch unter Hinzuziehung der Evidenzgrundlage, dem Nutzen-Risiko-Verhältnis, den Werten und Präferenzen der Patienten und den potentiell aufzuwendenden Ressourcen für die jeweilige Maßnahme zu prüfen, ob die entsprechende Empfehlung in eine „soll“- bzw. „sollte“- Empfehlung überführt werden konnte, was aber nicht immer der Fall war. Wenn derzeit keine Empfehlung aus der vorliegenden Evidenz zu der entsprechenden klinischen Forschungsfrage abzuleiten ist, wurde die „kann“- Empfehlung zu einem Statement umformuliert. Alle Änderungsvorschläge wurden auf der finalen Konsensuskonferenz zur Konsentierung präsentiert.

2.2.8. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Die Leitlinienentwicklung für die S3-Leitlinie fand in Anlehnung an die AWMF-Empfehlungen zur Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie statt. Im Anschluss an die systematische Recherche wurde das verfügbare Wissen bewertet und über einen strukturierten interdisziplinären Konsens Handlungsempfehlungen abgeleitet. Der Prozess der Konsensusfindung wurde unter Beratung und Mitwirkung von zwei neutralen, in den Konsensustechniken geschulten und erfahrenen Moderatoren geführt. Eingesetzt wurden Techniken des nominalen Gruppenprozesses und der formalen Konsensuskonferenz. Letztere wurde primär als Präsenzmeeting abgehalten. In einer weiteren Sitzung wurden einzelne Empfehlungen in einem Online-Web-Meeting unter Moderation formal konsentiert.

Jede teilnehmende Fachgesellschaft/Organisation erhielt im Konsensusverfahren eine Stimme und das Mandat wurde schriftlich von der Organisation erteilt. Ausschließlich die benannten Mandatsträger waren in den Abstimmungsprozessen stimmberechtigt. Die übrigen Mitglieder der Steuergruppe und hinzu geladene Experten hatten lediglich beratende Funktion und waren nicht stimmberechtigt.

Eine Empfehlung galt ab einer Zustimmung über 75 % als angenommen. Ab einer Zustimmung von über 95 % wurde der Konsens als starker Konsens bezeichnet. Siehe hierzu auch Tabelle 13.

Tabelle 13: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten

Konsenstärke	Prozentuale Zustimmung
Konsens	> 75 - 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

2.2.9. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. An dieser Stelle möchten wir allen Fachexperten für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

Alle an der Leitlinie beteiligten Personen (Koordinator, Mandatsträger, Steuergruppenmitglieder, Autoren) legten schriftlich Sachverhalte und Beziehungen offen, die auf Interessenkonflikte hinweisen. Hierzu wurde das geltende Formblatt der AWMF verwendet. Die offengelegten Angaben sind zusammenfassend im Leitlinienreport (siehe Leitlinienreport „Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen“) dokumentiert.

Die Erklärung, inwiefern durch die jeweiligen Interessenskonflikte die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, erfolgte im Rahmen einer Selbsteinschätzung der Experten. Insgesamt gab die Mehrheit der an der Leitlinie Beteiligten an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Im Rahmen der Konsensuskonferenz wurde über das Vorgehen mit Interessenkonflikten diskutiert und festgelegt, dass bei Vorliegen von bedeutsamen Interessenkonflikten, die von der Steuergruppe vorab wie folgt festgelegt wurden: Aktienbesitz, Inhaber eines Patentes, Advisory Board Mitglied oder Drittmittelzuwendung über 50.000 € (z.B. zur Durchführung einer klinischen Studie) eine Doppelabstimmung durchgeführt werden sollte. Eine Abstimmung mit allen Mandatsträgern und eine Abstimmung mit Enthaltung derjenigen mit bedeutsamen Interessenkonflikten. Nach Prüfen der Erklärungen zu den Interessenkonflikten war dies jedoch nicht nötig, da keiner der anwesenden Mandatsträger bedeutsame Interessenkonflikte vorzuweisen hatte.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur durch Methodikerinnen der CHMG erfolgte, die sämtlich keine finanziellen Verbindungen zu Unternehmen der Gesundheitswirtschaft hatten. Die formale Konsensbildung mit externer, unabhängiger Moderation, die interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung der Leitlinie bilden weitere Aspekte zur Reduktion von Verzerrungen und unangemessener Einflussnahme.

3. Diagnostik und Stadieneinteilung

Christian Baues, Johannes Rosenbrock, Ralph Naumann, Beate Klimm, Gerald Antoch, Jörg Stattaus, Reinhard Lorenz, Markus Dietlein, Carsten Kobe, Andreas Rosenwald, Andreas Buck

3.1. Typische Symptome

3.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Jede ungeklärte Lymphknotenschwellung, die länger als vier Wochen persistiert oder die eindeutige Progredienz zeigt, soll durch Biopsie und histologische Untersuchung abgeklärt werden.
	Starker Konsens

3.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei typischen Symptomen mit oder ohne sichtbare Lymphknotenschwellung soll entsprechende bildgebende, serologische und histologische Diagnostik (siehe auch Kapitel 3.2 „Die histologische Diagnostik“) zur Abklärung veranlasst werden.
	Starker Konsens

Typische Symptome des Hodgkin Lymphoms sind (Fuchs 2007, Armitage 2011, Mauch 2011, Fuchs 2016):

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. Zur Beurteilung der Lymphknoten wird eine Größe von > 1,5 cm im Achsenquerschnitt als suspekt eingestuft.

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, wobei eine Hepatomegalie klinisch eine untergeordnete Rolle spielt und in der Literatur abgesehen von primären hepatischen Befällen keine Rolle spielt. 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.

3.2. Die histologische Diagnostik

3.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die histologische Diagnose soll an der Biopsie eines ganzen Lymphknotens oder eines anderen primär befallenen Organs gestellt werden.
	Starker Konsens

3.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die histologische Diagnose soll nicht alleinig durch eine Biopsie mittels Feinnadelaspiration (Zytologie) gestellt werden.
	Starker Konsens

3.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der histologischen Diagnose eines Hodgkin Lymphoms soll eine Beurteilung durch einen Referenzpathologen angestrebt werden.
	Starker Konsens

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. 3.4 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).

3.3. Anforderungen an die Diagnostik

3.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach histologischer Diagnosesicherung sollen die Ausbreitungsdiagnostik und die Organfunktionsdiagnostik sowie eventuelle fertilitätserhaltende Maßnahmen innerhalb von 4 Wochen abgeschlossen sein.
	Konsens

3.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Diagnostik-Untersuchungen sollen Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, bildgebende Verfahren (CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax und PET/CT* (siehe Kapitel 3.4.1 "Stellenwert des PET/CT")) umfassen. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
	Konsens

3.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Beim Ausschluss eines Knochenmarkbefalls im PET/CT* soll auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high	(Adams 2014, Adams 2015c) Sensitivity Specificity
	Konsens

3.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Klinisch verdächtige extranodale Befälle oder Organbefälle sollen mit den adäquaten Methoden (z.B. Sonographie, CT, MRT oder Biopsie, Röntgen) abgeklärt werden.
	Konsens

3.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Sonographie und MRT sollten bei Bedarf ergänzend eingesetzt werden.
	Starker Konsens

3.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Untersuchungen zur Toxizitätsbeurteilung (EKG, Echokardiogramm, Lungenfunktion, TSH, Gonadenfunktion) sollen vor Therapiebeginn durchgeführt werden.
	Starker Konsens

3.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei nicht abgeschlossener Familienplanung bzw. vorhandenem Kinderwunsch soll auf Möglichkeiten fertilitätserhaltender Maßnahmen hingewiesen werden (siehe Kapitel 10.6 „Fertilitätsprotektive Maßnahmen“).
	Starker Konsens

Diagnose des klinischen Stadiums

(Lister 1989, Armitage 2011, Mauch 2011, Purz 2011, El-Galaly 2012, Eichenauer 2014):

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 Tage dauern kann, sollte die Knochenmarkbiopsie **nur** bei nicht eindeutigem PET/CT-Befund und einer möglichen Änderung des Therapiekonzepts unmittelbar nach Diagnosesicherung durchgeführt werden. Insgesamt sollte angestrebt werden, dass die Diagnostik nach 2 Wochen abgeschlossen ist.

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. Hierbei sollte insbesondere auf schweren Begleiterkrankungen und Komorbiditäten eingegangen werden.

Tabelle 14: Aktivitätsindex nach WHO

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. 4.4 Stadieneinteilung), als auch als Baseline Untersuchung zur späteren Toxizitätsbeurteilung. Computertomographie (CT) (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 von Hals oder Abdomen durchgeführt werden.
- Ganzkörper PET/CT: Die kontrastmittel-verstärkte CT von Hals, Thorax und Abdomen / Becken kann im Rahmen der Ganzkörper-PET/CT als eine Untersuchung durchgeführt werden.
- Die Durchführung einer Knochenmarkbiopsie wird nur noch im Falle eines unklaren PET/CT Befundes empfohlen. Bereits eine Meta-Analyse von (Adams 2014) kam auf der Grundlage von 9 Studien zu dem Schluss, dass sich mit Hilfe der PET/CT im initialen Staging eine hohe Sensitivität und Spezifität in Bezug auf einen Knochenmarksbefall erzielen lässt. Da außerdem die Wahrscheinlichkeit eines negativen PETs und einem histologisch positivem Befall des Knochenmarks sehr gering ist (1.1%), kann auf eine Knochenmarksstanze im Routine Staging verzichtet werden (Adams 2014).
- Der Einsatz des PET/CT zum initialen Staging ist aus wissenschaftlicher Sicht unstrittig. Zu beachten ist, dass die Kosten für eine PET/CT von den gesetzlichen Krankenversicherungen derzeit nur im Einzelfall auf Antrag übernommen werden.
- Zytologie und Histologie.
- Der Verdacht auf extranodalen Befall oder Organbefall, der in der CT und PET/CT nicht zu sichern ist, kann mit adäquaten Methoden (z.B. Sonographie, MRT oder Biopsie) abgeklärt werden. Im Falle von ossären Befällen der Extremitäten kann konventionelles Röntgen unter anderem zur Beurteilung der Stabilität eingesetzt werden.
- 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:

- Elektrokardiographie (EKG); Echokardiogramm
 - Lungenfunktionsuntersuchung
 - Schilddrüsendiagnostik: Thyreoidea-stimulierendes Hormon (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: Spermogramm 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 10.6 „Fertilitätsprotektive Maßnahmen“)

3.4. Stadieneinteilung

3.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Es <i>sol</i> keine Stadieneinteilung basierend auf der nach Cotswold-modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation, unter der Berücksichtigung von genau definierten Risikofaktoren, erfolgen.
	Starker Konsens

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

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

Tabelle 15: 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 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

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 oder in der CT des Brustkorbs; der Tumor gilt als groß, wenn er ein Drittel des Brustkorb-Querdurchmessers 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 (≥ 50 mm/h bei A-Symptomen, ≥ 30 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)

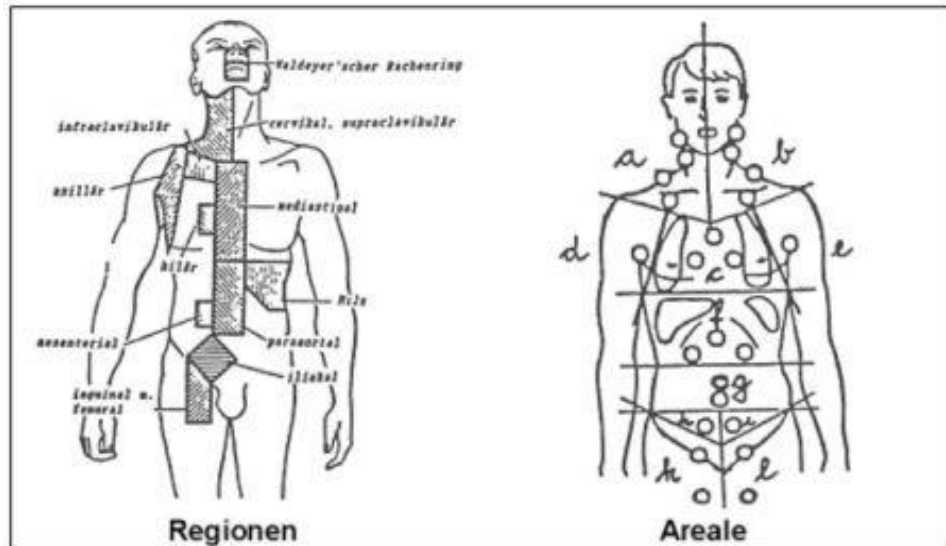


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Lymphknoten Regionen und Areale

Einteilung der Risikogruppen:

Auf Basis der oben genannten Punkte werden Patienten in Risikogruppen eingeteilt (Engert 2010c):

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 5-9).

3.4.1. Stellenwert des PET/CT

3.14.	PET/CT – Staging
Empfehlungsgrad A	Das PET/CT* <i>soll</i> im Rahmen des Stagings zur Stadienbestimmung durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate	(Hutchings 2006b, Bednaruk–Mlynski 2015) Sensitivität Spezifizität
	Konsens

3.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine PET/CT*-Untersuchung <i>sollte</i> bei der Planung einer involved-site Bestrahlung durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low	(Girinsky 2014, Specht 2014) Abgrenzung Bestrahlungsgebiet
	Starker Konsens

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

Der Nutzen der initialen PET/CTs ist unter den Aspekten einer Optimierung des initialen Stagings zur genaueren Stadieneinteilung, der Optimierung der Knochenmarkdiagnostik und der Therapie-Stratifizierung während der Chemotherapie und nach Abschluss der Chemotherapie zu betrachten.

Bereits 2006 berichtete M. Hutchings über eine Verbesserung des Staging im Falle einer Zuhilfenahme eines PET/CTs im Vergleich zum alleinigen kontrastmittelverstärkten CT (CeCT)- Stagings. Die Sensitivität des initialen PET/CTs überstieg die Sensitivität eines alleinige CeCT-Stagings deutlich (Hutchings 2006a). Das PET/CT war hierbei dem CeCT im Bereich nodaler Befälle überlegen (92% vs. 83%) vor allem aber in der Abgrenzung extranodaler Befälle dominierte das PET/CT (73% vs. 37%). In einer Analyse von Bednaruk et al., 2015 (Bednaruk-Mlynski 2015), übertrugen sich diese Aussagen in eine Veränderung der Stadienaufteilung. Es wurden 28% der Patienten einem höheren Tumorstadium und 6% einem niedrigeren Tumorstadium zugeordnet. Es erfolgte somit eine Veränderung des Stadiums in Abhängigkeit des PET/CTs in 34% der Patienten. Der Hauptgrund für das Hoch-Staging lag im Wesentlichen an häufiger detektierten extranodalen Befällen (26 Patienten). Insgesamt ergab sich aus der geänderten Stadien Zugehörigkeit in 21% der Patienten eine Therapieanpassung mit meist gesteigerter Behandlungsintensität.

Die Implementierung der PET/CTs ins Routine-Staging der Patienten mit einem Hodgkin Lymphom würde bei Stadien-bezogen gleichbleibenden Therapieintensitäten zu

einer intensiveren Therapie einiger Patienten führen. Unter Berücksichtigung einer relevanten Rate an Spättoxizitäten und Sekundärmalignomen setzt die reguläre Durchführung des PET/CTs eine Stadien-bezogene Anpassung der Behandlungsintensitäten voraus. Dem wurde und wird bereits in Studien Folge geleistet, in dem eine PET/CT adaptierte Deeskalation der Chemotherapie-Regime nachweislich durchführbar ist (Literatur HD15 + HD18; (Engert 2012, Kobe 2014, Borchmann 2017). Ebenso wird aktuell geprüft, ob ein Verzicht auf eine Radiotherapie nach PET/CT negativem Befund im Abschluss-Staging nach Chemotherapie in den frühen und mittleren Stadien sicher ist. Der Nachweis konnte in der HD15 Studie für fortgeschrittene Stadien erbracht werden. Außerdem hat eine Anpassung und weitere Verkleinerung der Bestrahlungs-Zielvolumina von involved-field auf involved-site eine maßgebliche Reduktion des Bestrahlungsfeldes mit sich gebracht (Girinsky 2014, Specht 2014).

Der Nutzen des PET/CTs spiegelt sich insbesondere in der Detektion von Knochenmarksbefällen wider, die historisch mit einer Rate von 5-8% angegeben wurden (Levis 2004). Wurde allerdings ein PET/CT im Rahmen des Staging eingesetzt, wurde eine Rate von 10-20% beobachtet. Außerdem zeigte sich bei den meist fokalen Anreicherungen kein CT-morphologisches Korrelat (El-Galaly 2012, Weiler-Sagie 2014, Chen-Liang 2015). Wurde in der Folge eines positiven Befundes im Knochenmark die Diagnostik durch MRT erweitert oder erfolgten gezielte Biopsien, so ließ sich eine hohe Sensitivität der Methode bestätigen:

Durch ein PET/CT im initialen Staging lassen sich Knochenmarksbefälle gut und sicher detektieren. Sie erscheinen meist als klar abgrenzbare FDG-positive Anreicherung; ein CT morphologisches Korrelat ist hingegen nicht regelhaft anzugrenzen (El-Galaly 2012, Weiler-Sagie 2014, Chen-Liang 2015). Im Falle einer gezielten Biopsie konnte gezeigt werden, dass eine sehr hohe Korrelation zwischen den PET-positiven Herden und einem histologisch nachgewiesenen Knochenmarksbefall bestand. Es zeigt sich eine deutlich höhere Sensitivität im Vergleich zur Beckenkammbiopsie (Purz 2011, Adams 2015b, Adams 2015c).

Bereits eine Meta-Analyse von Adams et al. 2014 kam auf der Grundlage von 9 Studien zu dem Schluss, dass sich mit Hilfe des PET/CTs im initialen Staging eine hohe Sensitivität und Spezifität in Bezug auf einen Knochenmarksbefall erzielen lässt. Da außerdem die Wahrscheinlichkeit eines negativen PETs und einem histologisch positivem Befall des Knochenmarks sehr gering ist (1.1%), kann auf eine Knochenmarksstanze im Routine Staging verzichtet werden (Adams 2014).

Anhand der präsentierten Daten wird deutlich, dass auch in Ermangelung prospektiv randomisierter Studiendaten die Fülle der qualitativ hochwertigen retrospektiv erhobenen Daten einen Vorteil für den Einsatz des PET/CTs bringt. Dies zeigt sich im Besonderen beim initialen Staging sowie in der Frage des Knochenmarkbefalls, sodass bereits internationale Leitlinien (Lugano-Kriterien (Cheson 2014) das PET/CT fest implementiert haben. Daher soll ein PET/CT im initialen Staging zur besseren Stadieneinteilung durchgeführt werden. Außerdem wird durch diese Untersuchung die Beurteilbarkeit und Interpretation des PET/CTs während oder nach Chemotherapie, als auch eine optimierte PET/CT basierte Therapiestratifizierung ermöglicht.

Für die Planung einer involved-site Radiotherapie sollte eine initiale Staging PET/CT-Untersuchung in Bestrahlungsposition erfolgen, um die Zielvolumendefinition entsprechend der ILROG-Kriterien (International Lymphoma Radiation Oncology Group) besser umsetzen zu können.

3.5. Psychoonkologische Diagnostik

3.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei jedem Patienten mit Hodgkin-Lymphom soll der Bedarf des Patienten nach einer psychoonkologischen Mitbetreuung geklärt werden. Jedem Patienten mit Hogkin-Lymphom soll die Möglichkeit eines psychoonkologischen Gesprächs orts- und zeitnah angeboten werden.
	Konsens

3.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.
	Starker Konsens

3.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Diagnosemittlung soll der Patient Informationen zu Selbsthilfegruppen erhalten.
	Konsens

Jedem Patienten mit Hodgkin-Lymphom sollte die Möglichkeit eines psychoonkologischen Gesprächs orts- und zeitnah angeboten werden und der Bedarf nach psychoonkologischer Betreuung geklärt werden. Das Angebot sollte niedrigschwellig erfolgen, z.B. mittels eines psychoonkologischen Screeningverfahrens (z.B. Distress-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.

Die S3 Leitlinie Psychoonkologie gibt krankheitsübergreifend Empfehlungen zum Thema Diagnostik und ermöglicht es somit ein umfassendes und bedarfsadaptiertes Angebot im Bereich der Psychoonkologie für den Patienten zu erstellen.

4. Aufklärung des Patienten und Therapieplanung

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

4.1. 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 10). 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 10.6) 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 11). 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 10.5 und 10.6).

Für weitere Empfehlungen und Hilfestellungen wird auf die S3-Leitlinie zur Psychoonkologie verwiesen (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>).

4.2. 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; Brillant 2007b; Brillant 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 Hämatologen, 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.

5. Therapie früher Stadien

Stephanie Sasse, Christian Baues, Hans-Theodor Eich, Boris Böll, Andreas Engert

Allgemeine Kommentare

5.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Allen Patienten <i>soll</i> eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden, sofern keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme unmöglich machen.
	Starker Konsens

5.1. Kombinierte Chemo-Strahlentherapie

5.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die kombinierte Chemo-Strahlentherapie <i>soll</i> als Primärtherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium durchgeführt werden.
GRADE	(Blank 2017)
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ moderate	PFS
⊕⊕⊕⊕ low	TRM
⊕⊕⊕⊕ low	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)
Nicht berichtet	QoL
	Starker Konsens

5.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Es <i>soll</i> keine alleinige Strahlentherapie durchgeführt werden (Ausnahmen siehe Kapitel 8.4 „Therapieempfehlungen bei NLPHL“).
GRADE	(Specht 1998)
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
Nicht berichtet	TRM
⊕⊕⊕⊕ low	Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)
Nicht berichtet	QoL
	Konsens

Patienten in frühen Stadien wurden in den vergangenen Jahrzehnten ausschließlich mit Bestrahlung in „extended-field“ (EF) oder „total-nodal-irradiation“ Technik behandelt. Mit diesem Therapieansatz konnte bei ca. 70% der Patienten eine Heilung erreicht werden, allerdings verminderte die 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 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 European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) publiziert, die in den randomisierten Studien H7F (Noordijk 2006) und H8F (Ferme 2007) ebenso eine Überlegenheit der Kombinationstherapie zeigen konnten (Blank 2017). Auch eine 1998 von Specht et al. publizierte Meta-Analyse 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.

5.2. Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen

5.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium soil mittels ABVD (Adriamycin=Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und DTIC=Dacarbazin) durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet	(Canellos 1992, Engert 2007, Engert 2010c, Behringer 2015) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

5.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Therapie soil mittels zwei Zyklen ABVD durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet	(Engert 2010b) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

Aufgrund seiner Effektivität und vergleichsweise geringen Nebenwirkungsrate ist ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) das am häufigsten angewandte Schema für Patienten in frühen Stadien. ABVD wurde bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien in randomisierten Studien mit alternativen Schemata wie MOPP (Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazine, Prednison) und Kombinationen wie MOPP-ABVD verglichen und hat sich als mindestens gleich wirksam wie die toxischeren MOPP- und MOPP-ABVD-Schemata erwiesen (Canellos 1992). Die Ergebnisse der Studien HD7 und HD10

zeigten unter Anwendung von kombinierter Chemo-Strahlentherapie mit ABVD eine hohe primäre Tumorkontrolle bei niedriger therapiebedingter Toxizität (Engert 2007, Engert 2010b).

Das alternative Schema Stanford V (Mechlorethamin, Doxorubicin, Vincristin, Bleomycin, Vinblastin, Etoposid, Prednison) erwies sich in der Amerikanischen „Phase III Inter-group Studie E2496“ bei Patienten im Stadium I/II mit vorliegendem Bulk gegenüber ABVD nicht als überlegen und ging zudem mit einer höheren Akuttoxizität einher (Advani 2015).

In Kombination mit einem modifiziertem ABVD-Schema, dem EBVP (Epirubicin, Bleomycin, Vinblastin, Prednison), wurde in der H9-Studie der EORTC geprüft, ob die Strahlentherapie-Dosis der „Involved-field“ (IF)-Strahlentherapie von 36 Gy auf 20 Gy reduziert werden kann oder ob auf die Strahlentherapie verzichtet werden kann. In einer Zwischenauswertung der H9-Studie konnte zwar bei 79% der Patienten in frühem Stadium nach der Chemotherapie eine komplette Remission dokumentiert werden, aber es ist anzumerken, dass die Patienten sechs Zyklen EBVP erhalten haben und dass auch bei den Patienten, die eine Vollremission (CR) nach sechs Zyklen EBVP erreicht hatten, nicht auf die konsolidierende Strahlentherapie verzichtet werden konnte (Noordijk 2005). Diese Daten deuten darauf hin, dass EBVP hinsichtlich der Effektivität dem ABVD nicht überlegen ist.

In der HD13-Studie wurde überprüft, ob auf die Gabe von Dacarbazin und/oder Bleomycin verzichtet werden kann, d.h. ob die Effektivität von ABV, AV oder AVD derjenigen von ABVD vergleichbar ist. Die Rekrutierung in die Therapiearme ohne Dacarbazin musste aufgrund der hohen Rezidivrate vorzeitig beendet werden. In der 2015 veröffentlichten Auswertung des primären Endpunkts, des 5-Jahres „freedom from treatment failure“ (FFTF) konnte auch eine Nicht-Unterlegenheit des AVD-Arms nicht gezeigt werden, so dass ABVD weiterhin als Standardchemotherapie in den frühen Stadien anzusehen ist (Behringer 2015).

Die Frage der erforderlichen Zahl der ABVD-Zyklen konnte in der HD10-Studie der GHSG beantwortet werden: die Therapiearme mit zwei Zyklen ABVD erwiesen sich gegenüber den Therapiearmen mit vier Zyklen ABVD auch bei Anwendung der niedrigeren Strahlentherapiedosis von 20 Gy in „involved-field“-Technik als nicht unterlegen, so dass 2 Zyklen ABVD in den frühen Stadien in Kombination mit Strahlentherapie als ausreichende Zyklenzahl anzusehen sind (Engert 2010b).

5.3. Rolle des PET/CTs zur weiteren Therapieentscheidung

5.6.	Konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad EK	Das PET/CT* nach 2 Zyklen ABVD kann als individuelle Entscheidung - z.B. bei jungen Patientinnen- durchgeführt und im Falle eines negativen PET/CTs der Nutzen der konsolidierenden Strahlentherapie mit dem potentiellen Sekundärmalignomrisiko abgewogen werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
	Konsens

In kleinen (77 bzw. 85 Patienten), nicht-randomisierten Studien aus Dänemark (Hutchings 2006b) und aus England (Hutchings 2005) wurde das Ergebnis des PET/CTs nach 2 Zyklen Chemotherapie beim Hodgkin Lymphom als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert. Diese und weitere kleinere prospektive Studien berichteten einen hohen negativen prädiktiven Wert eines negativen, d.h. unauffälligen PET/CTs nach der Chemotherapie (de Wit 2001, Naumann 2001, Spaepen 2001, Weihrach 2001, Sher 2009).

Basierend auf diesen Daten wurden mehrere prospektive, randomisierte Studien initiiert, um der Frage nachzugehen, ob bei Erreichen einer PET/CT-Negativität nach Applikation der Chemotherapie auf die anschließende Strahlentherapie verzichtet werden kann.

In die „RAPID“-Studie des britischen „National Cancer Research Institute“(NCRI) wurden Patienten im Stadium IA/IIA eines klassischen Hodgkin Lymphoms (bei Diagnosestellung lag bei ca. 70% der Patienten nach der GHSG-Risikostratifizierung ein frühes Stadium vor) bei Vorliegen eines negativen PET/CTs nach drei Zyklen ABVD entweder in einen Nachbeobachtungsarm oder in einen Therapiearm mit konsolidierender Strahlentherapie mit 30 Gy IF-RT randomisiert. Bei einem medianen Follow-up von 60 Monaten wurden im Beobachtungsarm 9.5% und im Strahlentherapiearm 3.5% Progresse dokumentiert. In der „Intent-to-Treat“-Analyse betrug das 3-Jahres progressionsfreie Überleben (PFS) 94.6% (95% Konfidenzintervall [CI], 91.5% bis 97.7%) im Bestrahlungsarm und 90.8% (95% CI, 86.9% bis 94.8%) im Beobachtungsarm; noch deutlicher war der PFS-Unterschied in der „Per-Protocol“-Analyse mit einem 3-Jahres PFS von 97.1% (95% CI, 94.7% bis 99.6%) im Bestrahlungsarm und von 90.8% (95% CI, 86.8% bis 94.7%) im Beobachtungsarm. Bei Festlegung einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 7% bzgl. des PFS waren die Kriterien der Nichtunterlegenheit des Beobachtungsarms damit nicht erfüllt (Radford 2015).

In der H10F Studie der EORTC/The Lymphoma Study Association (LYSA)/Italian Foundation for Lymphoma Study (FIL) wurden Patienten im Stadium I/II eines klassischen Hodgkin Lymphoms ohne Vorliegen eines definierten Risikofaktors bei Dokumentation eines negativen PET/CTs nach zwei Zyklen ABVD im Standardarm mit einem weiteren Zyklus ABVD gefolgt von 30 Gy „involved-node“ (IN)-RT und im experimentellen Arm mit zwei weiteren Zyklen ABVD ohne konsolidierende Strahlentherapie behandelt. Der experimentelle Arm wurde nach Vorliegen der Ergebnisse der 12-Monats-Interimsanalyse geschlossen, da im experimentellen Arm 9 Rezidive und im Standardarm nur 1

Rezidiv zu dokumentieren waren (1-Jahres PFS 94.9% (95% CI 91.9% bis 96.9%) bzw. 100%) (Raemaekers 2014).

Sowohl die RAPID Studie als auch die H10-Studie zeigen, dass der konsolidierenden Strahlentherapie auch bei negativem PET/CT nach 3 Zyklen ABVD ein relevanter Stellenwert zukommen.

In der von Sickinger et al., 2015, veröffentlichten Meta-Analyse wurde neben den Ergebnissen der RAPID- und der H10-Studie auch die von Picardi et al. 2007, veröffentlichte randomisierte Studie analysiert, in die Patienten mit vorliegendem Bulk, d.h. Vorliegen von mindestens einem intermediären Stadium eingeschlossen, vor dem PET/CT mit 6 Zyklen VEBEP (Vinblastine, Etoposide, Bleomycin, Epirubicin, Prednisone) behandelt und bei Vorliegen eines FDG-negativen Residuums in einen Nachbeobachtungsarm und in einen Arm mit konsolidierender Nachbestrahlung randomisiert wurden. Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse deuten ebenfalls daraufhin, dass der Verzicht auf eine konsolidierende Strahlentherapie trotz Dokumentation einer PET/CT-Negativität nach Induktionschemotherapie mit einem niedrigeren PFS einhergeht (Sickinger 2015).

In der HD16-Studie der GHSG wird die Frage eines PET/CT-basierten Strahlentherapieansatzes in den frühen Stadien des Hodgkin Lymphoms nach 2 Zyklen ABVD evaluiert. Die Rekrutierung der HD16-Studie wurde im Januar 2016 beendet. Die Ergebnisse der noch ausstehenden Auswertung werden die Frage, ob bei Vorliegen eines negativen PET/CTs nach 2-3 Zyklen ABVD auf die konsolidierende Strahlentherapie verzichtet werden kann, hoffentlich endgültig beantworten.

Im Hinblick auf die vorliegenden Daten der RAPID- und der H10-Studie sowie der beschriebenen Meta-Analyse kann eine PET/CT-basierte Entscheidung zum Verzicht auf die Strahlentherapie in den frühen Stadien des Hodgkin Lymphoms derzeit nicht empfohlen werden (siehe auch Empfehlung in Absatz 5.4). Bei fehlender therapeutischer Konsequenz kann daher auch keine Evidenz-basierte Empfehlung zur Anfertigung eines PET/CTs nach Abschluss der Chemotherapie in den frühen Stadien ausgesprochen werden.

Die Entscheidung, auf die Strahlentherapie bei Vorliegen eines negativen PET/CTs nach zwei Zyklen ABVD zu verzichten, kann nur individuell nach Abwägung des ohne Strahlentherapie statistisch erhöhten Rezidivrisikos mit dem potentiellen Risiko Strahlentherapie-assoziiertes Spättoxizität getroffen werden. Als potentiell Strahlentherapie-assoziiertes sekundärer solider Tumor ist das sekundäre Mamma-Karzinom zu nennen (Schaapveld 2015). In retrospektiven bzw. in Kohortenanalysen konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei Frauen bis zu einem Alter von 29 Jahren zum Zeitpunkt der Therapie des Hodgkin Lymphoms ein gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko der Entwicklung eines sekundären Mamma-Karzinoms vorliegt und, dass das Risiko mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt der Hodgkin-Lymphom-Diagnose abnimmt (Veit-Rubin 2012). Daher sollten insbesondere junge Patientinnen über das Risiko eines sekundären Mamma-Karzinoms bei Lokalisation des Bestrahlungsfeldes im Bereich der Mammæ/Mamma aufgeklärt und die Option einer PET/CT-basierten Entscheidung zur Strahlentherapie diskutiert werden. Sollte aufgrund des Vorliegens eines positiven PET/CTs oder unabhängig vom PET/CT-Befund die Entscheidung zur konsolidierenden Strahlentherapie gefällt werden, sollten- wie in Abschnitt 11.2 beschrieben- frühzeitig intensiviertere Vorsorgeuntersuchungen erfolgen. In der großen Kohortenanalyse von Veit-Rubin wurde nämlich gezeigt, dass bis zu 30 Jahre nach Therapie des Hodgkin-Lymphoms von einer steigenden Inzidenz des sekundären Mamma-Karzinoms

auszugehen ist. Bei den meisten Patientinnen wurde das Mamma-Karzinom in einem frühen, lokal begrenzten und damit kurativ behandelbarem Stadium diagnostiziert (Veit-Rubin 2012); diese Beobachtung unterstützt die Relevanz eines intensivierten Vorsorgeprogramms für dieses Patientenkollektiv.

5.4. Strahlentherapie

5.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Strahlentherapie nach Abschluss der Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium <i>soll</i> durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet	(Sickinger 2015, Blank 2017) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

5.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Das Zielvolumen nach Abschluss der Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium <i>soll</i> einer „involved-site“ (IS-) Strahlentherapie entsprechen.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet	(Specht 2014) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

5.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Bestrahlung nach Abschluss der Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium <i>soll</i> mit einer Verschreibungsdosis von 20 Gy durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet	(Engert 2010b) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

In den vergangenen 10-15 Jahren wurde in der Behandlung früher und intermediärer Stadien des Hodgkin Lymphoms die EF-Bestrahlung zu Gunsten der weniger toxischen und gleich effektiven IF-Bestrahlung nach Chemotherapie verlasst. Die Empfehlungen stützen sich hierbei insbesondere auf die Ergebnisse der GHSG HD8-Studie (Engert 2003, Sasse 2012); ähnliche Ergebnisse liegen aus der EORTC H8U Studie (Ferne 2007) und der Britischen BNLI Studie vor (Hoskin 2005).

Die IF-Strahlentherapie wurde außerdem in den abgeschlossenen GHSG Studien HD10 (Engert 2010b), HD11 (Eich 2010), HD13 (Behringer 2015) sowie HD16 in den frühen Stadien und in HD14 (von Tresckow 2012) in den intermediären Stadien eingesetzt.

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 Dosis (8.7% mit 30 Gy vs. 2.9% mit 20 Gy, $P < 0.001$) (Engert 2010b). Aktuelle Studien prüfen das durch Reduktion des Strahlenfelds erreichte Konzept der IN- Bestrahlung. In der aktuell rekrutierenden HD17 Studie der GHSG werden Patienten im intermediären Stadium mit 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} gefolgt von 2 Zyklen ABVD nach anschließendem PET/CT stratifiziert. Im Standardarm wird unabhängig vom Ergebnis der FDG-PET-Untersuchung eine IF-RT mit 30 Gy durchgeführt. Im experimentellen Arm werden Patienten mit einem positiven PET/CT in IN-RT ad 30 Gy bestrahlt (siehe auch Kapitel 6.3).

Das erfolgreiche Zielvolumenkonzept der IF-Bestrahlung wird zukünftig durch ein kleinvolumigeres Zielvolumen - die IS-Bestrahlung - ersetzt. Die International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) hat dazu eine Definition veröffentlicht (Specht 2014). Das klinische Zielvolumen (clinical target volume = CTV) basiert hierbei auf dem Lymphomvolumen vor Beginn der Chemotherapie (gross tumor volume = GTV) unter Berücksichtigung des Ansprechens nach der Chemotherapie plus einem geeigneten medizinisch begründeten Sicherheitssaum.

Dieses Konzept wurde bereits in sehr ähnlicher Form durch die EORTC in den Studien H9 und H10 als IN-RT eingesetzt (Girinsky 2006). Aktuell findet es zudem Anwendung in der noch bis Anfang 2017 rekrutierenden HD17 Studie der GHSG (Eich 2008). Da allerdings die IN-RT eine optimale initiale Bildgebung mittels PET/CT als Staginguntersuchung erfordert, kann sie als besonders präzise Form der IS-RT gewertet werden (Specht 2014).

Der Versuch, auf eine konsolidierende Bestrahlung bei negativem PET/CT nach Abschluss der Chemotherapie ganz zu verzichten, wurde wie in Absatz 0 beschrieben in der RAPID Studie und in der H10F Studie unternommen. Aufgrund einer höheren Rate an Ereignissen, musste die Randomisation in den experimentellen Arm der H10F Studie ohne konsolidierende Bestrahlung jedoch vorzeitig abgebrochen werden (Raemaekers 2014). Auch die Ergebnisse der RAPID Studie und aktuelle Meta-Analysen zum Vergleich von kombinierter Radiochemotherapie und alleiniger Chemotherapie lassen die Schlussfolgerung nicht zu, dass bei Erreichen einer kompletten Remission bzw. eines negativen PET/CTs nach der Chemotherapie auf die Strahlentherapie verzichtet werden kann (Radford 2015, Sickinger 2015, Blank 2017). 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 obsoleete Strahlentherapie, die subtotalnodale Bestrahlung, verwendet wurde (Meyer 2012).

5.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit einer Indikation zur Strahlentherapie können mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) oder volumetrisch modulierter Strahlentherapie (VMAT) bestrahlt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low	(Girinsky 2006, Cella 2010, Koeck 2012, Antoni 2013, Cella 2013, Maraldo 2013, Voong 2014, Filippi 2015) Geplantes Zielvolumen Organdosis
	Starker Konsens

Nach Entwicklung der 3D-Planung hat sich diese als Standard bei der Bestrahlung des Hodgkin Lymphoms etabliert. In den letzten Jahren findet jedoch zunehmend die intensitätsmodulierende Bestrahlung (IMRT) Verwendung. In zahlreichen Planungsstudien zeigte sich, dass mit einer IMRT im Vergleich zu einer 3D-geplanten Bestrahlung eine wesentlich bessere Schonung der Risikoorgane erreicht werden kann (u.a. (Cella 2010, Antoni 2013, Voong 2014, Filippi 2015)). Allerdings werden bei einer IMRT deutlich größere Volumina im Niedrigdosis-Bereich bestrahlt, so dass eine erhöhte Rate von strahleninduzierten Zweittumoren nicht ausgeschlossen werden kann (Girinsky 2006, Weber 2011, De Sanctis 2012, Cella 2013, Maraldo 2013, Schneider 2014, Filippi 2015). Bisher publizierte klinische Daten zeigen jedoch keine Nachteile einer IMRT (Lu 2012, Parikh 2016). Da allerdings keine ausreichenden Daten zur Langzeittoxizität wie z.B. der Rate an Zweittumoren vorliegen, kann einer IMRT aktuell nur nach individueller Abwägung der Vor- und Nachteile empfohlen werden. Sollte eine IMRT zum Einsatz kommen, sind durch den Einsatz bestimmter Techniken (z.B. der „butterfly“-Technik) die Lungen und die weiblichen Mammae besonders zu schonen (Fiandra 2012, Voong 2014). Auch sollte bei Erstellung eines IMRT-Plans ein fortgeschrittener Logarithmus wie der Monte-Carlo-Logarithmus verwendet werden (Koeck 2012).

5.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Zur besseren Schonung von Risikoorganen (vor allem dem Herzen) bei der Bestrahlung mediastinaler Lymphome sollte der zusätzliche Nutzen der tiefen Inspiration geprüft werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low	(Paumier 2011, Schneider 2014, Kriz 2015) Geplantes Zielvolumen Organdosis
	Starker Konsens

Bei einer mediastinalen Bestrahlung kann durch die Deep-Inspiration-Breathhold-Technik (DIBH) die Dosisbelastung der Lungen und des Herzens reduziert werden (Paumier 2012, Kriz 2015) und somit vermutlich auch die Rate der Zweittumore reduziert werden (Schneider 2014). Da auch erste klinische Daten zeigen, dass die DIBH-Technik sicher ist (Paumier 2011), sollte ihr Einsatz bei jeder mediastinalen Bestrahlung in Betracht gezogen werden.

5.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die Verwendung von Protonenbestrahlung kann bei ausgewählten Patienten mit strenger Indikation (z.B. prä- und/oder parakardialer Befall bei jungen Patientinnen) erwogen werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low	(Chera 2009, Hoppe 2012, Maraldo 2013, Sachsman 2015, Toltz 2015, Horn 2016) Geplantes Zielvolumen Organdosis
	Starker Konsens

In Planungsstudien konnte gezeigt werden, dass durch die Verwendung einer Bestrahlung mit Protonen die Lunge, die Mammae, das Herz und auch die sub-diaphragmalen Risikoorgane besser geschont werden können (Chera 2009, Hoppe 2012, Maraldo 2013, Sachsman 2015). Insbesondere konnte auch im Vergleich zur IMRT die Belastung im Niedrigdosis-Bereich reduziert werden (Toltz 2015, Horn 2016). Das errechnete Risiko für sekundäre Bronchial- und Mammakarzinome war erniedrigt (Maraldo 2013, Toltz 2015).

Insgesamt liegt jedoch wenig Evidenz zur Bestrahlung von Patienten mit Hodgkin Lymphomen mittels Protonen vor. Daher hat sich das Experten Panel der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) auf eine Empfehlung verständigt. Lediglich im Falle para- oder präkardialer Lymphome oder in Fällen, bei denen durch eine appa-Technik eine relevante Überlappung des Zielvolumens und der Brustdrüsen vorliegt, kann zur Verringerung der Dosisbelastung für Risikoorgane (Herz und weibliche Brust) eine Bestrahlung mit Protonen geprüft und bei besserer Schonung entsprechend den Kriterien der Empfehlung eine Bestrahlung mit Protonen durchgeführt werden.

Nach Bestrahlung erfolgt ein Restaging des Patienten, um das Therapieansprechen zu evaluieren. Obligatorische Untersuchungen des Restagings nach Bestrahlung enthalten:

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung des Patienten
- Labordiagnostik, wie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Differentialblutbild, Klinische Chemie (Gamma-GT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure), Alkalische Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH)
- Sonographie des Abdomens
- CT aller ursprünglich befallenen Regionen (zu CT im Follow-up, siehe Kapitel 11.1 zur Nachsorge des Patienten)

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

6. Therapie des intermediären Stadiums

Paul Bröckelmann, Hans Theodor Eich, Heinz Schmidberger, Andreas Engert

6.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Allen Patienten <i>soll</i> eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden, sofern keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme unmöglich machen.
	Starker Konsens

Allgemeine Hintergrundinformationen:

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

Von 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 4 x ABVD angewandt. In der GHSG HD8-Studie wurden zuvor Patienten in intermediären Stadien noch mit 2 Doppelzyklen COPP/ABVD und anschließend mit 30 Gy RT entweder im ausgedehnteren „extended field“ (EF) oder im wesentlich kleineren „involved-field“ (IF) behandelt. Zusätzlich wurde in beiden Therapiearmen ein initialer Tumor-Bulk mit weiteren 10 Gy bestrahlt. Da es keinen Unterschied im ereignisfreien Überleben und im Gesamtüberleben zwischen den Therapiearmen gab, wurde durch die Ergebnisse der HD8-Studie die IF-RT nach 4 Zyklen Chemotherapie als neuer weltweiter Standard für Patienten in intermediären Stadien etabliert (Engert 2003). Die IF-RT wurde im Verlauf auch durch Ergebnisse der H7U und H8U Studien der EORTC-GELA sowie Langzeitauswertung der GHSG HD8-Studie gegenüber einer EF-RT als sichere Modalität bestätigt (Ferre 2005, Noordijk 2006, Ferre 2007, Sasse 2017).

Zusammenfassend galten 4 Zyklen ABVD gefolgt von 30 Gy IF-RT vor 2010 als international akzeptierte Standardtherapie für Patienten in intermediären Stadien, gegen die alle neueren Konzepte getestet werden müssen. Patienten sollen möglichst immer im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden, um weiteren Therapiefortschritt zu ermöglichen.

Aktuelle Studien der GHSG sind unter <http://www.ghsg.org/> einsehbar.

6.1. Therapiekonzept, Art und Zahl der Chemotherapie Zyklen

6.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms im intermediären Stadium soll eine Kombinationstherapie bestehend aus mehreren Zyklen einer Polychemotherapie gefolgt von einer lokalen RT verabreicht werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet	(Eich 2010, von Tresckow 2012, Sasse 2017) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

6.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Es sollen insgesamt 4 Zyklen Polychemotherapie verabreicht werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet	(Eich 2010, von Tresckow 2012, Sasse 2017) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

6.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
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 ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet	(von Tresckow 2012, Skoetz 2017) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien) QoL
	Konsens

6.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Kontraindikation oder Ablehnung von BEACOPP _{eskaliert} sollte eine Chemotherapie bestehend aus 4 Zyklen ABVD als nächstbeste Option gewählt werden
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet	(Eich 2010, Sasse 2017) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

Um die Tumorkontrolle für Patienten in intermediären Stadien zu verbessern, wurde in der GHSG HD11-Studie die Standardtherapie von 4 Zyklen ABVD mit 4 Zyklen des intensiveren BEACOPP in der Basisdosierung verglichen. In der End- und Langzeitauswertung der HD11-Studie zeigte sich, dass BEACOPP_{basis} hinsichtlich der Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens nicht effektiver als ABVD ist, wenn im Anschluss eine 30Gy IF-RT appliziert wird (Engert 2010c, Sasse 2017). In der H9U-Studie der EORTC-GELA erhielten Patienten 4 oder 6 Zyklen ABVD oder 4 Zyklen BEACOPP_{basis} jeweils gefolgt von einer 30 Gy IF-RT. Nach 4 Jahren zeigte sich kein Unterschied bezüglich des ereignisfreien oder des Gesamtüberlebens (Ferme 2005). Diese Daten zeigen, dass weder die Erhöhung der Zykluszahl, noch die Einführung von BEACOPP_{basis} in intermediären Stadien die erwünschte höhere Wirksamkeit erbringt. Im Gegenteil zeigte eine randomisierte französische Studie vergleichbares ereignisfreies und Gesamtüberleben mit konsolidierender RT bei Erreichen einer kompletten Remission (CR) nach 3 oder 4 Zyklen ABVD. Hier wurde nach 4 Zyklen ABVD lediglich ein nicht-signifikanter Trend zu einer höheren CR-Rate beobachtet, sodass eine Erhöhung der Zykluszahl des weniger intensiven ABVD keinen relevanten Zusatznutzen zu bringen scheint (Arakelyan 2013).

In Anlehnung an die Erfolge bei fortgeschrittenen Stadien (Diehl 2003, Engert 2009, Federico 2009) wurde die Therapie in der nachfolgenden HD14-Studie der GHSG mittels BEACOPP in eskalierter Dosis weiter intensiviert: 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} gefolgt von 2 Zyklen ABVD wurden mit 4 Zyklen ABVD sowie jeweils 30 Gy IF RT verglichen. In der Endauswertung der Studie besteht eine statistisch signifikante Überlegenheit des experimentellen Armes (2x BEACOPP_{eskaliert} + 2x ABVD, „2+2“) gegenüber dem bisherigen Standard (4x ABVD) mit einem progressionsfreien Überleben von 95,3% gegenüber 89,3%. Die moderat erhöhte Akuttoxizität von „2+2“ hatte keine erhöhte Mortalität zur Folge. Auch war die Fertilität nach „2+2“ gegenüber 4x ABVD nicht reduziert und die Rate an sekundären hämatologischen Neoplasien nicht erhöht. Zudem zeigt das „2+2“ Schema einen Vorteil für alle Risikogruppen innerhalb der intermediären Stadien. Aus diesem Grund ist „2+2“ gefolgt von 30 Gy IF-RT seit 2010 neuer Standard der GHSG für Patienten ≤60 Jahren in intermediären Stadien definiert (von Tresckow 2012) und wurde für die nachfolgende GHSG HD17-Studie übernommen. Trotz des klaren Vorteils im PFS zeigte sich in der HD14-Studie allerdings kein Vorteil im Gesamtüberleben, wohl aufgrund wirksamer Rezidivtherapien sowie begrenzter Nachbeobachtungszeit. Ähnliche Ergebnisse mit einem signifikanten Vorteil im PFS für eine Chemotherapie mit BEACOPP_{eskaliert} gegenüber ABVD zeigten auch zwei Meta-Analysen von insgesamt 4 randomisierten Studien, die jedoch auch Patienten mit fortgeschrittenem HL beinhalteten (Skoetz 2017). Im Gegensatz zur erfolgreichen Therapieintensivierung mit

BEACOPP^{eskaliert} konnte in der Subgruppenanalyse einer randomisierten amerikanischen Studie kürzlich für Patienten im Stadium I/II mit großem Mediastinaltumor kein Vorteil einer Chemotherapie mit Stanford V gegenüber ABVD gezeigt werden (Advani 2015). In ausländischen Studiengruppen und Zentren wird zum Teil auch aufgrund von Praktikabilität, Historie oder Ideologie weiterhin ABVD in der Primärtherapie intermediärer Stadien appliziert. Abweichungen von diesen etablierten Therapieschemata sind ggf. aufgrund spezieller Situationen notwendig (z.B. anthrazyklinfreie Therapie bei ausgeprägter Kardiomyopathie).

Die obere Altersgrenze zur sicheren Anwendung von „2+2“ wurde aufgrund der höheren Toxizität des BEACOPP Schemas bei 60 Jahren festgelegt. Bei älteren mit BEACOPP behandelten Patienten zeigte sich sowohl in der HD9 Elderly-Studie als auch einer retrospektiven Auswertung der GHSG eine signifikant erhöhte Mortalität (Ballova 2005, Wongso 2013). Für ältere Patienten >60 Jahre in intermediären Stadien gibt es aktuell keinen Therapiestandard. Die Chemotherapieauswahl und -dosis sollte sich individuell nach dem Gesundheitsstatus und Therapieziel richten und die Behandlung möglichst im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Auf Grund deutlich erhöhter pulmonaler Toxizität bei Applikation von >2 Zyklen ABVD sollte bei >60-jährigen Patienten ab dem 3. Zyklus eine Therapiefortsetzung mit AVD erfolgen (Boll 2016).

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

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Labordiagnostik inkl. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Differential-Blutbild, Klinische Chemie (Gamma-GT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure), Alkalische Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH)
- Einmalige CT aller ursprünglich befallenen Regionen (zu CT im Follow-up, siehe Kapitel 11 zur Nachsorge)

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

6.2. Ergänzende Strahlentherapie

6.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Nach einer Chemotherapie mit 2 Zyklen BEACOPP ^{eskaliert} gefolgt von 2 Zyklen ABVD („2+2“) sollte eine konsolidierende RT mit einer Dosis von 30 Gy appliziert werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet	(Eich 2010, von Tresckow 2012) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

6.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Im Falle einer Chemotherapie mit 4 Zyklen ABVD soll eine konsolidierende RT mit einer Dosis von 30 Gy appliziert werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet	(Eich 2010, Sasse 2017) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

6.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Außerhalb von Studien soll eine konsolidierende RT erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet	(Eich 2010, von Tresckow 2012, Blank 2017) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

6.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Im Anschluss an eine systemische Chemotherapie soll eine „involved-site“ (IS-) gegenüber einer „involved-field“ (IF-)RT bevorzugt angewendet werden.
	(Specht 2014)
	Starker Konsens

In der Behandlung intermediärer Stadien des Hodgkin Lymphoms wurde die EF-RT in den letzten 15 Jahren weltweit von den repräsentativen Studiengruppen nach effektiver Chemotherapie zunächst zu Gunsten der IF-RT verlassen. Die GHSG stützt sich hierbei insbesondere auf die Ergebnisse der oben beschriebenen HD8-Studie: In der Erst- sowie Folgeauswertung dieser Studie mit 1064 auswertbaren Patienten konnten mit einer initialen medianen Beobachtungszeit von 54 Monaten 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, Sasse 2017). Die IF-RT wurde in der Folge in den abgeschlossenen

Studien HD10 (Engert 2010b, Adams 2015c, Sasse 2017), HD11 (Engert 2010c, Sasse 2017), HD13 (Behringer 2015) und HD14 (von Tresckow 2012) sowie den aktuellen GHSG HD16- und HD17-Studien für lokalisierte Stadien erfolgreich im Rahmen der kombinierten Therapie eingesetzt. Die IF-RT stellte somit bis zuletzt den internationalen Standard in der Behandlung früher und intermediärer Stadien des HL dar.

Das erfolgreiche Zielvolumenkonzept der IF-Bestrahlung wird bei der s.g. „involved-site (IS)“ Bestrahlung von den führenden Studiengruppen zukünftig sowohl in der klinischen Praxis als auch in Studien durch ein kleinvolumigeres Zielvolumen ersetzt. Dieses Konzept wurde bereits in sehr ähnlicher Form durch die EORTC in den Studien H9 und H10 als „involved-node“ (IN-)Radiotherapie eingesetzt (Girinsky 2006). Aktuell findet es zudem Anwendung in der kürzlich vollständig rekrutierten HD17-Studie der GHSG (Eich 2008). Da allerdings die IN-RT eine optimale initiale Bildgebung mittels PET/CT in Bestrahlungsposition erfordert, kann sie als besonders präzise Form der IS-RT gewertet werden (Specht 2014). Zur vereinfachten Umsetzbarkeit im klinischen Alltag hat die International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) eine Definition der IS-RT veröffentlicht (Specht 2014): Das klinische Zielvolumen (clinical target volume = CTV) basiert hierbei auf dem Lymphomvolumen vor Beginn der Chemotherapie (gross tumor volume = GTV) unter Berücksichtigung des Ansprechens nach der Chemotherapie plus einem geeigneten medizinisch begründeten Sicherheitssaum (s. Kapitel 5 Therapie des frühen Stadiums Empfehlungen 5.10.-5.12.)

Für HL-Patienten in mittleren Stadien sind derzeit 30 Gy die Standarddosis bei konsolidierender RT. Die Frage der optimalen RT-Dosis war zunächst nur retrospektiv untersucht worden, bis Anfang des Jahrtausends in den deutschen Hodgkin-Kinderstudien die Gesamtreferenzdosis nach initialer Chemotherapie auf 20-25 Gy abgesenkt wurde, ohne, dass sich die Therapieergebnisse hierdurch verschlechterten (Schellong 1999). In der GHSG HD11-Studie wurde bei erwachsenen Patienten prospektiv geprüft, ob eine reduzierte IF-RT-Dosis von 20 Gy genauso effektiv wie der Standard von 30 Gy bei möglicherweise geringerer Toxizität ist. Hierbei zeigte sich in der Erst- und der Langzeitauswertung, dass eine Reduktion auf 20 Gy allenfalls bei zuvor intensivierter Chemotherapie mit 4 Zyklen BEACOPP_{basis}, nicht aber nach 4 Zyklen ABVD möglich ist (Engert 2010c, Sasse 2017). Das in den GHSG HD14- und HD17-Studien verwendete „2+2“ Schema ist bei Berechnung der effektiven Dosis (Hasenclever 2001) nicht weniger intensiv als 4 Zyklen BEACOPP_{basis}, sodass hiernach theoretisch 20 Gy RT ausreichen könnten. Da die Reduktion auf 20 Gy allerdings in dieser Kombination nicht geprüft ist, wird eine Reduktion der RT-Dosis in dieser Leitlinie und außerhalb von Studien bisher nicht empfohlen.

Zu Details hinsichtlich der RT Durchführung und Technik siehe auch Kapitel 5 Therapie des frühen Stadiums Empfehlungen 5.10.-5.12..

Bislang gibt es keine überzeugenden Daten auf deren Basis generell empfohlen werden kann, gänzlich auf eine RT in intermediären Stadien zu verzichten. Einzelne klinische Studien, die sich für eine alleinige Chemotherapie in frühen oder intermediären Stadien aussprechen, sind als z.B. monozentrische nicht randomisierte Beobachtungen qualitativ unzureichend (Canellos 2010). Eine erste Meta-Analyse zeigte eine Überlegenheit sowohl in der Tumorkontrolle als auch im Gesamtüberleben für die Kombination aus Chemotherapie und RT gegenüber alleiniger Chemotherapie. Hier gingen 5 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 1245 Patienten ein, die jeweils eine Chemotherapie mit oder ohne ergänzende IF-RT verglichen (Herbst 2011). Eine weitere Studie, die in den lokalisierten Stadien I/II mit Risikofaktoren („early-stage unfavorable“) 2 Zyklen ABVD plus eine ausgedehnte „subtotal nodal“ RT mit 4-6 Zyklen ABVD ohne RT

verglichen, zeigte initial trotz der geringeren Chemotherapie ein besseres ereignisfreies Überleben für die kombinierte Modalität (Meyer 2005). Nach 12 Jahren zeigte sich im Gegensatz dazu ein schlechteres Gesamtüberleben mit Chemo- und RT. Aufgrund heutzutage deutlich kleinerer RT-Felder und weniger Chemotherapiezyklen sowie Hodgkin- bzw. therapiefernen Todesursachen im RT-Arm, ist dieses Konzept nicht mehr mit heutigen Therapieansätzen vergleichbar und daher als obsolet anzusehen (Meyer 2011). Eine gemeinsame Auswertung von mit ABVD behandelten deutschen und kanadischen Patienten mit lokalisiertem Befall zeigte eine bessere Tumorkontrolle bei vergleichbarem Gesamtüberleben für die Kombinationstherapie inkl. RT gegenüber einer Behandlung ohne RT (Klimm 2013). Eine Meta-Analyse von 5 Studien mit 1245 Patienten mit lokalisiertem Befall zeigte ebenfalls einen Vorteil im ereignisfreien sowie Gesamtüberleben für Patienten, die mit Chemo- und RT behandelt wurden (Blank 2017). Ob bei einem bestimmten prognostisch günstigen Patientenkollektiv mit negativer PET/CT nach Chemotherapie ggf. auf die RT verzichtet werden kann, ist Fragestellung aktueller klinischer Studien wie der EORTC H10U oder der GHSG HD17-Studie und Gegenstand des folgenden Kapitels .

6.3. Rolle des PET/CTs zur weiteren Therapieentscheidung

6.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Außerhalb von Studien solte nicht aufgrund eines PET/CT*-Ergebnisses vom Therapiestandard abgewichen werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet	(Sickinger 2015, Adams 2015c, Andre 2017) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

Angesichts hoher Akut- und relevanter Langzeittoxizität wurden, trotz guter Behandlungserfolge mit kombinierter Chemo- und RT, zuletzt an das Therapieansprechen adaptierte und individualisierte Behandlungsstrategien untersucht. Eine Positronenemissionstomographie (PET) mit F-18 Fluorodeoxyglukose (FDG) zur Beurteilung des Therapieansprechens während der Chemotherapie (meist nach 2 Zyklen) konnte hierbei als relevanter unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden (Hutchings 2005, Hutchings 2006b, Gallamini 2007, Terasawa 2009). Ob eine PET/CT-basierte Reduktion oder Intensivierung der weiteren Therapie bei Patienten im intermediären Stadium generell möglich ist und einen Gesamtvorteil für die Patienten bringt, erfordert größere, prospektiv randomisierte Studien. Eine Meta-Analyse von 10 kleineren Studien mit insgesamt 1389 Patienten in allen Stadien zeigte hohe Variabilität zwischen den Studien und insgesamt nur moderate Qualität der Evidenz, um eine Therapieänderung basierend auf einem Interim-PET/CT zu empfehlen. Im Gegensatz zu früheren Analysen oder einzelnen Studien zeigte sich das PET/CT v.a. geeignet, um ein Therapieversagen zu prognostizieren, wohingegen der negativ prädiktive Wert schwächer einzuordnen ist (Adams 2015c). In diesem Zusammenhang sind auch die Ergebnisse

der Endauswertung der EORTC H10 Studie für Patienten mit persistierender Stoffwechselaktivität im Interimstaging (PET/CT-positiv) nach 2 Zyklen ABVD zu sehen (Andre 2017): Diese Patientengruppe profitiert hinsichtlich des PFS von einer Therapieintensivierung mit 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} im Vergleich zur Fortführung mit ABVD (5-Jahres PFS 90,6% vs. 77,4%). Insgesamt zeigt sich aber auch nach Therapieintensivierung im Vergleich zu „2+2“ ein schlechteres 5-Jahres PFS, sodass dieser PET/CT-gesteuerte Ansatz nicht allgemein empfohlen werden kann.

Ein unauffälliges PET/CT geht jedoch nicht nur während der Therapie, sondern auch nach Abschluss einer Systemtherapie mit ABVD (Sher 2009) oder BEACOPP_{eskaliert} (Kobe 2008, Engert 2012) mit einem hohen negativ prädiktiven Wert einher. Ein individualisierter Therapieansatz, mit Verzicht auf RT bei im Anschluss an die Chemotherapie PET/CT-negativen Patienten, wurde daher in verschiedenen Studien untersucht. Bislang publizierte Daten einzelner Studien - inkl. der Endauswertung der EORTC H10 Studie in frühen und mittleren Stadien - zeigen übereinstimmend eine bessere Tumorkontrolle für die Durchführung einer RT auch bei PET/CT-negativen Patienten, ohne jedoch einen Unterschied im Gesamtüberleben zu berichten (Raemaekers 2014, Radford 2015). Zusammenfassend kommt eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass auch für PET/CT-negative Patienten bei Verzicht auf eine RT eine schlechtere Tumorkontrolle in Kauf genommen werden muss (Sickinger 2015). Zwei weitere stadienübergreifende Übersichtsarbeiten zeigen ebenfalls, dass ein PET/CT-negativer Tumorstatus nach Abschluss der Therapie bei ca. 6,8 – 7,5% der Patienten mit Tumorereignissen einhergeht und daher nicht mit vollständiger Heilung gleichzusetzen ist (Adams 2015a, Adams 2015d). Innerhalb der bereits vollständig rekrutierten GHSG HD17-Studie wird ebenfalls geprüft, ob nach „2+2“ bei PET/CT-negativen Patienten auf eine RT verzichtet oder bei PET/CT-positiven Patienten sicher 30Gy einer IN-RT verabreicht werden kann.

Auch wenn eine PET/CT-adaptierte Strategie zur Therapieänderung während oder nach der Systembehandlung bisher nicht etabliert ist, kann es spezielle Gründe geben, das PET/CT auch außerhalb von Studien als Hilfestellung zur weiteren Therapieentscheidung einzusetzen (z.B. Re-Evaluation von Grenzbefunden in der Bildgebung bei der initialen Stadien- bzw. Risikoeinteilung, Besonderheiten des Patienten/Krankheitsverlaufs/Toxizitätsprofils, frühzeitige Erkennung eines Progresses,...). Vor- und Nachteile einer individualisierten Therapiestrategie mittels PET/CT sollten frühzeitig mit dem Patienten besprochen und ein gemeinsames Behandlungskonzept festgelegt werden.

7. Therapie des fortgeschrittenen Stadiums

Stefanie Kreissl, Jan Kriz, Ralph Naumann, Heinz Schmidberger, Nicole Skoetz, Peter Borchmann

7.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Allen Patienten <i>soll</i> eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden, sofern keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme unmöglich machen.
	Starker Konsens

Hintergrundinformationen

Die Behandlung des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms besteht im Allgemeinen in einer Polychemotherapie mit gegebenenfalls anschließender Strahlentherapie. Genaueres zu Staging und Diagnostik siehe Kapitel 3.

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

7.1. Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen

7.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Erwachsene Patienten bis zu 60 Jahren mit fortgeschrittenem HL <i>sollen</i> mit BEACOPP _{eskaliert} behandelt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet	(Engert 2012, Skoetz 2013, Borchmann 2017) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

7.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Anzahl der Zyklen richtet sich nach dem Ergebnis des Interim-Stagings mittels PET/CT* nach 2 Zyklen. PET/CT-negative Patienten sollen 2 weitere Zyklen BEACOPP _{eskaliert} , PET/CT-positive Patienten sollen , wie bisher, 4 weitere Zyklen erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate Nicht berichtet	(Borchmann 2017b) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Tod durch Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

Weltweit werden verschiedene Schemata zur Chemotherapie des fortgeschrittenen HL eingesetzt. Als internationaler Standard gelten sechs bis acht Zyklen ABVD gefolgt von einer konsolidierenden Strahlentherapie auf initiale Bulk- oder Resttumoren über 1,5 cm im Durchmesser. Seit der GHSG HD15 Publikation definierte die Deutsche Hodgkin Studiengruppe „sechs Zyklen BEACOPP_{eskaliert} gefolgt von Strahlentherapie nur für Patienten mit PET/CT-positiven Resttumoren über 2,5 cm“ als neuen Standard in der Therapie des fortgeschrittenen HL (Engert 2012). Mit diesem Therapieansatz lag das Gesamtüberleben bei 95% nach fünf Jahren, was zuvor in keiner anderen Studie weltweit beschrieben werden konnte. Darüber hinaus war der negative prädiktive Wert der PET/CT-Untersuchung mit 94,6% hoch und bestätigte die Sicherheit dieser Methode zur Therapiestratifizierung bei Patienten mit PET/CT-negativen Tumorresten nach Chemotherapie. Basierend auf diesen Daten wurde BEACOPP_{eskaliert} mittlerweile auch von anderen europäischen Studiengruppen wie etwa der LYSA (Lymphoma Study Association) und der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) als Standardtherapie für das fortgeschrittene HL übernommen.

Der Stellenwert des PET/CTs als Methode zur Therapiestratifizierung im Sinne einer „Dosis-Eskalation“ wurde in einer englischen randomisierten Phase III Studie (RATHL-Studie) an Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom (IIB-IV, IIA + Risikofaktoren) geprüft (Johnson 2016). Alle Patienten erhielten initial 2 Zyklen ABVD und wurden im Falle eines positiven PET/CT-Ergebnisses nach 2 Zyklen mit entweder 6 Zyklen BEACOPP14 oder 4 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} weiterbehandelt. Patienten mit einem negativen PET/CT-Befund wurden zwischen weiteren 4 Zyklen ABVD vs. 4 Zyklen AVD randomisiert. Für keinen der 4 Therapiearme gab es eine Kontrollgruppe. PET/CT-Positivität war definiert als „über Leberniveau“ (Deauville 4). Patienten im Stadium IIA + Risikofaktoren entsprechen nach der Definition der GHSG dem mittleren Stadium. Das 3-Jahres PFS der PET/CT-positiven Patienten im Stadium III+IV lag bei 63,9% (52,9–72,9), bei den PET/CT-negativen Patienten 82,1% (76,5–86,5) für ABVD bzw. 82,1% (76,3–86,4) für AVD. In der Gesamtkohorte der Patienten im Stadium III und IV ≤ 60 Jahren lag das 3 Jahres PFS in dieser Studie bei 79,8% (95% CI, 76,3–82,9) und ist somit bereits ca. 10% schlechter als nach 5 Jahren mit BEACOPP als initialer Therapie (Engert 2012). Angesichts dieser Ergebnisse wird der Ansatz der PET/CT-adaptierten Dosisescalation von der Deutschen Hodgkin Studien Gruppe für Patienten im fortgeschrittenen Stadium nicht empfohlen.

BEACOPP_{eskaliert} wird aktuell in großen Teilen Europas, nicht jedoch in den USA oder im Vereinigten Königreich eingesetzt. Im Zentrum der wissenschaftlichen Debatte steht die höhere Rate der therapieassoziierten Akut- und Langzeitnebenwirkungen unter

BEACOPP^{eskalieret}. Der besseren Verträglichkeit und einfacheren Durchführbarkeit von ABVD steht jedoch eine deutlich höhere Rezidivrate gegenüber (Hoskin 2009, Viviani 2011, Gordon 2013). Bis dato wurden vier prospektive Studien veröffentlicht, in den ABVD und BEACOPP randomisiert verglichen wurden. Es folgt eine Gegenüberstellung der beiden Therapieschemata anhand der aktuellen publizierten Daten.

7.1.1. Therapieoutcome

Die Studie, die ABVD als Standard empfohlen hat (Viviani 2011), zeigte nach 60 Monaten medianer Nachbeobachtung ein Gesamtüberleben von 84%. In dieser randomisierten, italienischen Studie an 331 Patienten im fortgeschrittenem Stadium wurden 6-8 Zyklen ABVD mit 8 Zyklen BEACOPP (4x BEACOPP^{eskalieret} + 4x BEACOPPbasis) verglichen. Primärer Endpunkt der Studie war die Freedom from First Progression (FFP)-Rate, als sekundärer Endpunkt sollte das Gesamtüberleben beobachtet werden. Das FFP 7 Jahre nach Therapie war unter BEACOPP mit 12% Unterschied signifikant besser als unter ABVD (85% unter BEACOPP und 73% unter ABVD, $p=0,004$). Gleichzeitig zeigte sich in dieser Studie ein Vorteil im Gesamtüberleben bei einem mittleren Follow-up von 61 Monaten, der mit 5% jedoch nicht statistisch signifikant war (89% unter BEACOPP und 84% unter ABVD, $p = 0,39$). Die Autoren sprachen sich aufgrund der niedrigeren Toxizitätsrate und dem nicht signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben für das ABVD-Schema als Therapiestandard für das fortgeschrittene HL aus. Aus der fehlenden Signifikanz des Unterschieds im Gesamtüberleben kann jedoch nicht auf Gleichheit der beiden Therapieschemata geschlossen werden. Zudem war die Studie nicht dafür geplant, Unterschiede im Gesamtüberleben zu zeigen, weshalb die Patientenfallzahl zu gering war, um wahre Unterschiede im Gesamtüberleben ausreichend genau bestimmen zu können. Im indirekten Vergleich lag das Gesamtüberleben mit ABVD 11% unter dem Überleben in der HD15-Studie mit 6 Zyklen BEACOPP^{eskalieret} (Engert 2012).

Die 2012 veröffentlichte EORTC Studie ist die bislang größte von vier Studien, die diese beiden Chemotherapie-Schemata bei Hochrisiko-Patienten (definiert durch einen International Prognostic Score (IPS) ≥ 3) im Stadium III und IV direkt verglich (Carde 2016). Die Randomisierung erfolgte zwischen 8 Zyklen ABVD und 4 Zyklen BEACOPP^{eskalieret} + 4 Zyklen BEACOPPbasis. Es zeigte sich ein Unterschied im progressionsfreien Überleben (PFS) von 15% nach nur 4 Jahren (84% für BEACOPP^{eskalieret} vs. 69,4% für ABVD). Das Gesamtüberleben nach 4 Jahren war unter BEACOPP mit 90,3% ebenfalls deutlich besser als unter ABVD (86,7%), jedoch aufgrund der kurzen Beobachtungszeit noch nicht statistisch signifikant. Im ABVD Arm starben insgesamt 33 Patienten (BEACOPP $n=23$), wobei die Hauptursache das Hodgkin Lymphom selber war. Dies betraf 5,5% im ABVD Arm und 2,6% im BEACOPP Arm. Die Rate an Sekundärneoplasien lag nach vier Jahren bei 3,4% für ABVD und 4,7% für BEACOPP und war somit nicht unterschiedlich ($p=0,584$). Die Autoren schlussfolgerten, dass der primäre Endpunkt zwischen den Schemata vergleichbar war, wohingegen deutlich mehr Progression und Rezidive unter ABVD beobachtet wurden.

Eine weitere Phase III-Studie prüfte diese beiden Therapieansätze an Niedrig-Risiko-Patienten (IPS < 3) mit fortgeschrittenem HL (Mounier 2013). Eingeschlossen wurden Patienten < 60 Jahre im Stadium III oder IV nach Ann Arbor mit einem International Prognostic Index IPI von 0–2. 150 Patienten konnten randomisiert werden, 80 für den ABVD und 70 für den BEACOPP Arm. Die CR Rate lag bei 85% für ABVD und 90% für BEACOPP. Rezidive waren nach ABVD signifikant häufiger (14 versus 3). Nach einem medianen Follow-up von 5,5 Jahren waren insgesamt acht Patienten gestorben: sieben nach ABVD und einer nach BEACOPP. Nach 5 Jahren zeigte sich in dieser Studie ebenfalls eine signifikante Überlegenheit im Sinne des PFS von 18% unter BEACOPP (75% ABVD vs. 93%

BEACOPP; HR=0,3. p=0,007). Das Gesamtüberleben war mit 99% unter BEACOPP höher als unter ABVD (92%; HR=0,18. p=0,06).

Der Benefit von BEACOPP ist demnach für alle Patienten im fortgeschrittenen Stadium unabhängig von dem IPS-Score gleich signifikant. Vor allem aber ist der Unterschied klinisch relevant und für den einzelnen Patienten bedeutsam. Der Unterschied wurde in vier von vier Studien in gleichem Ausmaß gefunden, sodass eine Gleichwertigkeit von ABVD hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter wissenschaftlichen Kriterien ausgeschlossen werden kann (siehe Tabelle 16). Eine gepoolte Analyse des Gesamtüberlebens in diesen 4 Studien bestätigte einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben mit zunehmender Nachbeobachtungszeit (Andre 2016).

Tabelle 16: PFS und OS von ABVD und BEACOPP-Varianten im direkten Vergleich in vier Studien

Studie	Gruppe	N	5-Jahres PFS	Unterschied BEACOPP begünstigend (%)	p	5-Jahres OS	Unterschied BEACOPP begünstigend (%)
HD 2000	ABVD	99	68	13	0,038	84	8
	BEACOPP (4 esc + 2std)	98	81			92	
IIL †	ABVD	168	73	12	0,004	84	5
	BEACOPP (4 esc + 4 std)	163	85			89	
IG 20012 IPS 3-7 ‡	ABVD	275	69	15	0,0003	86,7	4
	BEACOPP (4 esc + 4 std)	274	84			90,3	
LYSA H34 IPS 0-2	ABVD	77	75	18	0,008	92	7
	BEACOPP (4 esc + 4 std)	68	93			99	
HD15	6 BEACOPPesc	711	91			95,3	

PFS: Progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; esc: eskaliert; std: Standard; † 7-Jahres PFS; ‡ 4-Jahres PFS;

Eine im Jahr 2013 von der GHSG in Kooperation mit der Cochrane Hematological Malignancies Group (CHMG) und der Universität Bern publizierte Netzwerkanalyse widmete sich ebenfalls der Frage nach der Wahl der initialen Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem HL. Insgesamt konnten 77 Publikationen identifiziert werden und 14 unterschiedliche Studien, die 11 unterschiedliche Regime in dieser Indikation getestet hatten. Mehr als 10.000 Patienten und 47.000 Patientenjahre im Follow-up mit 1.189 Ereignissen waren für die Auswertung verfügbar. Das mediane Follow-up Intervall betrug 5,9 Jahre (Skoetz 2013).

Für ABVD wurde ein Gesamtüberleben von 88% nach fünf Jahren angenommen. Diese Annahme beruht auf einer Schätzung, die eine Verbesserung der Ergebnisse über die

Zeit voraussetzt. Ein solcher Trend konnte in allen verfügbaren Studien von 1980–2010 beobachtet werden. Beim Vergleich der Überlebensraten zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil für sechs Zyklen BEACOPP_{eskaliert} oder acht Zyklen BEACOPP14. Selbst acht Zyklen BEACOPP_{eskaliert} waren signifikant besser als der Standardarm ABVD. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein BEACOPP-enthaltendes Schema das beste Schema bezüglich des Gesamtüberlebens ist, betrug 100%. In einer weiteren Analyse wurden digitalisierte Kaplan-Meier Analysen verwendet. Hierbei zeigte sich ein Gesamtüberlebensunterschied von 10% nach fünf Jahren zum Vorteil von BEACOPP_{eskaliert}. Der Unterschied im Gesamtüberleben ist jedoch nicht nur statistisch hochsignifikant. Die Hazards und somit die Überlebensunterschiede zeigten sich über die Zeit zunehmend, was einmal mehr die klinische Bedeutung einer initial maximal effektiven Lymphomkontrolle unterstreicht. Die Schwäche dieser Meta-Analyse liegt insbesondere in den unterschiedlichen Einschlusskriterien der verschiedenen Studien. So wurden in den ABVD-Studien überwiegend auch frühe Stadien eingeschlossen, was für die BEACOPP-enthaltenden Studien nicht der Fall war. Insofern ist der berechnete und gefundene Effekt wahrscheinlich unterschätzt. Ebenfalls muss vor einer Verallgemeinerung dieser Ergebnisse gewarnt werden, da alle BEACOPP-enthaltenden Studien in Europa durchgeführt wurden.

In Ländern mit breiter medizinischer Versorgung und Infrastruktur bietet BEACOPP_{eskaliert} einen wesentlichen Überlebensvorteil, der in allen indirekten und direkten Vergleichen und schließlich auch in dieser Meta-Analyse mit höchster Evidenz bewiesen wurde. Ein entsprechendes Gesundheitssystem ist jedoch eine wesentliche Voraussetzung für eine sichere Durchführung der Therapie mit BEACOPP_{eskaliert}. In Deutschland, so zeigen es die Studien der GHSG, ist BEACOPP_{eskaliert} sicher im stationären und ambulanten Versorgungssektor durchführbar.

7.1.2. Therapie-assoziierte Mortalität (TRM) unter BEACOPP_{eskaliert}

In der Diskussion über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von BEACOPP_{eskaliert} kommt der therapie-assoziierten Mortalität eine besondere Bedeutung zu. Eine retrospektive Analyse der GHSG von über 3400 Patienten im fortgeschrittenen Stadium, die in den Studien HD9, HD12 oder HD15 mit BEACOPP_{eskaliert} behandelt wurden, ergab eine TRM von insgesamt 1,9%. Häufigste Ursache therapieassoziiierter Todesfälle waren Infektionen in Neutropenie. Etwa ein Drittel aller Todesfälle ereignete sich während des 1. Zyklus Chemotherapie, weshalb die GHSG seither die stationäre Verabreichung des 1. Zyklus BEACOPP_{eskaliert} empfiehlt. Ein Patientenalter ≥ 40 Jahre sowie ein schlechter Allgemeinzustand (Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status - ECOG) = 2 oder Karnofsky $< 80\%$ waren die Hauptrisikofaktoren in der multivariaten Analyse. Maßnahmen wie eine obligate Dexamethason-Vorphase Therapie für Patienten > 40 Jahre sowie eine obligate Antibiotika Prophylaxe für die Dauer der Aplasie im Rahmen der aktuellen GHSG Studie für fortgeschrittene Stadien (HD18) konnten die TRM Rate mittlerweile für alle Patienten auf 0,7% senken (Wongso 2013).

Das TRM Risiko ist demnach mithilfe der klinischen Parameter „Alter“ und „Allgemeinzustand“ gut abschätzbar. Patienten unter 40 Jahren in gutem Allgemeinzustand hatten in dieser Analyse eine TRM von $< 1\%$, so dass die Therapie in diesem Kollektiv als sicher und ambulant durchführbar eingestuft werden kann. Diese Charakteristika treffen auf die Mehrzahl unserer Patienten zu.

7.1.3. Anzahl der Zyklen

Bei einem Gesamtüberleben von 95% unter dem aktuellen Standard von 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} liegt die aktuelle Herausforderung in der Behandlung des fortgeschrittenen HL in der Verbesserung der First-Line Therapie hinsichtlich der therapieassoziierten

Akut- und Langzeitnebenwirkungen (Engert 2012). Mit dem Ziel, die Nebenwirkungsrate bei gleichbleibend gutem Therapieerfolg zu minimieren, evaluierte die HD18 Studie der GHSG die Reduktion der Zyklenanzahl für Patienten mit gutem, frühen Therapieansprechen. Bis zur Endauswertung der HD15 Studie lag der Standard bei 8 Zyklen BEACOPP_{eskaliert}, nach dem Studienamendment im Juni 2011 wurde der neue Standard 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} in die HD18 Studie übernommen. Die Beurteilung des frühen Ansprechens auf die Chemotherapie erfolgte nach 2 Zyklen mittels Positronenemissionstomographie (PET)/CT. Während PET/CT-positive Patienten weiterhin 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} erhielten, wurden PET/CT-negative Patienten zwischen der Standardtherapie (6/4 weitere Zyklen) und dem experimentellen Therapiearm (2 weitere Zyklen) randomisiert. Die Rekrutierungszeit dieser internationalen, randomisierten Phase III Studie dauerte von 2008 bis 2014. Insgesamt wurden 2101 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 1005 Patienten mit negativem Interim-PET/CT (Borchmann 2011).

In der Endauswertung 2017 zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit von 4 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} im Sinne des PFS (5-Jahres PFS für 8/6x BEACOPP_{eskaliert}: 90,8% [95% CI: 87,9% - 93,7%]; 5-Jahres PFS für 4 Zyklen: 92,2% [95% CI: 89,4% - 95,0%]). Die Rate der hämatologischen Toxizitäten (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) Grad 3-4 lag mit 90% im experimentellen Arm deutlich unter der Rate im Standardarm (95%), die Rate der schweren Infektionen konnte ebenfalls deutlich reduziert werden (15% für 8/6x BEACOPP_{eskaliert} versus 8% für 4x BEACOPP_{eskaliert}). Akute schwere Organtoxizitäten wurden bei 18% der Patienten im Standardarm und bei 8% im experimentellen Arm beobachtet. Die bessere Therapieerträglichkeit unter 4 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} führte zu einem Vorteil im Gesamtüberleben nach 5 Jahren mit 97,7% (96,2-99,3) im Vergleich zum Standardarm mit 95,4% (93,4-97,4; p=0,004) (Borchmann 2017b).

Basierend auf diesen Ergebnissen definiert die Deutsche Hodgkin Studiengruppe 4 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} als neuen Therapiestandard für PET/CT-2-negative Patienten. PET/CT-positive Patienten werden weiterhin mit insgesamt 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} behandelt.

7.1.4. Neue Ansätze in der Therapie des fortgeschrittenen HL- Targeted Therapy

Eine weitere Strategie zur Reduktion der therapieassoziierten Toxizitäten stellt die Implementierung von neuen, zielgerichteten Substanzen wie etwa Brentuximab Vedotin (Adcetris®) in die Primärtherapie dar. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin transportiert über Bindung an das tumorspezifische CD30 Antigen ein hochpotentes synthetisches Zytostatikum, Monomethylauristatin E (MMAE), direkt in die maligne Zelle. Das Zytostatikum aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide führt über eine Unterbrechung des mitotischen Spindelapparats zum Zellzyklus-Arrest und in Folge zur Apoptose aller CD30-exprimierenden Zellen. Der Vorteil dieses neuen Wirkungsprinzips liegt in der Selektivität der Chemotherapie für die malignen Zellen (Okeley 2010, Younes 2010).

Brentuximab Vedotin hat in einer im Juni 2012 veröffentlichten Phase II Studie eine außerordentlich gute Verträglichkeit bei sehr guter Wirksamkeit im Rezidiv nach Hochdosis-Chemotherapie gezeigt (Younes 2012). Unter bis zu 16 Zyklen Brentuximab Vedotin in 3-wöchigem Abstand wurde bei über 90% der Patienten ein Tumoransprechen beobachtet und immerhin 34% erreichten eine erneute komplette Remission. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren überwiegend mild und klinisch gut beherrschbar. Die europaweite Zulassung zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30-positiven HL nach Autologer Stammzelltransplantation (ASCT) bzw. nach

mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder Polychemotherapie nicht in Frage kommen, erfolgte Ende 2012.

Aufgrund des einzigartigen Wirkmechanismus und auch klinisch überzeugenden Verhältnisses von Wirkung zu Nebenwirkung sollte Brentuximab Vedotin schließlich auch in die Primärtherapie integriert werden.

Eine amerikanische Phase I Studie mit 51 Patienten testete erstmals die Sicherheit und Verträglichkeit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit ABVD bzw. AVD in der Primärtherapie des fortgeschrittenen HL. Die Patienten erhielten jeweils entweder 6 Zyklen ABVD-A (Adcetris®) oder 6 Zyklen AVD-A. Wegen unerwarteter Todesfälle, aufgrund pulmonaler Ereignisse in der Kombination von Bleomycin und Brentuximab Vedotin, wurde der ABVD-BV Arm abgebrochen und ein Arm mit AVD-BV (AVD-A, Adcetris) eröffnet. In diesem wurden 26 Patienten mit einer fixen Dosis von BV (1,2 mg/kg KG) behandelt. Die Neutropenie Grad 3 oder 4 Rate lag in dieser Kombination bei 73%, also höher als mit ABVD zu erwarten wäre. Dasselbe gilt für die Neuropathie Rate, die mit 69% für die sensorische und 16% für die motorische Neuropathie sehr hoch ausfiel (Younes 2013). Überwiegend handelte es sich dabei um Grad 1 oder 2 Neuropathien, leider jedoch berichten die Autoren nicht, ob sich diese nach Beendigung der Therapie wieder erholen oder nicht. Eine abschließende Beurteilung über die Bedeutung dieser Nebenwirkung ist daher nicht möglich, so dass auch für die Beurteilung der Sicherheit dieser Kombination die bereits laufende weltweite Phase-III-Studie von AVD-A (Adcetris) versus ABVD abgewartet werden muss (NCT01712490). Die Ergebnisse dieser Studie werden eine genauere Beurteilung der Wirksamkeit und insbesondere der Nebenwirkungen ermöglichen, die durch Kombination zweier Tubulin-Inhibitoren entstehen können.

7.1.5. Targeted BEACOPP-Studie der GHSG

Der Ansatz der „targeted therapy“ wurde schließlich auch von der Deutschen Hodgkin Studien Gruppe untersucht. Hierfür wurde das klassische BEACOPP-Schema vollständig überarbeitet und in zwei unterschiedlichen Varianten mit Brentuximab Vedotin kombiniert. In einem konservativen Ansatz wurde Vincristin durch BV ersetzt und Bleomycin gestrichen (BrECAPP). In einem stärker modifizierten Schema wurde zusätzlich Procarbazin durch Dacarbazin ersetzt und die langfristige Gabe von Prednison von einer kurzfristigen Gabe von Dexamethason abgelöst (BrECADD). Ziel ist die Reduktion insbesondere der Procarbazin-, Bleomycin- und Vincristin-assoziierten Nebenwirkungen bei gleichzeitigem Erhalt der hohen Effektivität des klassischen BEACOPP_{eskaliert}-Regimes. Beide neuen Schemata wurden anschließend in der „Targeted BEACOPP-Studie“, einer randomisierten Phase II Studie, an 104 Patienten mit fortgeschrittenem HL getestet (Eichenauer 2017 accepted, not published). Bezogen auf den primären Endpunkt und die komplette Remissionsrate nach Abschluss der Chemotherapie zeigte sich für beide Varianten eine Wirksamkeit, die der von BEACOPP_{eskaliert} entspricht (86% für BrECAPP [95%-CI: 73%-94%] und 88% für BrECADD [95%-CI: 77%-96%]). Sehr ermutigend waren aber vor allem die Daten zur Machbarkeit und Sicherheit, die für beide Varianten, insbesondere aber für das BrECADD-Schema, deutlich höher ausfiel als für BEACOPP_{eskaliert}. Die Rate der schweren Organtoxizitäten lag im BrECADD Arm bei 4% im Vergleich zu 17% mit BrECAPP.

Das BrECADD-Schema wird aktuell in einer internationalen, randomisierten Phase III Studie der GHSG, der HD21-Studie, mit dem aktuellen Standard BEACOPP_{eskaliert} verglichen (NCT02661503). Untersucht wird die Nicht-Unterlegenheit des neuen Schemas hinsichtlich der Therapiewirksamkeit sowie Überlegenheit in Bezug auf die therapie-

assoziierte Morbidität. Die Rekrutierung läuft seit Juli 2016 und wird voraussichtlich 2020 abgeschlossen sein. Insgesamt sollen 1500 Patienten eingeschlossen werden.

7.2. Rolle des PET/CTs zur weiteren Therapieentscheidung

7.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Mit Hilfe des PET/CTs* während einer laufenden Chemotherapie (Interim-PET/CT) <i>soll</i> das individuelle Ansprechen auf die Therapie frühzeitig erfasst werden. Im Rahmen von Studien (GHSG HD18) wurde gezeigt, dass das FDG-PET/CT nach 2 Zyklen Chemotherapie mit BEACOPP eine Selektion der Patienten erlaubt, bei denen eine weitere Reduktion der Chemotherapie möglich ist.
GRADE	(Borchmann 2017b)
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ moderate	PFS
⊕⊕⊕⊕ low	TRM
⊕⊕⊕⊕ low	Langzeitnebenwirkungen (Tod durch Sekundärneoplasien)
Nicht berichtet	QoL
	Starker Konsens

Das PET/CT zur Beurteilung des Therapieansprechens nach 2 Zyklen Chemotherapie ist heute Standard (Cheson 2014). Darüber hinaus wurde in hochwertigen, randomisierten Studien gezeigt, dass durch das frühe PET/CT nicht nur unter Therapie progrediente Patienten frühzeitig erkannt werden können, sondern, dass auch die auf die Therapie ansprechenden Patienten von einer PET/CT gesteuerten Therapie profitieren (Andre 2017, Borchmann 2017).

7.3. PET/CT nach Chemotherapieabschluss

7.5.	PET/CT nach Chemotherapie
Empfehlungsgrad A	Mit Hilfe des PET/CTs* nach Therapie soll das individuelle Ansprechen auf die Chemotherapie beurteilt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate	(Engert 2012) Sensitivität Spezifität
	Starker Konsens

7.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nach Chemotherapie mit BEACOPP ^{eskaliert} soll die Entscheidung über eine konsolidierende Strahlentherapie von Resten $\geq 1,5$ cm Größe PET/CT-basiert erfolgen. *CAVE: Zugelassene Indikation als Leistung der GKV ist der Einsatz der PET zur Entscheidung über die Bestrahlung von mittels CT dargestellten Resttumoren eines Hodgkin-Lymphoms mit einem Durchmesser von $> 2,5$ cm nach bereits erfolgter Chemotherapie.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate	(Kobe 2008, Hutchings 2009, Engert 2012) Sensitivität Spezifität
	Starker Konsens

7.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für andere Therapieregime ist der Stellenwert der FDG-PET/CT* nach der Chemotherapie in fortgeschrittenen Stadien hinsichtlich einer möglichen Therapieadaptation noch nicht ausreichend geprüft. Außerhalb von Studien soll nicht aufgrund eines PET/CT-Ergebnisses vom Therapiestandard abgewichen werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
	Konsens

Zu Empfehlung 7.5.

Bei mehr als 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.

Das PET/CT im Abschlussstaging nach Chemotherapie ist Standard (Cheson 2014). In der HD15 Studie für fortgeschrittene Stadien konnte gezeigt werden, dass bei PET/CT negativen Patienten nach effektiver Chemotherapie (BEACOPP) auf die Bestrahlung verzichtet werden kann (Engert 2012).

7.4. Rolle der Strahlentherapie

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten, die auf die Chemotherapie angesprochen haben, aber PET/CT*-positives Restgewebe zeigen, sollen eine lokale Strahlentherapie erhalten. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet	(Engert 2012) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien) QoL
	Starker Konsens

7.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
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 ⊕⊕⊕⊕ moderate	(Vijayakumar 1992, Brincker 1994) Dose-response Analyse
	Starker Konsens

Zu Empfehlung 7.8.

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. In der Endauswertung nach 5 Jahren lag das FTF aller Patienten, die bestrahlt wurden, bei 90% versus 87% ohne konsolidierende Strahlentherapie. Eine Subgruppen-Analyse zeigte einen deutlichen Benefit der konsolidierenden Bestrahlung für Patienten mit Resterkrankung nach Ende der Chemotherapie (5,8% Unterschied im FTF). Patienten mit initialer Bulktumorregion, die nach Ende der Chemotherapie in CR waren, profitierten hingegen nicht signifikant von einer Nachbestrahlung. Als Schlussfolgerung der HD12 Studie wurde die Indikation für die additive Strahlentherapie somit auf Patienten mit Resttumor nach Chemotherapie beschränkt (Borchmann 2011). Eine Langzeitanalyse der HD12 Studie mit 10 Jahren Nachbeobachtungszeit bestätigte die Überlegenheit der Bestrahlung in diesem Patientenkollektiv mit einem PFS-Vorteil von 6,3% und einem Unterschied im Gesamtüberleben von 6% (von Tresckow & Kreissl not published).

Auch eine holländische Studie beschäftigt sich mit der Frage der konsolidierenden Strahlentherapie nach vorausgegangener Chemotherapie. 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 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 1998). Diese Meta-Analyse 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/CT-positiven Resttumor $\geq 2,5$ 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 2008). Auch die Endauswertung der HD15 Studie kann diese Beobachtungen belegen (Engert 2012). Innerhalb Deutschlands gilt als Therapiestandard der Verzicht auf eine konsolidierende Bestrahlung bei negativem PET/CT nach mindestens 6 Zyklen BEACOPP^{eskaliert}. Siehe hierzu auch Kapitel 7.3 „PET/CT nach Chemotherapieabschluss“.

Bezüglich der Wahl des Strahlentherapie-Feldes sollte wie bereits oben erwähnt eine lokale Strahlentherapie, die den PET/CT-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 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 7.9.

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 1992, Brincker 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.

Des Weiteren 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 (Kriz 2015). Dies könnte für fortgeschrittene Stadien ebenfalls zutreffen, weshalb man auf eine Verringerung der Strahlendosis verzichtet.

Details zur Bestrahlungstechnik finden Sie im Kapitel zu den frühen Stadien unter Abschnitt 5.4. „Strahlentherapie“.

8. Therapie von Subgruppen

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

8.1.	Konsensbasierte Empfehlung
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 zu optimieren. Dies 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.

8.1. Therapieempfehlungen bei älteren Patienten

8.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem HL im frühen Stadium sollten 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer 20 Gy involved-site Strahlentherapie eingesetzt werden
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet	(Engert 2010b) Gesamtüberleben PFS TRM Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien) QoL
	Konsens

8.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ältere Patienten (>60 Jahre) mit einem HL im intermediären Stadium sollten mit 2 Zyklen ABVD gefolgt von 2 Zyklen AVD und einer 30 Gy involved-site Strahlentherapie behandelt werden. BEACOPP sollte bei diesem Patientenkollektiv nicht eingesetzt werden.
	Konsens

8.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem HL im intermediären Stadium können als Alternative zum A(B)VD-Schema bei Nicht-Ansprechen das PVAG (Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabine)-Schema oder Einzelsubstanzen wie z.B. Gemcitabine gefolgt von einer lokalisierten Strahlentherapie von Lymphomresten (> 1,5 cm) eingesetzt werden.
	Starker Konsens

8.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei fitten älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem HL im fortgeschrittenen Stadium sollte eine Polychemotherapie mit 2 Zyklen ABVD gefolgt von 4 bis 6 Zyklen AVD oder mit 6 bis 8 Zyklen PVAG jeweils gefolgt von einer lokalisierten Strahlentherapie größerer (>1,5 cm) Lymphomreste ad 30 Gy eingesetzt werden. BEACOPP sollte bei diesem Patientenkollektiv nicht eingesetzt werden.
	Konsens

8.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei allen Patienten mit einem HL und relevanten Komorbiditäten sollte eine Monotherapie z.B. mit Gemcitabine oder Vinorelbine verabreicht werden, alternativ kann eine alleinige lokale Radiotherapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

8.7.	Konsensbasierte Empfehlung
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).
	Starker Konsens

8.8.	Konsensbasierte Empfehlung
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 konventionellen Chemotherapeutika eingesetzt werden.
	Starker Konsens

8.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem Rezidiv eines HL kann eine palliative Strahlentherapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

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-site (IS-) Strahlentherapie mit einer Dosis von 20 Gy auch für ältere Patienten, sofern aufgrund von Komorbiditäten keine Kontraindikationen gegen eine solche Behandlung bestehen (Engert 2010b).

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 IS-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 zwei Zyklen ABVD gefolgt von zwei Zyklen AVD sowie einer IF-Strahlentherapie mit einer Dosis von 30 Gy (Boll 2016). Bleomycin sollte aufgrund einer deutlich erhöhten Rate an pulmonalen Komplikationen nicht über den zweiten Zyklus ABVD hinaus weitergegeben werden. Im Falle eines Nicht-Ansprechens auf diese Therapie besteht eine alternative Behandlungsmöglichkeit in Gabe von sechs bis acht Zyklen einer Chemotherapie nach dem PVAG-Protokoll (Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabine) gefolgt von einer lokalisierten Bestrahlung größerer Lymphomreste (> 1,5 cm). Dieses Schema wurde in einer Phase-II-Studie, in welche 59 ältere HL-Patienten in intermediären (n=4) und fortgeschrittenen Stadien (n=55) eingeschlossen wurden, erprobt. Die Ansprechraten waren bei

tolerabler Toxizität vergleichbar mit den nach der ABVD-basierten Standardtherapie beobachteten (Boll 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 einer Chemotherapie nach den BEACOPP^{eskaliert}-Schema, nicht durchgeführt werden sollte, erhalten über 60-jährige mit fortgeschrittenem HL, sofern der Allgemeinzustand es zulässt, zwei Zyklen ABVD gefolgt von vier bis sechs Zyklen AVD sowie einer lokalisierten Bestrahlung größerer Lymphomreste (> 1,5 cm). Alternativ ist auch hier eine Therapie mit sechs bis acht Zyklen nach dem PVAG-Schema, gefolgt von einer lokalisierten Bestrahlung größerer Lymphomreste (> 1,5 cm), möglich (Boll 2011, Boll 2016).

Therapie älterer Patienten, die nicht für eine Polychemotherapie qualifizieren

Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht mit einer Polychemotherapie behandelt werden können, sollte eine Chemotherapie mit einer Einzelsubstanz, 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 rezidiviertem HL

Nur ein kleiner Anteil älterer Patienten mit rezidiviertem HL qualifiziert für die Durchführung einer Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation. In der Regel erfolgt eine palliative Therapie, in deren Rahmen zumeist konventionelle Chemotherapeutika wie Gemcitabine, Vinorelbine, Trofosamid oder Bendamustin, zunehmend jedoch auch zielgerichtete Substanzen wie Brentuximab vedotin, *small molecules* wie Lenalidomid und Everolimus oder in die PD-1/PD-L1-Achse eingreifende Antikörper wie Nivolumab und Pembrolizumab zum Einsatz kommen (Helsing 1997, Santoro 2000, Boll 2010, Johnston 2010, Younes 2010, Armand 2016, Younes 2016). In einigen Fällen kommt eine palliative Strahlentherapie in Frage.

8.2. Geschlechtsspezifische Therapieempfehlungen

8.10.	Konsensbasiertes Statement
EK	Es gibt keine Indikation zur geschlechterspezifischen Therapie beim erwachsenen HL-Patienten.
	Starker Konsens

Bei erwachsenen Patienten beider Geschlechter kommen in der Behandlung des 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 dem PET/CT ein Werkzeug zur Therapielenkung zur Verfügung steht, hatten und haben diese Erkenntnisse keinen Einfluss auf die Behandlung des HL.

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

8.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit HIV-HL im frühen Stadium sollten 2 Zyklen ABVD gefolgt von 20 Gy involved-site Strahlentherapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens
8.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit HIV-HL im intermediären Stadium sollten 4 Zyklen BEACOPP basis oder 4 Zyklen ABVD, jeweils gefolgt von einer involved-site Strahlentherapie ad 30 Gy eingesetzt werden.
	Starker Konsens
8.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit HIV-HL im fortgeschrittenen Stadium sollten 6 Zyklen BEACOPP basis oder 6 bis 8 Zyklen ABVD, jeweils gefolgt von einer lokalisierten Strahlentherapie größerer (>1,5 cm) Lymphomreste eingesetzt werden.
	Konsens
8.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei HIV-Patienten mit vorgeschädigter Lunge sollte auf die Gabe von Bleomycin verzichtet werden.
	Konsens

8.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit einem Rezidiv eines HIV-HL sollte eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erfolgen, sofern der Patient dafür qualifiziert.
	Starker Konsens

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, Besson 2015). Gründe hierfür sind eine verminderte Rate opportunistischer Infektionen und eine bessere Verträglichkeit der Chemotherapie, die daher konsequenter verabreicht werden kann.

Therapie

Da Daten aus prospektiven Studien nur in begrenztem Umfang verfügbar sind, sollte die Therapie des HIV-HL in Anlehnung an bei HIV-negativen Patienten etablierten Behandlungskonzepten erfolgen. 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). In einer neueren Fall-Kontroll-Studie zeigten sich nach einer Chemotherapie mit ABVD in Bezug auf die CR-Rate (74% vs 79%) sowie das *event-free survival* (EFS) (59% vs 66%) und das Gesamtüberleben (81% vs 88%) nach 5 Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen unter einer cART stehenden HIV-positiven Patienten (n=93) und HIV-negativen Patienten (n=131) (Montoto 2012).

Auch das BEACOPP basis-Schema hat sich in einer kleinen Pilotstudie bei HIV-HL-Patienten als gut machbar erwiesen (Hartmann 2003). Die CR-Rate betrug hier 100%. 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, 13% in intermediären und 66% in fortgeschrittenen Stadien (Hentrich 2012). Die geplante Therapie bestand aus 2 Zyklen ABVD plus involved-field (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 bei HIV-negativen Patienten mit HL in frühen Stadien aus zwei Zyklen ABVD gefolgt von einer IF-Strahlentherapie mit einer Dosis von 30 Gy, weshalb dieses Protokoll auch bei Patienten mit HIV-HL verwendet wurde. Es erscheint in frühen Stadien jedoch ein Ananalogschluss zu HIV-negativen Patienten möglich, so dass auch beim HIV-HL die Gabe des aktuellen Standards bestehend aus zwei Zyklen ABVD gefolgt von einer IS-Strahlentherapie mit einer Dosis von 20 Gy gerechtfertigt ist. Ebenso dürfte eine IS-Strahlentherapie im Anschluss an die Chemotherapie auch bei Patienten mit intermediären Stadien ausreichend sein. Die CR-Raten bei Patienten in frühen, intermediären und fortgeschrittenen Stadien betragen 96%, 100% und 86% bei einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 100%, 88% und 88% nach 2 Jahren sowie einem 2-Jahres-OS von 96%, 100% und 87%.

Zum Einsatz des BEACOPP^{eskaliert}-Schemas bei Patienten mit HIV-HL liegen keine Erfahrungen vor. Auch der Stellenwert des PET/CTs bei diesem Patientenkollektiv ist unklar. Da eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation auch bei Patienten mit HIV-HL gut durchführbar ist, sollte diese Therapiemodalität im Fall eines HIV-HL-Rezidivs bei Patienten ohne Kontraindikationen durchgeführt 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 (Hartmann 2003, Hentrich 2012, Besson 2015). Zu achten ist auf eine den Erfordernissen der HIV-Infektion Rechnung tragende antimikrobielle Prophylaxe und eine engmaschige Überwachung der Patienten.

8.4. Therapieempfehlungen bei NLPHL

8.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren sollen ausschließlich strahlentherapeutisch behandelt werden.
	Starker Konsens

8.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren soll die involved-site Strahlentherapie (30 Gy) eingesetzt werden.
	Starker Konsens

8.18.	Konsensbasierte Empfehlung
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 5, 6 und 7)
	Starker Konsens

8.19.	Konsensbasierte Empfehlung
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.
	Starker Konsens

8.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem rezidierten NLPHL können analog Patienten mit einem klassischen HL mit einer Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation behandelt werden (siehe auch Empfehlungen in Kapitel 9).
	Konsens

8.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem rezidierten NLPHL können alternativ zu einer Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation mit Rituximab oder einem anderen anti-CD20-Antikörper oder einer konventionellen Chemotherapie therapiert werden.
	Konsens

8.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem lokalisierten Rezidiv eines NLPHL können alternativ zu einer Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation bei vorhandener Strahlenreserve lokal bestrahlt werden.
	Starker Konsens

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. Der klinische Verlauf ist 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 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 lediglich strahlentherapeutisch behandelt (Eichenauer 2015). Hierbei zeigte sich die Bestrahlung im involved-field (IF-RT) als ebenso effektiv wie die Bestrahlung größerer Felder. Gemäß den Empfehlungen der *International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG)* kann jedoch eine weitere Reduktion des Bestrahlungsfelds erfolgen, so dass Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren mit einer alleinigen IS-RT ad 30 Gy behandelt werden sollten (Specht 2014).

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/CT-positiven Restbefunden, in fortgeschrittenen Stadien (Eich 2010, Engert 2010b, Engert 2012). 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 bis zu 30% liegt und damit höher ist als lange Zeit angenommen (Al-Mansour 2010).

Analog zum cHL besteht die Standardtherapie bei ausgedehnteren Rezidiven in einer Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. Belastbare Daten hierzu gibt es jedoch aufgrund fehlender prospektiver Studien oder 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 die anti-CD20-Antikörper Rituximab und Ofatumumab als Monosubstanz beim rezidierten NLPHL getestet wurden (Schulz 2008, Advani 2014, Eichenauer 2016). Die Ansprechraten waren mit 90-100% exzellent. Zum Teil wurden durch die Therapie dauerhafte Remissionen erzielt, so dass unter Berücksichtigung der geringen Toxizität der Antikörper diese Therapieform eine Alternative zur Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzellrückgabe darstellt. Weitere Therapiemöglichkeiten bestehen je nach Vorbehandlung und Ausdehnung des Rezidivs in einer konventionellen Chemotherapie und der lokalen Bestrahlung (Eichenauer 2016).

9. Rezidivtherapie

Bastian von Tresckow, Michael Fuchs, Horst Müller, Christian Baues, Peter Borchmann, Andreas Engert

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

9.1. Rolle des PET/CTs im Rezidiv

Vorbemerkung: Wenn nicht anders angegeben, bezieht sich der Begriff "Positronen-Emissions-Tomographie (PET)" im folgenden Kapitel auf PET mit dem Tracer F-18-Fluorodesoxyglucose (FDG).

9.1.1. PET/CT zur Diagnostik des Rezidivs

9.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Diagnose und Stadienbestimmung eines rezidivierten oder eines persistierenden Hodgkin Lymphoms soll ein CT oder PET/CT* durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ moderate	(Hutchings 2006a, Zinzani 2007, Zinzani 2009, Lee 2010, Mocikova 2010, Petrusch 2010, Bednaruk-Mlynski 2015) Sensitivität Spezifizität
	Konsens

9.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Wenn mittels PET/CT* der Rezidiv- oder Persistenzverdacht eines Hodgkin Lymphoms gestellt wird, soll eine histologische Sicherung angestrebt werden (siehe auch Kapitel 3 „Diagnostik und Stadieneinteilung“). *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ moderate	(Jerusalem 2003, Zinzani 2007, Lee 2010, Mocikova 2010) Sensitivität Spezifizität
	Starker Konsens

9.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Wenn bei Rezidiv- oder Persistenzverdacht eines Hodgkin Lymphoms im PET/CT* keine histologische Sicherung erfolgen kann, können in Abwägung gegen den Therapiebedarf Verlaufs-PET/CT*-Untersuchungen durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low	(Jerusalem 2003, Zinzani 2009) Sensitivität Spezifizität
	Starker Konsens

Zu den Empfehlungen 9.1.bis 9.3.

Der Nutzen des initialen PET/CTs bei Rezidiv oder Progress ist analog zur Situation bei Erstdiagnose unter den Aspekten einer Optimierung des Stagings zur genaueren Stadien- und Risikoeinteilung, der Optimierung der Knochenmarkdiagnostik und der Therapie-Stratifizierung während der Chemotherapie und nach Abschluss der Chemotherapie zu betrachten (siehe auch „Diagnostik und Stadieneinteilung“ Kapitel 3.4.1 „Stellenwert des PET/CTs“). Auch bei der Therapie eines Rezidivs oder Progresses ergibt sich durch ein im PET/CT entdecktes höheres Stadium häufig eine direkte Behandlungskonsequenz (siehe auch Kapitel 9.2.1.4. „Konsolidierungstherapie nach (erster) Transplantation bei Hochrisikopatienten“). Ein PET/CT ist aber zur Stadieneinteilung bei Rezidiv nicht zwingend erforderlich. Bei begründetem Rezidiv/Progressverdacht oder bei bereits histologisch gesichertem Rezidiv soll daher zum Staging vor Therapieeinleitung ein CT oder PET/CT erfolgen. Falls ein PET/CT durchgeführt werden soll, ist die Klärung der Kostenerstattung zu beachten.

Weniger klar ist die Datenlage zum PET/CT in der Nachsorgesituation nach Erstlinientherapie. In einer größeren, prospektiven Studie, in der auch 57 Patienten mit mediastinalem Hodgkin Lymphom eingeschlossen wurden, hatten 21 ein positives PET/CT 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 2007). In einer kleineren prospektiven Studie mit 36 Hodgkin Lymphom Patienten wurde nach Abschluss der Therapie alle vier bis sechs Monate ein PET/CT 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/CT-Untersuchungen, die mit weiteren Restaging-Maßnahmen inklusive Verlaufs-PET/CT-Untersuchungen abgeklärt wurden (Jerusalem 2003). In einer weiteren großen, prospektiven Studie mit 160 Hodgkin Patienten erhielten die Teilnehmer nach erfolgreicher Therapie (komplette Remission, CR) regelmäßige PET/CT-Untersuchungen im Follow-up. Die Rate falsch positiver PET/CT-Untersuchungen war in dieser Untersuchung aufgrund der Einführung eines modifizierten PET/CT-Bewertungssystems gering. In etwa 10% der Untersuchungen wurde ein frühes, mit anderen Methoden nicht nachgewiesenes Rezidiv entdeckt (Zinzani 2009). Eine aktuelle, retrospektive Analyse berichtete von 94 Patienten mit Hodgkin Lymphom mit negativem PET/CT bei Behandlungsabschluss, bei denen in der Nachsorge Follow-up PET/CT-Untersuchungen durchgeführt wurden (Mocikova 2010). Bei 18 asymptomatischen Patienten wurden im Verlauf positive PET/CT-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/CT-Untersuchungen falsch positiv. Nur 4% der routinemäßig angeordneten PET/CT-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 des PET/CTs hier nur 23% (Lee 2010). In einer dritten retrospektiven Analyse mit ähnlichem Ansatz wurden 134 Patienten ausgewertet, die PET/CT-Untersuchungen nach kompletter Remission erhalten hatten und bei positivem PET/CT biopsiert worden waren. Hier wurde ein positiv prädiktiver Wert der PET/CTs von 0.98 ermittelt (Petrausch 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 des PET/CTs in dieser Studie war 28%, der negativ prädiktive Wert des PET/CTs 100% (El-Galalay 2011).

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich das PET/CT grundsätzlich zur früheren Erkennung eines Rezidivs sowohl bei klinisch unauffälligen Patienten als auch bei Patienten mit klinisch vermutetem Rezidiv eignet. Sowohl Anzahl der durch das PET/CT früher erkannten Rezidive als auch der positive prädiktive Wert des PET/CTs schwankten allerdings in den verschiedenen Studien beträchtlich. Ferner gibt es keine Studien, die belegen, dass durch die frühere Erkennung im Rahmen der Nachsorge auch bessere Therapieergebnisse erzielt werden können. Auch die erhöhte Strahlenbelastung durch häufige PET/CT-Untersuchungen muss hier in die Nutzen-Risiko-Bewertung einfließen (Lee 2010). Mit der derzeitigen Datenlage lässt sich die Rolle des Routine-PET/CT in der Nachsorge nach Erstlinientherapie nicht abschließend bewerten, es besteht hier ein dringender Forschungsbedarf. Deutlich wird anhand der Daten allerdings, dass falsch positive Befunde bei dem PET/CT in der Nachsorge-Diagnostik häufig sind. Bei positivem PET/CT nach Abschluss der Therapie inklusive einer eventuellen Bestrahlung (Kobe 2008, Engert 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/CT-Untersuchungen erfolgen, da falsch positive PET/CT-Untersuchungen im Verlauf negativ werden können (Jerusalem 2003).

9.1.2. PET/CT vor Hochdosismotherapie mit autologer Transplantation

9.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom soll nach der Salvage-Therapie vor der autologen Transplantation ein PET/CT* durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ moderate	(Adams 2016, Brockelmann 2017) Sensitivität Spezifizität
	Starker Konsens

9.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Ein positives PET/CT* vor der geplanten autologen Transplantation soll weder zu einem Abbruch der Transplantationsstrategie führen, noch Grundlage für einen Wechsel auf eine allogene Transplantation sein. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	(Jabbour 2007, Castagna 2009, Mocikova 2010, Moskowitz 2010, Brockelmann 2017) Sensitivität Spezifizität
	Starker Konsens

Zu den Empfehlungen 9.4. und 9.5.

Viele Daten zeigen, dass Patienten mit positivem PET/CT vor Transplantation ein schlechteres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben haben, als Patienten mit negativem PET/CT. In einer gemeinsamen Analyse von funktionellen Untersuchungen mit entweder PET/CT- 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 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 2010). Eine kleinere Serie von 24 Patienten mit PET/CT nach zwei Zyklen Salvage-Therapie berichtete ein 2-Jahres progressionsfreies Überleben von 93% bei PET/CT negativen und 10% bei PET/CT positiven Patienten (Castagna 2009). Schot et al. berichteten, dass die PET/CT-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 2007). In einer Analyse von 76 Hodgkin Lymphom Patienten mit PET/CT nach Salvage-Therapie rezidierten nach autologer Transplantation 11 von 20 PET/CT-positiven und 14 von 56 PET/CT negativen Patienten. In einer univariaten Analyse wurde ein negatives PET/CT 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 2011). In einer größeren retrospektiven Analyse mit 111 Hodgkin Lymphom Patienten, die mindestens eine partielle Remission vor einer autologen Transplantation erreicht hatten, war ein positives PET/CT nach Salvagetherapie mit schlechterem progressionsfreiem Überleben (PET/CT+ 23%, PET/CT- 79%) und Gesamtüberleben (PET/CT+ 55%, PET/CT- 90%) assoziiert (Devillier 2012). In einer prospektiven Studie, welche die Evaluation einer Zweitlinien-Salvagetherapie mit nicht-kreuzresistenter Chemotherapie zum Ziel hatte, erhielten Patienten mit einem positiven PET/CT nach ICE-Salvage-Therapie eine weitere Chemotherapie mit Gemcitabin, Vinorelbin und liposomalem Doxorubicin, um ein negatives PET/CT zu erreichen. Patienten, die mit einem negativen PET/CT hochdosistherapiert und autolog transplantiert wurden, hatten ein ereignisfreies Überleben von >80% im Vergleich zu 28,6% bei den PET/CT-positiven Patienten (Moskowitz 2012). Ein systematisches Review zeigte ebenfalls die prognostische Bedeutung des PET/CTs vor autologer Transplantation (Adams 2016). Schließlich bestätigte sich in einer großen, internationalen Validierungsstudie mit 389 Patienten der hohe prognostische Wert eines Risikoscores mit einem positiven PET/CT nach der Salvagetherapie als einer von fünf signifikanten, nicht-redundanten Risikofaktoren für das progressionsfreie Überleben (Brockelmann 2017). Zusammenfassend soll der PET/CT-Status vor Hochdosischemotherapie und autologer Transplantation erhoben werden, um in Kombination mit anderen Risikofaktoren das Risikoprofil des individuellen Patienten zu bestimmen. Bei Hochrisikopatienten sollte eine Konsolidierungstherapie nach der Hochdosischemotherapie (siehe auch Kapitel 9.2.1.4. „Konsolidierungstherapie nach (erster) Transplantation bei Hochrisikopatienten“) erwogen werden. An dieser Stelle muss betont werden, dass das positive PET/CT vor der Salvagetherapie als Risikofaktor gegenüber anderen Risikofaktoren nicht überschätzt werden sollte: In der o.g. großen Analyse (Brockelmann 2017) zeigten die fünf Risikofaktoren Stadium IV bei Rezidiv, primärer Progress (Rezidiv ≤ 3 Monate), ECOG ≥ 1 , Bulk ≥ 5 cm und schlechtes Ansprechen auf die Salvagetherapie einen ähnlichen Einfluss auf das PFS in der multivariaten Analyse. Da auch ein großer Anteil der Patienten mit positivem PET/CT nach der Salvagetherapie geheilt werden kann und Daten zur Überlegenheit anderer Strategien fehlen, soll ein positives PET/CT vor der geplanten autologen Transplantation weder zu einem Abbruch der Transplantationsstrategie führen, noch Grundlage für eine allogene Transplantation sein.

9.1.3. PET/CT nach Hochdosischemotherapie und autologer Transplantation

9.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom kann zur Abklärung des Remissionsstatus bei vorher positivem Befund nach der autologen Transplantation ein PET/CT* durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low	(Palmer 2011, Sucak 2011) Sensitivität Spezifizität
	Konsens

Zur Bedeutung des PET/CTs zum Restaging nach Transplantation gibt es keine prospektiven Daten. In einer retrospektiven Analyse von Sucak et al. wurde von 43 Hodgkin Patienten mit PET/CT einen Monat nach autologer Transplantation berichtet (Sucak 2011). 13 Patienten hatten ein positives PET/CT. Das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit negativem PET/CT war beim letzten Follow-up-Termin 72,9% gegenüber 0% bei Patienten mit positiver PET/CT. Das Gesamtüberleben betrug 95,8% gegenüber 49,8%. Die Patienten mit negativem PET/CT nach Transplantation hatten ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben. In einer Analyse von Palmer et al. wurde im Gegensatz dazu keine signifikante Assoziation zwischen PET/CT nach Transplantation und Prognose gefunden (Palmer 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 des PET/CTs nach Transplantation derzeit ungeklärt ist. Es gibt ferner derzeit keine Studien darüber, wie auf ein positives PET/CT ohne CT-morphologischen Progress 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 das PET/CT in die Entscheidung über das weitere Vorgehen mit einbezogen werden. So kann das PET/CT beispielsweise Entscheidungshilfe zur Indikationsstellung einer Biopsie, einer Bestrahlung oder zur Durchführung von Verlaufskontrollen sein.

9.1.4. PET/CT im Follow-up

Zur Rolle des PET/CTs im Follow-up nach autologer Transplantation gibt es keine Daten. Es liegt allerdings der Vergleich mit der Situation bei Erstrezidiv oder Progress nahe (siehe Kapitel 9.1.1. „PET/CT zur Diagnostik des Rezidivs“), 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.

9.2. Therapie des Rezidivs

9.2.1. Transplantation

9.2.1.1. Patientenauswahl für eine Transplantation

9.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten bis 60 Jahre ohne schwere Begleiterkrankungen sollen bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosismtherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet Nicht berichtet	(Rancea 2013) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Langzeitnebenwirkungen Lebensqualität
	Starker Konsens

9.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten über 60 Jahre in gutem körperlichem Zustand und ohne schwere Begleiterkrankungen können bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosismtherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.
	Starker Konsens

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit spätem Rezidiv (mindestens ein Jahr) nach autologer Transplantation können mit einer zweiten autologen Transplantation behandelt werden.
	Starker Konsens

Zu Empfehlung 9.7.

Basierend auf zwei randomisierten Studien (Linch 1993) sowie einem systematischen Review mit Meta-Analyse (Rancea 2013) ist die Hochdosismtherapie mit autologer Transplantation heute die Standardtherapie für geeignete Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom. In den großen, prospektiven Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim rezidivierten oder progredienten Hodgkin Lymphom wurden nur Patienten bis 60 Jahre eingeschlossen (Schmitz 2002, Josting 2010). Für Patienten über 60 gibt es keine prospektiven Daten. Es sollen daher Patienten bis 60 Jahre mit Hochdosismtherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt werden (vgl. auch 10.2.1.1 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 Hochdosismchemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

Zu Empfehlung 9.8.

Durch demographische Veränderungen und verbesserte supportive Therapie können heute auch ältere Patienten (>60 Jahre) grundsätzlich einer Hochdosismchemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation unterzogen werden. Eine monozentrische, retrospektive Analyse verglich die Therapieergebnisse der autologen Stammzelltransplantation von Patienten mit rezidiviertem oder progredientem Hodgkin-Lymphom über und unter 60 Jahre (Puig 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 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 9.7.) über 60 Jahre können mit einer autologen Stammzelltransplantation behandelt werden.

Zu Empfehlung 9.9.

In einer retrospektive 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 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, nicht randomisierten Analyse und der kleinen Fallzahl ist eine zweite autologe Stammzelltransplantation eine Alternative für Patienten mit spätem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation.

9.2.1.2. Salvage-Therapie vor Hochdosistherapie bei einer autologen Transplantation

9.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten sollen vor der Hochdosistherapie bei einer autologen Transplantation eine Salvage-Therapie erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet Nicht berichtet	(Schmitz 2002, Brockelmann 2017) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Langzeitnebenwirkungen Lebensqualität
	Starker Konsens

9.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Als Salvage-Therapie-Schema sollten Patienten vor der Hochdosistherapie zwei Zyklen zeitintensiviertes DHAP erhalten.
GRADE Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet	(Josting 2002) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität
	Starker Konsens

9.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten können vor der Hochdosistherapie statt DHAP eine Salvage-Therapie mit einem alternativen Schema erhalten, z.B. IGEV.
GRADE Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet	(Santoro 2007) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität
	Starker Konsens

9.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten sollen zwischen Salvage- und Hochdosistherapie keine zwischengeschaltete sequentielle Hochdosistherapie erhalten, sondern zeitnah mit der myeloablativen Hochdosischemotherapie behandelt und transplantiert werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ high Nicht berichtet	(Josting 2010) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität
	Starker Konsens

9.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten sollen , wenn sie durch die Salvage-Therapie mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreichen, zeitnah transplantiert werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet Nicht berichtet	(Josting 2010, Rancea 2013) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Langzeitnebenwirkungen Lebensqualität
	Starker Konsens

9.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Patienten mit Progress nach Salvage-Therapie können vor Hochdosischemotherapie eine alternative Salvage-Therapie mit nicht-kreuzresistenten Substanzen erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet	(Moskowitz 2012) Gesamtüberleben Ereignisfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität
	Starker Konsens

9.16.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Als eine mögliche Alternative zur Empfehlung 9.15. kann bei Progress nach Salvage-Therapie eine Therapie mit Brentuximab Vedotin durchgeführt werden.
GRADE	(Walewski 2015)
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Behandlungsbedingte Mortalität
Nicht berichtet	Nebenwirkungen
Nicht berichtet	Lebensqualität
	Starker Konsens

9.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Progress oder Rezidiv nach Salvagetherapie und Brentuximab vedotin sollten mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden.
GRADE	(Chen 2017)
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Behandlungsbedingte Mortalität
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen
Nicht berichtet	Lebensqualität
	Konsens

Zu Empfehlung 9.10.

Zwei randomisierte Studien zeigten eine Überlegenheit der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie beim rezidivierten 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 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 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. Mehrere Studien zeigen zudem, dass ein gutes Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie mit einem besseren progressionsfreien Überleben verbunden ist (s. Empfehlung 9.5.).

Eine Salvage-Therapie vor Hochdosischemotherapie ist daher als Standard anzusehen.

Zu Empfehlung 9.11.

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 unseres Wissens keine Studie, 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 Hochdosischemotherapie 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 heraus (nur in 48% aller Zyklen WHO Grad III oder IV-Toxizitäten; Josting 2002). Zeitintensiviertes DHAP wird daher als Standard empfohlen.

Zu Empfehlung 9.12.

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 2007). Es wird als alternatives Schema empfohlen. International wird basierend auf mehreren Phase II Studien (Chen 2015, Moskowitz 2015) auch Brentuximab vedotin, ggf. gefolgt von einer weiteren Polychemotherapie als Salvagetherapie verwendet. Es gibt aber keine randomisierten Studien zu diesem Thema und Brentuximab vedotin ist in Deutschland nicht als Ersttherapie im Rezidiv zugelassen.

Zu Empfehlung 9.13.

In der randomisierten HD-R2-Studie wurde eine zusätzliche, sequentielle Hochdosischemotherapie nach DHAP bestehend aus Hochdosis-Cyclophosphamid, Hochdosis-Methotrexat plus Vincristin und Hochdosis-Etoposid vor der Gabe von BEAM-Hochdosischemotherapie 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 Hinblick auf FTF, progressionsfreies und Gesamtüberleben (Josting 2010). Daraus folgt, dass Patienten nicht mit einer sequentiellen Hochdosistherapie zwischen Salvage-Therapie und Hochdosischemotherapie behandelt werden sollen. Stattdessen soll zeitnah mit der myeloablativen Hochdosischemotherapie fortgefahren und transplantiert werden. Dies gilt auch für Patienten,

die nach z.B. 2 Zyklen DHAP keine komplette Remission erreicht haben (vgl. auch Empfehlung 9.2.1.2 e-h).

Zu Empfehlung 9.14.

In der HD-R2-Studie (Josting 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 Hochdosistherapie behandelt und autolog transplantiert werden. Für Patienten mit progredienter Erkrankung unter Salvage-Therapie sollte ein individuelles Vorgehen gewählt werden (vgl. auch Empfehlungen 9.2.1.2 f-h).

Zu Empfehlung 9.15.

Es gibt keinen Standard, wie Patienten therapiert werden sollen, die auf eine Salvage-Therapie 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 1990, Stewart 1991, Moskowitz 2012) (z.B. GVD [Gemcitabin, Vinorelbin, liposomales Doxorubicin] nach ICE [Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid] oder IGEV [Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin] nach DHAP [Dexamethason, Hochdosis Ara-C, Cisplatin]). Dadurch sollte die Hochdosistherapie aber möglichst wenig verzögert werden.

Zu Empfehlung 9.16.

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 Hochdosistherapie 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 2010, Younes 2012), (siehe auch Empfehlung 15.2.2 c) sowie die Ergebnisse einer Phase IV-Studie, in der auch Patienten mit Progress nach Salvagetherapie behandelt wurden (Walewski et al.). In letzterer Studie wurden 60 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem HL eingeschlossen, die mindestens eine systemische Therapie gehabt hatten und nicht für eine Polychemotherapie geeignet waren. Es wurde eine Ansprechrate (PR+CR) von 50% erreicht und 47% der Patienten erhielten im Verlauf eine Stammzelltransplantation. Analysen aus Phase I-Studien (Forero-Torres 2012) und retrospektive Daten, die bei nicht transplantierten Patienten, die mit Brentuximab vedotin behandelt wurden, erhoben wurden, kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Gibb 2013, Sasse 2013, Zinzani 2015). All diese Daten deuten darauf hin, dass 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. Auch hier ist auf eine möglichst geringe Verzögerung der Hochdosistherapie zu achten, insbesondere, da das maximale Ansprechen auf Brentuximab vedotin im Durchschnitt nach vier Zyklen zu erwarten ist und ein erneuter Progress nicht abgewartet werden sollte (Younes 2012). Brentuximab Vedotin ist seit August 2011 (FDA) und seit Oktober 2012 in Europa für Patienten mit rezidiertem oder refraktärem HL nach einer autologen Stammzelltransplantation zugelassen, ebenso für HL Patienten die sich nicht für eine Poly- oder

Hochdosismethotherapie qualifizieren und mindestens zwei vorherige Therapie erhalten haben.

Zu Empfehlung 9.17.

In einer Phase II Studie mit Pembrolizumab für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom wurden 81 Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Salvagetherapie und Brentuximab behandelt (Chen 2017). Die Gesamtansprechrate (CR+PR) war 64,2 % bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil, so dass Pembrolizumab nach Progress oder Rezidiv nach Salvagetherapie und Brentuximab vedotin angewendet werden sollte. Die EMA hat im März 2017 die Zulassung von Pembrolizumab für HL Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosistherapie mit ASCT und Brentuximab vedotin und für Patienten, die nicht für eine Transplantation geeignet sind und bei denen Brentuximab vedotin versagt hat, empfohlen.

9.2.1.3. Konditionierungsschema bei einer autologen Transplantation

9.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten sollen vor der autologen Transplantation mit dem BEAM (BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) Schema konditioniert werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet Nicht berichtet	(Linch 1993, Schmitz 2002) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Langzeitnebenwirkungen Lebensqualität
	Starker Konsens

9.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Patienten können in Ausnahmefällen mit alternativen Konditionierungsschemata wie CBV (Cyclophosphamid, BCNU [Carmustin], VP-16 [Etoposid]) oder Etoposid plus Melphalan konditioniert werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet Nicht berichtet	(Crump 1993, Reece 1995) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität
	Starker Konsens

9.20.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Hochrisiko-Patienten 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 konsolidierend behandelt werden (siehe auch Kapitel 9.2.1.4 „Konsolidierungstherapie nach (erster) Transplantation bei Hochrisikopatienten“).
GRADE	(Morschhauser 2008, Devillier 2012, Sibon 2016)
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕ low	Behandlungsbedingte Mortalität
⊕⊕⊕⊕ low	Langzeitnebenwirkungen
Nicht berichtet	Lebensqualität
	Starker Konsens

Zu Empfehlung 9.18.

Zwei randomisierte Studien zeigten eine Überlegenheit der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie beim rezidivierten oder refraktärem 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 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 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 9.19.

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 1995) oder Etoposid plus Melphalan (Crump 1993) ausgewichen werden.

Zu Empfehlung 9.20.

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 (Morschhauser 2008, Sibon 2016). 150 Hochrisiko-Patienten (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 Patienten mit intermediärem Risiko (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. Patienten mit intermediärem Risiko wurden mit BEAM konditioniert. In der intent-to-treat Analyse war das 5-Jahres-Gesamtüberleben 85% für Intermediär- und 57% für Hochrisikopatienten. Das Therapieergebnis bei Hochrisikopatienten ist damit deutlich besser als historische Vergleichsdaten. Hochrisikopatienten scheinen also von der Doppeltransplantation zu profitieren (Morschhauser 2008). Es gibt dafür allerdings keine Evidenz aus randomisierten Studien. Die vergleichsweise guten Ergebnisse mit der Doppeltransplantation blieben auch im Langzeitverlauf stabil (Sibon 2016) und wurden in einer großen, retrospektiven Analyse bestätigt (Devillier 2012). In der AETHERA-Studie zur Konsolidierung mit Brentuximab vedotin wurden auch einige Patienten mit Doppelhochdosistherapie behandelt, so dass bei Höchststrisikopatienten im Rahmen einer individuellen Therapieentscheidung auch nach Doppelhochdosistherapie eine Konsolidierung mit Brentuximab vedotin erfolgen kann.

9.2.1.4. Konsolidierungstherapie nach (erster) Transplantation bei Hochrisikopatienten

9.21.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Hochrisiko-Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms sollten eine Konsolidierungstherapie (Doppelhochdosis und/oder Brentuximab vedotin) erhalten.
GRADE	(Moskowitz 2015, IQWiG 2016)
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Behandlungsbedingte Mortalität
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen
Nicht berichtet	Lebensqualität
	Starker Konsens

9.22.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Hochrisiko-Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms mit mindestens 2 Risikofaktoren sollen eine Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin erhalten.
GRADE	(Moskowitz 2015, IQWiG 2016)
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Behandlungsbedingte Mortalität
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen
Nicht berichtet	Lebensqualität
	Konsens

9.23.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Nach (Doppel-)Hochdosischemotherapie sollte eine konsolidierende Bestrahlung von Resten erfolgen.
GRADE	(Josting 2010, Specht 2014)
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕ very low	Behandlungsbedingte Mortalität
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen
Nicht berichtet	Lebensqualität
	Starker Konsens

Zu Empfehlung 9.21.

In den letzten Dekaden wurde eine Reihe von Risikofaktoren untersucht, deren Vorliegen eine schlechte Heilungsrate bei Rezidiv eines Hodgkin-Lymphoms anzeigen sollte. Verschiedene Analysen kamen hierbei zu unterschiedlichen Risikofaktoren und

Wichtigungen, wobei in allen Analysen insbesondere ein primärer Progress (Rezidiv ≤ 3 Monate) mit einem schlechten Therapieergebnis vergesellschaftet war. Die aktuellste Analyse zu diesem Thema identifizierte aus den Daten von 1045 Hodgkin Lymphom Patienten ein Stadium IV bei Rezidiv, primären Progress (Rezidiv ≤ 3 Monate), ECOG ≥ 1 , Bulk ≥ 5 cm und schlechtes Ansprechen auf die Salvagetherapie als unabhängige Risikofaktoren (Brockelmann 2017) für das PFS und OS. Dabei zeigten diese einzelnen Risikofaktoren einen ähnlichen Einfluss auf das PFS in der multivariaten Analyse. Unterschiedliche Konsolidierungsschemata wurden in den letzten Jahren untersucht, um die Heilungsrate von Hochrisikopatienten zu verbessern (siehe auch Empfehlung).

Zu Empfehlung 9.22.

In der prospektiven, randomisierten Phase III AETHERA-Studie erhielten 329 Patienten mit Hochrisiko-Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms, hier definiert als das Vorliegen von mindestens einem der drei Risikofaktoren primär refraktäre Erkrankung (fehlende komplette Remission nach Therapie per lokaler Entscheidung), Frührezidiv (< 12 Monate) oder Extranodalbefall bei Initiierung der Salvagetherapie (Moskowitz 2015) eine Therapie mit Brentuximab vedotin über 16 dreiwöchentliche Zyklen oder Placebo. Im unabhängigen Review war das mediane progressionsfreie Überleben 42,9 Monate in der Brentuximab vedotin-Gruppe, während es nur 24,1 Monate in der Placebo-Gruppe betrug. In Subgruppen-Analysen zeigte sich ein konsistenter Benefit hinsichtlich des PFS bei allen analysierten Faktoren, wobei insbesondere Patienten mit mehr als einem der Risikofaktoren primär refraktäre Erkrankung oder Rezidiv < 12 Monate, partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung als bestes Ansprechen auf die letzte Salvagetherapie vor Hochdosischemotherapie, Extranodalbefall bei Rezidiv vor Salvagetherapie, B-Symptome bei Rezidiv vor Salvagetherapie, zwei oder mehr vorherige Salvagetherapien zu profitieren schienen. Daher sollen Patienten mit mehr als einem Risikofaktor nach Hochdosischemotherapie eine Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin erhalten. Bezüglich der Evaluation des Risikos eines individuellen Patienten sollten nicht nur die in der AETHERA-Studie untersuchten Risikofaktoren berücksichtigt werden. Stattdessen sollten auch die in der bisher in diesem Zusammenhang größten Risikofaktor-Analyse erhobenen Risikofaktoren Stadium IV bei Rezidiv, primärer Progress (Rezidiv ≤ 3 Monate), ECOG ≥ 1 , Bulk ≥ 5 cm und schlechtes Ansprechen auf die Salvagetherapie einbezogen werden (Brockelmann 2017). Bisher wurde kein Überlebensvorteil für die Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin gegenüber Placebo nachgewiesen. Dies ist allerdings aufgrund der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit und der Möglichkeit eines Cross-Overs der Placebo-Patienten bei Rezidiv auch derzeit noch nicht zu erwarten. Insbesondere vor dem Hintergrund des bisher nicht gezeigten Überlebensvorteils ist es aber wichtig, dass Patienten ausführlich über den möglichen Nutzen und mögliche Nebenwirkungen einer Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin aufgeklärt werden. Brentuximab vedotin ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation.

Zu Empfehlung 9.23.

In der großen, prospektiven HD-R2-Studie für Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom erhielten Patienten bei Vorliegen von Resten nach Therapieabschluss eine Bestrahlung, dies waren 10% der Gesamtpatienten (Josting 2010). Da Patienten mit erneutem Rezidiv nach Therapie eine schlechte Prognose haben, sollten Patienten mit Tumoresten nach Therapieabschluss eine konsolidierende Bestrahlung erhalten, um das Rezidivrisiko zu senken. In den aktuellen Leitlinien der International Lymphoma Radiation

Oncology Group (ILROG) (Specht et al.) wird eine Dosis von 30-36Gy empfohlen, wenn nach Hochdosischemotherapie eine Bestrahlung erfolgt.

9.2.1.5. Restaging nach autologer Transplantation

Nach Therapieende erfolgt ein Restaging des Patienten, um das Therapieansprechen festzustellen. Obligatorische Untersuchungen des Restagings enthalten:

- Anamnese
- Physikalische Untersuchung des Patienten
- Labordiagnostik, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Differentialblutbild, Klinische Chemie (Gamma-GT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure), Alkalische Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH)
- Einmalige Computertomographie (zu Computertomographie im Follow-up, siehe Kapitel 11 zu Nachsorge)

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

9.2.2. Alternativtherapie zur Transplantation

9.24.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Ausgewählte Patienten mit lokalisiertem Spätrezidiv ohne B-Symptome und in gutem Allgemeinzustand können alternativ zur autologen Transplantation mit Bestrahlung behandelt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet Nicht berichtet Nicht berichtet	(Josting 2005) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität
	Starker Konsens

9.25.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	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 ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet Nicht berichtet Nicht berichtet	(Ruffer 2005) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität
	Starker Konsens

9.26.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sollen mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet	(Santoro 2000, Josting 2005, Younes 2012) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität
	Konsens

9.27.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Rezidiv nach einer Brentuximab vedotin-Therapie, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sollten mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet	(Chen 2017) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität
	Starker Konsens

Zu Empfehlung 9.24.

Josting und Kollegen untersuchten retrospektiv Behandlungserfolg und prognostische Faktoren bei 100 Patienten mit Rezidiv oder Progress, die mit alleiniger Strahlentherapie behandelt wurden (Josting 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 9.25.

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 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 9.26.

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-Dosiseskalationsstudie mit 42 Patienten und in einer Phase II-Studie mit 102 Patienten mit nach autologer Transplantation rezidiertem Hodgkin Lymphom beeindruckende Ansprechraten bei guter Verträglichkeit (Chen 2010, Younes 2012). Vergleichsweise gute Ergebnisse wurden mit Brentuximab vedotin auch in einer Phase IV-Studie für transplantationsnaive Patienten erzielt (Walewski 2016, hier betrug das mediane PFS 4,8 Monate (siehe auch 9.16.)). Brentuximab vedotin ist zugelassen für Patienten mit Rezidiv nach autologer Transplantation oder mindestens zwei Chemotherapien, sofern sie nicht für eine autologe Transplantation geeignet sind. Brentuximab vedotin sollte bei Verfügbarkeit im Rezidiv bei transplantationsnaiven Patienten, die nicht für eine autologe Transplantation geeignet sind, eingesetzt werden. In palliativer Therapieintention werden ferner lokale Strahlentherapie (Josting 2005), Gemcitabin (Santoro 2000) und Vinca-Alkaloide (Devizzi 1994, Little 1998) sowie weitere Chemotherapeutika (Moskowitz 2013) 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").

Zu Empfehlung 9.27.

In einer Phase II Studie mit Pembrolizumab für Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom wurden 81 Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Salvagetherapie und Brentuximab behandelt (Chen 2017). Die Gesamtansprechraten (CR+PR) war 64,2 % bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil, so dass ein anti-PD1-Antikörper nach Progress oder Rezidiv nach Brentuximab vedotin angewendet werden sollte. Die EMA hat im März 2017 die Zulassung von Pembrolizumab für HL Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosistherapie mit ASCT und Brentuximab vedotin und für Patienten, die nicht für eine Transplantation geeignet sind und bei denen Brentuximab vedotin versagt hat, empfohlen.

9.2.3. Rezidiv nach Transplantation

9.28.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation sollten mit Brentuximab vedotin behandelt werden.
GRADE	(Younes 2012, Chen 2015)
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Behandlungsbedingte Mortalität
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen
Nicht berichtet	Lebensqualität
	Konsens

9.29.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation und Brentuximab vedotin sollten mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden.
GRADE	(Younes 2016, Chen 2017)
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Behandlungsbedingte Mortalität
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen
Nicht berichtet	Lebensqualität
	Konsens

Zu Empfehlung 9.28.

Das Antikörper-Toxin-Konjugat Brentuximab Vedotin erbrachte in einer Phase II-Studie mit 102 Patienten mit nach autologer Transplantation rezidiviertem Hodgkin Lymphom eine hohe Ansprechrate von 75% bei guter Verträglichkeit (Younes 2012). In einem 5-Jahres-Update der Studie betrug das mediane PFS 9,3 Monate und das mediane OS 40,5 Monate (Chen 2015). Daher sollten Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation mit Brentuximab vedotin behandelt werden.

Zu Empfehlung 9.29.

In einer Phase II Studie mit Nivolumab wurden unter anderem Patienten mit Rezidiv nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt. Bei 66,3% der Patienten wurde bei guter Verträglichkeit ein Tumoransprechen dokumentiert (Younes 2016). Nach sechs Monaten war das OS 98,7%, und das PFS 76,9%; nach 12 Monaten war das mediane PFS 10 Monate. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Phase II Studie mit Pembrolizumab, Hier wurden 210 Patienten behandelt, von denen 129 im Vorfeld in verschiedener Reihenfolge eine autologe Transplantation und Brentuximab vedotin erhalten hatten. Die Ansprechrate bei allen Patienten betrug in dieser

Studie 69% (Chen 2017). Die 9-Monats OS und PFS-Raten in der Gesamtstudie waren 97.5% und 63.4%. Daher sollten Patienten mit Rezidiv nach autologer Transplantation und Brentuximab vedotin eine Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab erhalten.

9.2.3.1. Stellenwert der allogenen Transplantation im Rezidiv

9.30.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom sollen nicht mit einer myeloablativen Konditionierung allogenen transplantiert werden.
GRADE	(Gajewski 1996, Milpied 1996, Akpek 2001)
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Behandlungsbedingte Mortalität
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen
Nicht berichtet	Lebensqualität
	Starker Konsens

9.31.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom können , wenn sie bereits autolog transplantiert wurden oder nicht autolog transplantiert werden können, mit der letzten Therapie mindestens eine partielle Remission erreicht haben 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, Anderlini 2008, Burroughs 2008, Robinson 2009, Sureda 2012),
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Behandlungsbedingte Mortalität
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen
Nicht berichtet	Lebensqualität
	Starker Konsens

9.32.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein HLA-gematchter Geschwisterspender vorliegt, können auch mit nicht verwandtem Spender, haploidentischem Spender oder Nabelschnurblut transplantiert werden.
GRADE	(Messer 2014, Bachanova 2015, Gauthier 2017)
⊕⊕⊕⊕ very low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ very low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Behandlungsbedingte Mortalität
Nicht berichtet	Nebenwirkungen
Nicht berichtet	Lebensqualität
	Starker Konsens

Zu Empfehlung 9.30.

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

Zu Empfehlung 9.31.

Die Sicherheit der allogenen Stammzelltransplantation konnte durch den Einsatz von Protokollen mit reduzierter Intensität (reduced-intensity allogenic 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 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 2005, Alvarez 2006, Corradini 2007, Anderlini 2008, Burroughs 2008, Sureda 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 (Robinson 2009) und der prospektiven HDR-ALLO Phase II Studie mit 92 Patienten bestätigt (Sureda 2012). 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, eine potentiell kurative Therapieoption. Patienten mit therapiesensitiver 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 9.32.

Die Ergebnisse der allogenen Transplantation mit nichtverwandtem Spender bei Hodgkin Lymphom scheinen ähnlich zu denen mit verwandten Spendern zu sein (Peggs 2005, Sureda 2008, Devetten 2009, Robinson 2009). Progressionsfreies und Gesamtüberleben sind in den publizierten Studien vergleichbar (Peggs 2005, Sureda 2008). Ferner wurden mit haploidentischen Spendern und Nabelschnurblut bei einigen Patienten vergleichsweise gute Ergebnisse erzielt (Bachanova 2015, Gauthier 2017). In einem systematischen Review konnte keine Unterlegenheit eines bestimmten Spendertyps identifiziert werden (Messer 2014). Daher können Patienten mit rezidiertem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein HLA-gematchter Geschwisterspender gefunden werden kann, auch mit nicht verwandtem, haploidentischem oder Nabelschnurblut-Spender transplantiert werden.

10. Verhalten während/nach der Erkrankung

Carolin Bürkle, Karolin Behringer, Stefanie Kreissl, Patrick Jahn, Jens Ulrich Rüffer, Ulrike Holtkamp, Peter Borchmann

Verweis auf:

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.1, 2017, AWMF Registernummer: 032/054OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> (Zugriff am 19.04.2018)

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am 19.04.2018)

10.1. Ernährung

Verweis auf:

Ernährung von Tumorpatienten gemäß Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) - und The European Society for Clinical Nutrition and Metabolismus (ESPEN) - Leitlinien (Deutsche Krebsgesellschaft (http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_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).

10.2. Alternative Heilmethoden

10.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patienten sollten befragt werden, ob sie komplementäre und/oder alternative Therapien in Anspruch nehmen. Patienten, die solche Verfahren einsetzen, sollen auf mögliche Risiken und ggf. auf Interaktionen mit Standardtherapien hingewiesen werden.
	Starker Konsens

Der Arzt sollte den Patienten auf Nutzung und Einnahme von komplementärmedizinischen und alternativmedizinischen Therapien ansprechen. Wenn möglich soll der Arzt auf Risiken, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen hinweisen oder für den Patienten entsprechende Informationsstellen oder Ansprechpartner bereithalten.

10.3. Sport

10.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Sportliche Aktivität <i>sollte</i> während und nach der Behandlung durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ very low	(Jarden 2013, Bergenthal 2014, Alibhai 2015, Furzer 2016) Mortalität Lebensqualität Körperliche Funktion Depression Angst Fatigue Nebenwirkungen (SAE)
	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, Zufriedenheit, 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). Diese Ergebnisse werden auch von einem aktualisierten systematischen Review, basierend auf Bergenthal et al., gestützt, in dem neun randomisierte, kontrollierte Studien mit 818 Teilnehmern eingingen (Jarden 2013, Bergenthal 2014, Jacobsen 2014, Alibhai 2015, Furzer 2016). Körperliche Betätigung führte auch hier zu einer besseren Lebensqualität und geringeren Raten an Depression und Fatigue. Es besteht allerdings weiterhin eine Notwendigkeit an größeren Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen, vor allem um die Frage nach einem Einfluss auf das Gesamtüberleben beurteilen zu können.

10.4. Supportivtherapie

10.4.1. Infektionsprophylaxe

10.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	Die prophylaktische Gabe von Antibiotika erfolgt in Abhängigkeit von dem geplanten Chemotherapieschema:
B	1. ABVD: eine prophylaktische Antibiotika-Gabe sollte nicht empfohlen werden
A	2. BEACOPP ^{eskaliert} /Hochdosistherapie für Patienten mit Rezidiv: Eine Antibiotika-Prophylaxe soll gegeben werden
GRADE	(Gafer-Gvili 2012)
⊕⊕⊕⊕ high	Mortalität
⊕⊕⊕⊖ moderate	Febrile Patienten
⊕⊕⊕⊕ high	Bakteriämie
	Konsens

Da während der Therapie mit ABVD nicht mit einer schweren Neutropenie zu rechnen ist, sollte eine prophylaktische Gabe von Antibiotika nicht durchgeführt werden. Während der Therapie mit BEACOPP^{eskaliert} soll eine Antibiotika-Prophylaxe mit Cotrim (Hughes 1987) und in der Aplasiephase zusätzlich mit einem Fluorchinolon (der Gruppe 2 oder 3) verabreicht werden. In großen randomisierten placebo-kontrollierten Studien konnte die prophylaktische Therapie mit Levofloxacin während einer chemotherapie-induzierten Neutropenie, die Rate fieberhafter Infekte senken (Cullen 2005, Gafer-Gvili 2005, Gafer-Gvili 2005, van de Wetering 2005, Leibovici 2006, Gafer-Gvili 2007, Cullen 2009). Diese Ergebnisse zeigten sich auch in der aktualisierten Meta-analyse (Gafer-Gvili 2012)

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

- Antibakterielle Prophylaxe: Dr. Silke Neumann, Universitätsklinik Göttingen (aktueller Stand: September 2014)
- Antivirale Prophylaxe: PD Dr. Michael Sandherr (aktueller Stand: September 2014)
- „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.

10.4.2. Wachstumsfaktoren

10.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	Der prophylaktische Einsatz von Wachstumsfaktoren (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor - G-CSF) erfolgt in Abhängigkeit von dem geplanten Chemotherapieschema:
B	1. ABVD: G-CSF sollte nicht routinemäßig eingesetzt werden.
A	2. BEACOPP ^{eskaliert} : G-CSF soll gegeben werden.
A	3. Rezidivtherapie: Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation: G-CSF soll gegeben werden.
GRADE	(Bohlius 2008, Engert 2009, Apro 2011)
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Febrile Neutropenie
⊕⊕⊕⊕ high	Infektionen
⊕⊕⊕⊖ low	Infektionsbedingte Mortalität
⊕⊕⊕⊖ low	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ low	Nebenwirkungen (Unterbrechung der Therapie)
	Starker Konsens

10.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	Erythropoetin (EPO) soll nicht während der Primär- oder Rezidivtherapie des HL verabreicht werden. Die derzeitige Evidenz belegt keinen relevanten Nutzen von Erythropoetin in der Therapie des HL.
A	
GRADE	(Chen 2010, Tonia 2012)
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Sterblichkeit während der Studie
⊕⊕⊕⊖ moderate	Thrombotische Ereignisse
⊕⊕⊕⊖ low	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ moderate	Anzahl Patienten, die Erythrozytenkonzentrate erhielten
	Starker Konsens

Zu Empfehlung 10.1.

Eine systematische Analyse der Cochrane Haematological Malignancies Group konnte zeigen, dass der prophylaktische Einsatz von G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) und GM-CSF (Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) 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 (Boleti 2007, Evens 2007, Nangalia 2008, Minuk 2011). Im Gegensatz hierzu besteht bei der Gabe von

BEACOPP^{eskalieret} ein hohes Risiko für febrile Neutopenien, (Engert 2009) so dass die prophylaktische Gabe von G-CSF empfohlen wird (Aapro 2011). Während der Therapie mit BEACOPP^{eskalieret} soll G-CSF in jedem Zyklus ab Tag 4 gegeben werden. Als Alternative zu täglichem G-CSF kann die pegylierte Form eingesetzt werden (Engel 2000, Engert 2006). 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 10.2.

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 Meta-Analyse der Cochrane Group wurden eine erhöhte Mortalität während der Studiendauer und ein schlechteres Gesamtüberleben der Tumorpatienten für Erythropoese-stimulierende Faktoren nachgewiesen (Tonia 2012). 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 (Chen 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).

10.4.3. Antiemese

Verweis auf die MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) and ESMO Consensus Guidelines for the Prevention of Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Nausea and Vomiting: European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines. 2016 (www.mascc.org) (Roila 2016, Herrstedt 2017, Roila 2017) und die S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; April 2017, AWMF (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>).

10.4.4. Blutprodukte

Verweis auf die Querschnitts-Leitlinien (Bundesärztekammer - BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; 4. Auflage 2014. Herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats.

10.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit HL sollen ausschließlich bestrahlte Blutprodukte erhalten.
	Starker Konsens

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

10.4.5. Polyneuropathie

10.7.	Konsensbasierte Empfehlung
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.
	Starker Konsens

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

10.4.6. Muskositis

Verweis auf das Kapitel „Orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie“ in der S3-Leitlinie: „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“, April 2017, AWMF (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>)

10.5. Verhütungsmaßnahmen während/nach der Therapie

10.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Während der Therapie soll eine doppelte Verhütung durchgeführt werden.
	Starker Konsens

10.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach der Therapie sollte der Einsatz von Verhütungsmaßnahmen individuell unterschiedlich und nicht einheitlich festgelegt werden.
	Starker Konsens

Die eingesetzten Substanzen zur Behandlung des Hodgkin Lymphoms können schädliche Einflüsse auf die Entwicklung eines ungeborenen Kindes haben. Frauen und Männer 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. orales Verhütungsmittel durch die Frau und Kondomnutzung durch den Mann. 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 (Janov 1992, Aisner 1993, Byrne 1998, Blatt 1999, Chow 2009, Green 2009). 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.

10.6. Fertilitätsprotektive Maßnahmen

Hintergrund:

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. Das Netzwerk FertiPROTEKT, ein Zusammenschluss von ca. 70 reproduktionsmedizinischen Zentren in Deutschland, der Schweiz und Österreich, hat Empfehlungen zu den Möglichkeiten des Fertilitätserhalts vor und während der Chemotherapie verfasst. Detaillierte Informationen können dem 2016 von FertiPROTEKT herausgegebenen Buch „Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen“ entnommen werden.

In der Veröffentlichung von Behringer et al. wurden die Daten von 1323 Männern und Frauen, die an den Studien HD13-HD15 teilnahmen, analysiert (Behringer 2013). Ein regulärer Menstruationszyklus wurde innerhalb eines Jahres nach Therapie von >90% der, in frühen Stadien behandelten Frauen berichtet. Hingegen spielte bei Frauen, die eine intensivere Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhielten, das Alter bei Therapie eine entscheidende Rolle. Die <30-jährigen bei Therapie berichteten zu 82% einen regulären Zyklus, im Vergleich zu 45% bei den ≥30-jährigen Frauen. Zusätzlich litten In dieser Gruppe 34% der Frauen an schweren menopausalen Symptomen.

10.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	
A	Die fertilitätsprotektive Maßnahme soll stadienadaptiert erfolgen, da die therapiebedingte Gonadotoxizität von der applizierten Dosis abhängig ist.
B	Folgende medikamentöse und reproduktionsmedizinische Verfahren sollten angeboten werden: <ol style="list-style-type: none"> 1. Medikamentöse Maßnahmen <ul style="list-style-type: none"> Gonadotropin releasing hormone (GnRH)- Analoga kombiniert mit der „Pille“ 2. Reproduktionsmedizinische Verfahren <ul style="list-style-type: none"> • Kryokonservierung von befruchteten/unbefruchteten Eizellen • Einfrieren von ovariellen Gewebe
GRADE	1: Medikamentöse Maßnahmen: (Chen 2011, Del Mastro 2011, Behringer 2012, Elgindy 2013, Blumenfeld 2014, Demeestere 2016), (Sverrisdottir 2009, Gerber 2011, Karimi Zarchi 2012, Munster 2012, Song 2013, Moore 2015, Wilson 2016)
⊕⊕⊕⊕ low	Wiederauftreten der Menstruation
⊕⊕⊕⊕ low	Amenorrhoe
⊕⊕⊕⊕ very low	Ovulation
⊕⊕⊕⊕ moderate	Schwangerschaft
	2: Kryokonservierung: (von Wolff 2009, Donnez 2011)
⊕⊕⊕⊕ very low	Schwangerschaft
⊕⊕⊕⊕ very low	Anzahl Oozyten
	Starker Konsens

10.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
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 (Testikuläre Spermienextraktion, TESE): <ol style="list-style-type: none"> 1. Kryokonservierung von Spermien: A 2. Kryokonservierung von Spermien extrahiert aus dem Hodengewebe (TESE): 0
GRADE	(Holoch 2011, Hsiao 2011)
⊕⊕⊕⊕ very low	Schwangerschaft
⊕⊕⊕⊕ very low	Anzahl Spermatozyten
	Starker Konsens

Zu Empfehlung 10.10.

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 Anti-Müller-Hormon (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-Studien sowie retrospektive Studien beziehen (Castelo-Branco 2007, Blumenfeld 2008, Huser 2008, Nitzschke 2010, 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+2xBEACOPP_{eskalieret}) 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). In einer Aktualisierung einer Cochrane Meta-Analyse zu Einsatz von GnRH-Analoga zum Fertilitätserhalt bei Frauen mit Tumorerkrankungen konnte für den Endpunkt Amenorrhoe/vorzeitige Menopause beim Einsatz von GnRH-Analoga ein Nutzen gezeigt werden. Aufgrund der wenigen Events kann keine Aussage bzgl. der Auswirkung von GnRH-Analoga auf eine Schwangerschaft getroffen werden (Chen 2011, Del Mastro 2011, Gerber 2011, Behringer 2012, Karimi Zarchi 2012, Leonard 2012, Munster 2012, Demeestere 2013, Elgindy 2013, Song 2013, Moore 2014, Lambertini 2015, Moore 2015, Demeestere 2016, Wilson 2016).

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. Verschiedene Methoden können auch miteinander kombiniert werden (von Wolff 2009). Wichtig ist, den Patienten darauf hinzuweisen, dass die Kostenübernahme durch die Krankenkassen uneinheitlich geregelt ist und die Kosten häufig von den Patienten und Patientinnen getragen werden müssen.

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 (Demeestere 2007, Andersen 2008, Donnez 2011). 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 (Meirow 2008, von Wolff 2009, Donnez 2011).

Zu Empfehlung 10.11.

Fertilitätsprotektive Maßnahmen beim Mann

Die Kryokonservierung von Spermien ist ein Standardverfahren in der Behandlung von Tumorpatienten, das allen Männern vor Beginn der Therapie angeboten werden soll (Bahadur 2002, Agarwal 2004, Chung 2004, Robertson 2005, Bonetti 2009, Holoch 2011). Auch vor einer Therapie mit ABVD soll eine Kryokonservierung angestrebt werden, da im Falle eines frühen Rezidives die Spermienqualität und Quantität eventuell noch nicht wiederhergestellt 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 Spermia Injektion (ICSI) ausreichend ist (Holoch 2011). Bei Hodgkin Patienten kann

eine tumorbedingte Subfertilität schon vor der Therapie vorliegen (Gandini 2003), (Rueffer 2001), (Viviani 1991, Sieniawski 2008). In diesen Fällen kann versucht werden, Spermien aus dem Hodengewebe zu extrahieren (Testikuläre Spermien Extraktion, TESE) (Holoach 2011). Auch bei einer anhaltenden Azoospermie nach der Therapie besteht die Möglichkeit einer testikulären Spermien Extraktion (Hsiao 2011).

10.7. Arzt-Pflege-Patienten-Kommunikation

10.12.	Konsensbasierte Empfehlung
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.
	Starker Konsens

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 (Turner 2005), (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).

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.

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

- 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 gg. 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.

10.8. Verhaltensempfehlungen

10.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Aufgrund des erhöhten Risikos für sekundäre solide Tumore, insbesondere Bronchialkarzinome, soll dem Patienten empfohlen werden, nicht zu rauchen.
	Starker Konsens

Aufgrund des erhöhten Risikos für sekundäre solide Tumore (siehe Kapitel 11 „Nachsorge“), insbesondere Bronchialkarzinome, wird dringend vom Rauchen abgeraten.

10.9. Anschlussrehabilitation

Entsprechend des 5. Sozialgesetzbuches (SGB) §11 haben Versicherte „Anspruch auf Leistungen zur medizinischen Rehabilitation sowie auf unterhaltssichernde und andere ergänzende Leistungen, die notwendig sind, um eine Behinderung oder Pflegebedürftigkeit abzuwenden, zu beseitigen, zu mindern, auszugleichen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder ihre Folgen zu mildern“.

Somit soll jeder Patient dahingehend beraten werden, um Einschränkungen der Erwerbsfähigkeit zu vermeiden und eine selbstständige Teilhabe am gesellschaftlichen Leben aufrecht zu erhalten.

11. Nachsorge

Carolin Bürkle, Teresa Halbsguth, Jens Huober, Karolin Behringer, Michael Fuchs, Jörg Stattaus, Gerald Antoch, Jens Ulrich Ruffer, Heinz Schmidberger, Peter Borchmann

11.1. Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung

11.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Asymptomatische Patienten <i>sollen</i> im ersten Jahr alle drei Monate, im zweiten bis vierten Jahr alle sechs Monate und ab dem fünften Jahr jährlich nachgesorgt werden.
	Starker Konsens

11.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei jeder Nachsorge <i>soll</i> eine ausführliche Anamnese erhoben werden. Auf das Vorliegen von B-Symptomen oder neu aufgetretenen Lymphknotenschwellung ist besondere Aufmerksamkeit zu richten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	(Radford 1997, Torrey 1997, Dryver 2003) Gesamtüberleben Erkennen von Rezidiven
	Starker Konsens

11.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei jeder Nachsorge <i>soll</i> eine körperliche Untersuchung mit Palpation der peripheren Lymphknotenstationen sowie des Abdomens erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	(Radford 1997, Torrey 1997, Dryver 2003) Gesamtüberleben Erkennen von Rezidiven
	Starker Konsens

11.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Rahmen der Nachsorge <i>soll</i> eine Bestimmung des Blutbildes erfolgen.
	Konsens

11.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Patienten mit einer partiellen Remission sollte eine erneute CT-Bildgebung der anfänglich befallenen Regionen 3 Monate nach dem Abschluss-Staging durchgeführt werden.
	Starker Konsens

11.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	In der Nachsorge von asymptomatischen Patienten in kompletter Remission ohne klinischen Hinweis auf das Vorliegen eines Rezidivs sollte keine Routine CT erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	(Dryver 2003, Jakobsen 2016) Gesamtüberleben Erkennen von Rezidiven
	Starker Konsens

11.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Ein routinemäßiges Röntgen des Thorax bei asymptomatischen Patienten sollte nicht zur Nachuntersuchung eingesetzt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	(Torrey 1997) Gesamtüberleben Erkennen von Rezidiven
	Starker Konsens

11.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Sonographie kann zur Nachuntersuchung im Falle eines zervikalen, axillaren oder abdominellen Befalls eingesetzt werden. Es gibt zum Einsatz von Sonographie in der Nachsorge keine Daten, jedoch ist aus Expertensicht der Einsatz für die o.g. Lokalisationen gerechtfertigt.
	Starker Konsens

11.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidivs soll eine Computertomographie veranlasst werden (siehe auch Kapitel 3 „Diagnostik und Stadieneinteilung“).
	Starker Konsens

11.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In Fällen in denen eine Computertomographie nicht möglich ist, sollte eine alternative Bildgebung, zum Beispiel eine Magnetresonanztomographie, angestrebt werden (siehe auch Kapitel 9.1. „Rolle des PET/CTs im Rezidiv“).
	Starker Konsens

11.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht aufgrund einer bildgebenden Untersuchung auf das Vorliegen eines Rezidivs, soll eine histologische Sicherung angestrebt werden (siehe auch Kapitel Die histologische Diagnostik 3.2. „Die histologische Diagnostik“ und Kapitel 9 „Rezidivtherapie“).
	Konsens

Zu den Empfehlungen 11.1. bis 11.11.:

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 Hälften 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 1997). Somit sollte ein regelmäßiges Röntgen asymptomatischer Patienten nicht durchgeführt werden.

Für oder gegen eine dauerhafte regelmäßig durchgeführte Nachsorge bei asymptomatischen Patienten in kompletter Remission mittels Computertomographie besteht derzeit 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 wiederholter 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 sollte eine alternative Bildgebung zum Beispiel die Durchführung eines MRT erfolgen. Siehe auch Kapitel 9 „Rezidivtherapie“.

Zum Einsatz der Positronen-Emissionstomographie siehe auch Kapitel 9.1. „Rolle des PET/CT 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 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 3 „Diagnostik und Stadieneinteilung“). Die Therapie des Rezidivs ist im Kapitel 9 „Rezidivtherapie“ beschrieben.

11.2. Früherkennung für Sekundärneoplasien

11.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms <i>sollen</i> dazu angehalten werden, alle im Rahmen der Krebsfrüherkennung empfohlenen Untersuchungen wahrzunehmen.
	Starker Konsens

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms <i>sollen</i> dazu angehalten werden, auf das Rauchen zu verzichten.
	Starker Konsens

11.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Frauen sollten in der Palpation der Brust unterwiesen werden und diese regelmäßig selbst durchführen.
GRADE nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	(van Leeuwen 2000, Wolden 2000) Gesamtüberleben Erkrankungsfreies Überleben Erkennen von Sekundärneoplasien (Brustkrebs)
	Starker Konsens

11.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Frauen, die bei Erstdiagnose < 30 Jahre alt waren und bei denen im Bereich des Thorax oder der Axillen bestrahlt wurde, 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. Hierbei soll sich an den aktuell geltenden Leitlinien für das Mammakarzinom orientiert werden.
GRADE nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low	(Lee 2008, Howell 2009, Swerdlow 2012, Schellong 2014) Gesamtüberleben Erkennen von Sekundärneoplasien (Brustkrebs)
	Starker Konsens

11.16.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Früherkennungsuntersuchung sollte für Frauen ab dem 25. Lebensjahr eine halbjährliche Tastuntersuchung und hochauflösende Ultraschalluntersuchung der weiblichen Brust und eine jährliche Magnetresonanz (MR)-Mammographie umfassen (siehe Empfehlung 11.15 direkt zuvor).
GRADE nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low	(Saslow 2007, Howell 2009) Gesamtüberleben Erkennen von Sekundärneoplasien (Brustkrebs)
	Konsens

11.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Früherkennungsuntersuchung für Frauen, die nach dem 30. Lebensjahr an einem Hodgkin Lymphom erkranken sollte basierend auf den vorhandenen Risikofaktoren individuell gestaltet werden.*
	*Gesamte Empfehlung übernommen aus: S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.0
	Starker Konsens

11.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr sollen an den für die Allgemeinbevölkerung empfohlenen Mammographie-Screenings teilnehmen*.
	*Gesamte Empfehlung übernommen aus: S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.0
	Starker Konsens

In einer retrospektiven Analyse von Schaapveld et al. an 3905 Patienten konnte ebenso wie in vorangegangenen Analysen von Aleman et al. gezeigt werden, dass Sekundärneoplasien ein wesentliches Mortalitätsrisiko für Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms darstellen (Aleman 2003, Schaapveld 2015). 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, Morton 2013, Schaapveld 2015). In einem Cochrane Database Review von Franklin et al., in das 16 Studien eingingen, zeigte sich erneut eine geringere Rate an Sekundärneoplasien bei alleiniger Chemotherapie gegenüber einer Chemotherapie mit konsolidierender Bestrahlung (8-Jahres-Follow-up Rate an Sekundärneoplasien 4% vs. 8%) bei vergleichbarem Progressions-freiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS). Die Patienten, die in fortgeschrittenen Stadien mit intensiveren Therapieregimen therapiert worden waren, hatten ein erhöhtes Risiko an einer sekundären AML zu erkranken, bei einem verbesserten PFS in den dosis-intensiveren Chemotherapieprotokollen (8-Jahres-PFS 75% vs. 69% für ABVD-basierte Therapie). Eine Verringerung der Anzahl an Chemotherapie-Zyklen, Verkleinerung der Bestrahlungsfelder und Verringerung der Strahlendosen hatte hingegen keinen Einfluss auf die Rate an Sekundärneoplasien (Franklin 2017).

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, Franklin 2006, Schonfeld 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). In einer retrospektiven Analyse von Eichenauer et al. trat bei 11.952 Patienten nach Behandlung eines Hodgkin Lymphoms in 106 Patienten (0,9%) eine therapie-assoziierte AML/MDS auf (Eichenauer 2014). Im Median lag die Therapie des Hodgkin Lymphoms 31 Monate zurück. Das mediane OS lag bei nur 7,2 Monaten. Wie auch in anderen retrospektiven Untersuchungen bereits gezeigt hatten jüngere Patienten (< 35 Jahre) bei allogener Stammzelltransplantation ein besseres Outcome als Patienten, die älter als 35 Jahre alt waren (Litzow 2010, Kayser 2011, Eichenauer 2014).

Non-Hodgkin Lymphome treten zumeist erst nach einer Latenzzeit von fünf bis 15 Jahren auf (Tucker 1988, Kaldor 1990, van Leeuwen 1994, Henry-Amar 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). 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 et al. und Behringer et al. 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 (Behringer 2004). In der Arbeit von Schoenfeld et al. wird über ein medianes Überleben von zehn Monaten berichtet (Schoenfeld 2012). Für Patienten ohne weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms besteht bislang 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, van Leeuwen 2003, Hodgson 2007, Ibrahim 2012). 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 (Hancock 1993, van Leeuwen 1994, Gervais-Fagnou 1999, van Leeuwen 2003, Franklin 2006, Schaapveld 2015, Franklin 2016). Frühere Untersuchungen gingen von einer Risikoreduktion durch neue Bestrahlungsmodalitäten aus (Hodgson 2007, De Bruin 2009). In aktuelleren Arbeiten von Schaapveld et al., sowie einem bisher nicht veröffentlichten Cochrane Review von Franklin et al. konnte keine Risikoreduktion durch Reduktion der Strahlendosis (20 Gray vs. 36 Gray) und Verkleinerung der Bestrahlungsfelder (extended-field vs. involved-field) gezeigt werden.

International wird derzeit ein intensiviertes Screening zur Mamma-Karzinom Früherkennung bei bestrahlten Patientinnen als gerechtfertigt angesehen, insbesondere wenn Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose des Hodgkin Lymphoms jünger als 30 Jahre alt waren (van Leeuwen 2000, Wolden 2000, Saslow 2007, Lee 2008, Howell 2009, Henderson 2010, Ng 2010, Hoppe 2011, Schellong 2014). Für diese Patientinnen erscheint die kumulative Inzidenz des Mammakarzinoms ähnlich dem von Breast Cancer

Gene (BRCA)-Mutationsträgerinnen (Henderson 2010), so dass sich die Screeningempfehlungen hier an den Empfehlungen für das familiäre Risiko bzw. für Patientinnen mit bekannter Mutation orientieren sollte (Verweis auf: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 3.0, Aktualisierung 2012; http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf). Ein Screening sollte wenn möglich in zertifizierte Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs erfolgen. Die Kostenübernahme ist bisher nur für Frauen geklärt, die im Rahmen von Studien (pädiatrische HD-Studien) im Alter von 11-18 Jahren im Thoraxbereich bestrahlt wurden. Für die Frauen, die nicht zu dieser Gruppe gehören, ist die Kostenübernahme durch die Krankenkassen noch nicht geregelt und muss häufig von den Patienten getragen werden. Angesichts der Latenz bis zur Entstehung des sekundären Mammakarzinoms, sollte ein Screening ab 8 Jahre nach Primärtherapie erfolgen, jedoch nicht vor dem 25. Lebensjahr (Lee 2008, Alm El-Din 2009, Howell 2009, Henderson 2010). Nach gegenwärtiger Datenlage erscheint hier der Einsatz einer MRT zur Früherkennung gerechtfertigt (Saslow 2007, Warner 2008, Henderson 2010). In einer Untersuchung von Ng et al. zeigte die MRT-Untersuchung keine höhere Sensitivität als eine Mammographie. Der Autor schlussfolgert aber, dass sich beide Untersuchungen gut in der Früherkennung des Mammakarzinoms ergänzen (Ng 2013). In aktuellen konsensbasierten ausländischen Leitlinien wurde die Durchführung einer MRT auch in Kombination mit einer konventionellen Mammographie bereits implementiert (www.survivorshipguidelines.org, <http://ukccsg.org/public/followup/PracticeStatement/16.pdf>). 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 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, Morton 2013). 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.

11.3. Früherkennung für Organtoxizitäten

11.3.1. Kardiotoxizitäten

11.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Symptome einer koronaren Herzkrankheit, einer Herzinsuffizienz und einer Herzklappenfunktionsstörung sollen bei jedem Nachsorgetermin erfasst werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	(Swerdlow 2007, Andersson 2009, Myrehaug 2010, Galper 2011, van Leeuwen 2016) Gesamtüberleben Erkennen von Organtoxizität (kardial)
	Starker Konsens

11.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Auskultation des Herzens sollte Bestandteil der körperlichen Untersuchung bei jedem Nachsorgetermin sein.
	Starker Konsens

11.21.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Das Vorliegen von klassischen Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit (KHK) und Herzinsuffizienz sollte eruiert werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	(Swerdlow 2007, Kupeli 2009) Gesamtüberleben Erkennen von Organtoxizität (kardial)
	Starker Konsens

11.22.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei vorhandenen Risikofaktoren sollte eine Behandlung analog der aktuellen Therapieempfehlungen erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low	(Swerdlow 2007, Kupeli 2009) Gesamtüberleben Myokardinfarkte
	Starker Konsens

11.23.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten, die mit einer Bestrahlung von ≥ 20 Gy im Bereich des Mediastinums behandelt wurden, sollten alle 3 Jahre einer Lipidbestimmung unterzogen werden.
GRADE nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low	(Chen 2009, Mulrooney 2012) Gesamtüberleben Lipidprofil
	Starker Konsens

11.24.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Auffälligkeiten sollte eine entsprechende Therapie mit Statinen eingeleitet werden.
GRADE nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low	(Chen 2009, Mulrooney 2012) Gesamtüberleben Lipidprofil
	Starker Konsens

11.25.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Patienten mit ≥ 2 kardialen Risikofaktoren, die mit einer Bestrahlung im Bereich des Mediastinums behandelt wurden und/oder Anthrazyklintherapie erhielten, sollten ab 10 Jahre nach Behandlungsende alle fünf Jahre eine Echokardiographie, ein EKG sowie ein Screening auf KHK durchgeführt werden.
GRADE nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low	(Kleikamp 1997, Heidenreich 2007, Swerdlow 2007, Kupeli 2009, Myrehaug 2010) Gesamtüberleben Erkennen Organtoxizität
	Starker Konsens

11.26.	Evidenzbasierte Empfehlung
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 nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low	(Kleikamp 1997, Heidenreich 2007, Swerdlow 2007, Kupeli 2009, Myrehaug 2010) Gesamtüberleben Erkennen Organtoxizität
	Starker Konsens

11.27.	Konsensbasierte Empfehlung
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.
	Starker Konsens

11.28.	Evidenzbasierte Empfehlung
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 ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	(Aviles 2005) Gesamtüberleben Erkennen Organtoxizität
	Starker Konsens

11.29.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei unauffälligen Befunden soll die Untersuchung nach fünf Jahren wiederholt werden.
	Konsens

11.30.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit kardialen Symptomen oder Auffälligkeiten soll umgehend weitere geeignete Diagnostik erfolgen.
	Starker Konsens

11.31.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Diagnostik einer KHK soll der Diagnose-Algorithmus entsprechend der nationalen Versorgungsleitlinien angewandt werden.
	Starker Konsens

11.32.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz sollten in der Echokardiographie sowohl die systolische wie auch die diastolische Funktion bestimmt werden.
GRADE nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low	(Heidenreich 2005) Gesamtüberleben Erkennen Organtoxizität
	Starker Konsens

11.33.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei vorliegender kardialer Erkrankung soll diese nach aktuellen Leitlinien behandelt werden.
	Starker Konsens

Zu den Empfehlungen 11.19. bis 11.33.

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 (Ng 2002, Hull 2003, Adams 2004, Aviles 2005, Heidenreich 2005, Aleman 2007, Swerdlow 2007, Myrehaug 2008, Andersson 2009, Myrehaug 2010, Galper 2011, van Leeuwen 2016).

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 (Hancock 1993, Mauch 1995, Reinders 1999, Lee 2000, Aleman 2007, Swerdlow 2007, Cutter 2015). 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 (Hancock 1993, Mauch 1995, Reinders 1999, Lee 2000, Swerdlow 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 (Hancock 1993, Hull 2003, Aleman 2007, Swerdlow 2007). Dies wird auch von einer aktuellen Veröffentlichung von Cutter et al. gestützt. Strahlendosen > 30 Gy im Bereich des Herzens erhöhen das Risiko an einer

Herzklappenerkrankung zu erkranken. Mit den aktuell angewandten Strahlendosen von 20-30 Gy ist zu erwarten, dass das 30-Jahres-Risiko dagegen nur um 1.4% ansteigt (Cutter 2015). 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 signifikanten 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^{eskalier} 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 (Hull 2003, Aviles 2005, Swerdlow 2007). Neben der Zeit spielen auch Alter und das Vorliegen weiterer kardialer Risikofaktoren eine Rolle in der Entwicklung kardialer Langzeitfolgen (Hull 2003, Aleman 2007, Swerdlow 2007, 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 in asymptomatischen Patienten in bis zu 3,1% der Fälle akut interventionsbedürftige Stenosen nachgewiesen werden (King 1996, Heidenreich 2007).

Ferner sollten Patienten mit einer mediastinalen Bestrahlung alle drei Jahre einem Lipidscreening unterzogen werden (Mulrooney 2012). Untersuchungen von Chen et al konnte hier einen kosteneffektiven Überlebensvorteil für eine rechtzeitige screeningbasierte 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 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 (Nationalen Versorgungsleitlinien Chronische KHK, 4. Auflage, 2016; <http://www.leitlinien.de/nvl/khk>)

11.3.2. Schilddrüse

11.34.	Früherkennung Schilddrüsenerkrankung
Empfehlungsgrad A	Die Routineanamnese im Rahmen der Nachsorge soll die Symptome einer Hypo- oder Hyperthyreose miteinfassen.
GRADE nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low	(Hancock 1991, Bethge 2000, Illes 2003) Gesamtüberleben Erkennen Organtoxizität
	Starker Konsens

11.35.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Bestimmung von TSH soll einmal jährlich durchgeführt werden, wenn eine Bestrahlung mit möglicher Beteiligung der Schilddrüse erfolgt ist.
GRADE nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low	(Hancock 1991, Bethge 2000, Illes 2003) Gesamtüberleben Erkennen Organtoxizität
	Starker Konsens

11.36.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Bestimmung von TSH <i>soll</i> bei Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung erfolgen.
GRADE nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low	(Hancock 1991, Bethge 2000, Illes 2003) Gesamtüberleben Erkennen Organtoxizität
	Starker Konsens

11.37.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Therapie der vorliegenden Schilddrüsenfunktionsstörung <i>soll</i> nach aktuellen medizinischen Standards erfolgen.
	Starker Konsens

Zu den Empfehlungen 11.34. bis 11.37.

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 eines erhöhten Risikos für die Entwicklung von Schilddrüsenkarzinomen (Hancock 1991, Swerdlow 2000, van Leeuwen 2000, Dores 2002, Ng 2002, Hodgson 2007, Michaelson 2014), sollte bei Patienten mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung bzw. Auffälligkeiten in Schilddrüsenpalpation auch eine maligne Genese der Beschwerden ausgeschlossen werden.

11.3.3. Pulmonale Toxizität

11.38.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Anamnese im Rahmen der Nachsorge <i>soll</i> Symptome der pulmonalen Fibrose miterfassen.
	Starker Konsens

11.39.	Evidenzbasierte Empfehlung
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 ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕ low	(Villani 2002, Martin 2005, Ng 2008) Gesamtüberleben Erkennen Sekundärneoplasie bzw. Organtoxizität
	Starker Konsens

11.40.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Lungenfunktionsprüfung mit Ermittlung der Diffusionskapazität <i>soll</i> bei Symptomen einer pulmonalen Beeinträchtigung bestimmt werden.
	Starker Konsens

11.41.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Röntgenuntersuchung des Thorax <i>soll</i> bei Symptomen einer pulmonalen Beeinträchtigung durchgeführt werden.
	Konsens

Zu den Empfehlungen 11.38. bis 11.41.

Bleomycin kann sowohl unter Therapie wie auch nach Abschluss der Therapie zu schwerwiegenden Lungenschäden führen (Hirsch 1996, Sleijfer 2001, Martin 2005, Ng 2008). Hierzu gehören die Bronchiolitis obliterans, die eosinophilen Hypersensivität 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 (Horning 1994, Hirsch 1996, Ng 2008).

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%.

11.3.4. Gonodale Toxizität

11.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
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, van der Kaaij 2012, Baxter 2013, van der Kaaij 2014, Bramswig 2015)
⊕⊕⊕⊕ low	Schwangerschaften
⊕⊕⊕⊕ low	Fertilität
⊕⊕⊕⊕ low	Primär ovariell Versagen
	Starker Konsens

11.43.	Evidenzbasierte Empfehlung
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, Behringer 2012)
⊕⊕⊕⊕ low	Sekundäre Amenorrhoe
	Starker Konsens

11.44.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patientinnen sollten über Symptome einer vorzeitigen Menopause befragt werden und bei Auffälligkeiten einem Gynäkologen oder Endokrinologen zur weiteren Diagnostik und Beratung vorgestellt werden.

11.44.	Evidenzbasierte Empfehlung
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low	(Franchi-Rezgui 2003, Haukvik 2006, De Bruin 2008, Letourneau 2012, van der Kaaij 2012, Falorio 2013) Vorzeitige Menopause
	Starker Konsens

11.45.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten <i>sollten</i> auf das Vorliegen von Symptomen eines Testosteronmangels befragt werden. Bei Auffälligkeiten <i>sollte</i> eine Hormonanalyse durchgeführt bzw. eine Vorstellung bei einem Endokrinologen oder Andrologen veranlasst werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low	(Kiserud 2009) Testosteronmangel
	Starker Konsens

Zu den Empfehlungen 11.42.bis 11.45.:

Siehe auch Kapitel 10.6. „Fertilitätsprotektive Maßnahmen“. Bei männlichen und weiblichen Patienten kann es durch Strahlen- und Chemotherapie zu einer Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit kommen (Baxter 2013). 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, Kiserud 2007, Sieniawski 2008). Dagegen erscheinen alkylanzienfreie Therapieregime wie ABVD nur mit einem gering erhöhten Infertilitätsrisiko verbunden zu sein (Kulkarni 1997, Kiserud 2007). 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 (Bramswig 2015). 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, Behringer 2012). Ferner kann die Behandlung eines Hodgkin Lymphoms zum vorzeitigen Einsetzen der Menopause und dauerhaften hormonellen Störung führen (Franchi-Rezgui 2003, Behringer 2005, Haukvik 2006, De Bruin 2008, Behringer 2010, Letourneau 2012, van der Kaaij 2012, Falorio 2013).

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 (van der Kaaij 2014).

11.3.5. Fatigue

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am 19.04.2018)

11.46.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten sollen im Rahmen der Nachsorge zum Vorliegen von Fatigue-Symptomen befragt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low	(Daniels 2013, Daniels 2014, Behringer 2016, Kreissl 2016) Inzidenz Fatigue
	Starker Konsens

11.47.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Symptomen von Fatigue sollen körperliche Erkrankungen als Ursache der Beschwerden ausgeschlossen werden.
	Starker Konsens

11.48.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Symptomen von Fatigue sollen psychische Erkrankungen als Ursache der Beschwerden ausgeschlossen werden.
	Konsens

11.49.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Zur genaueren Erfassung der Fatigue sollten geeignete Fragebögen eingesetzt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low	(Behringer 2016, Kreissl 2016) Messinstrumente Fatigue
	Starker Konsens

11.50.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Reduzierung des Fatigue-Syndroms bei Krebspatienten (cancer-related fatigue) soll ein sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientierendes Ausdauertraining im Rahmen der Bewegungstherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1a	Gesamte Empfehlung übernommen aus: S3-Leitlinie Psychoonkologie, Version 1.1
	Gesamtabstimmung 82%

11.51.	Konsensbasierte Empfehlung
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.
	Konsens

Zu den Empfehlungen 11.46.bis 11.51.

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 (Fobair 1986, Loge 1999, Ruffer 2003, Roper 2009). 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, Heutte 2009, Daniels 2013, Behringer 2016, Kreissl 2016). In einer Veröffentlichung von Kreissl et al. wurde mit Hilfe der Auswertung des EORTC QLQ-C30-Fragebogen Fatigue vor und 2 bzw. 5 Jahre nach Therapie abgefragt. Patienten mit einer höheren Tumorlast berichteten häufiger Fatigue vor Therapiebeginn. Insgesamt fand sich eine hohe Zahl an Patienten mit schwerer akuter und chronischer Fatigue (frühe Stadien: 17%, intermediäre Stadien 27%, fortgeschrittene Stadien 22%), was den hohen Interventionsbedarf verdeutlicht (Kreissl 2016).

Behringer et al. konnten negative Auswirkungen von Fatigue auf die soziale Reintegration und Lebensqualität, mit Einschränkungen im Berufsleben und finanzielle Belastungen, feststellen. Bereits vor Therapie berichteten 37% von einer schweren Fatigue, definiert als Wert ≥ 50 auf der 0-100 Punkte umfassenden Skala des EORTC-Questionnaire Core 30. In der Nachbeobachtungszeit berichteten noch 20-24% der an Hodgkin Lymphom Erkrankten eine schwere Fatigue. Schwerwiegende Fatigue bereits vor Therapie war mit einem signifikant verminderten PFS und einem Trend zu einem niedrigeren OS verbunden. Außerdem wurde eine negative Assoziation zwischen schwerer Fatigue und einem Beschäftigungsverhältnis beobachtet: 5-Jahre nach Therapie arbeiteten nur 51% der Frauen und 63% der Männer verglichen mit Patienten, ohne Fatigue, bei denen 78% der Frauen und 90% der Männer einer Arbeit nachgingen (Behringer 2016).

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 (McNeely 2010). Besteht der Verdacht auf Fatigue, sollte der Patient an einen in der Behandlung von Fatigue erfahrenen Arzt oder Psychologen überwiesen werden.

12. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren (QI) sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient (VersorgungsLeitlinien 2009). Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) 2017). Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine Arbeitsgruppe „AG Qualitätsindikatoren“. Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie Version 1.0, Februar 2013 und der neuen starken Empfehlungen (Empfehlungsstärke A, „soll“) der aktualisierten Leitlinie. Die Erstellung erfolgte unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen QIs. Für einige der Empfehlungen, die den bestehenden Indikatoren zugrunde liegen, ergaben sich Änderungen. Die Änderungen sind vorwiegend auf neue Studienergebnisse zurückzuführen. Die genaue Vorgehensweise zur Auswahl der potentiellen QI und die Zusammensetzung der AG ist im Leitlinienreport dargelegt (siehe auch Kapitel 1.8).

Nach einer Präsenzsitzung, einer schriftlichen Bewertung der dort positiv priorisierten Indikatoren und einer abschließenden Telefonkonferenz der AG wurden 4 neue Indikatoren angenommen. Von den 12 QI aus der Leitlinie von 2013 (Version 1) wurden 7 QI gestrichen und 4 QI (QI 1: Histologische Diagnostik, QI 5: BEACOPPeskaliert bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom, QI 7: Strahlentherapie bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom, QI 9: Rezidivtherapie bei Hodgkin Lymphom) im Zähler bzw. Nenner angepasst. Die Begründungen sind ausführlich im Leitliniereport beschrieben. Das finale Set besteht somit aus 9 Qualitätsindikatoren.

Tabelle 17: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.		

QI 1: Histologische Diagnostik (seit 2013)

Zähler: Anzahl Patienten mit Biopsie u/o Exzision LK Nenner: Alle Patienten mit histologischer Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms	3.3. Die histologische Diagnose soll an der Biopsie eines ganzen Lymphknotens oder eines anderen primär befallenen Organs gestellt werden.	EK, Starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig Biopsie u/o Exzision eines Lymphknoten (LK) zur histologischen Diagnostik bei Erstdiagnose Hodgkin Lymphom
---	---	---

QI 2: Anforderungen an die Diagnostik (seit 2013)

Qualitätsindikator Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
<p>Zähler: Anzahl Patienten, die die Diagnostik BSG, CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax und Knochenmarkbiopsie erhalten haben</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit gesicherter Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms</p>	<p>3.7. Die Diagnostik-Untersuchungen <i>sollen</i> Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, bildgebende Verfahren (CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax und PET/CT*umfassen.</p> <p>*CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</p>	<p>EK, Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig Durchführung der genannten Diagnostik-Untersuchungen bei Patienten mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom</p>
<p>Anmerkung: Der Zähler ist ggw. nicht mit dem aktualisierten einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (= BDS) der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Stand: 12.02.2014) abzubilden</p>		

QI 3: PET/CT im Staging (neu 2018)

<p>Zähler: Anzahl Pat. mit PET/CT während Staging</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom</p>	<p>3.14. Das PET/CT* soll im Rahmen des Stagings zur Stadienbestimmung durchgeführt werden.</p> <p>*CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Durchführung PET/CT im Rahmen des Stagings</p>
<p>Anmerkung: Der Zähler ist ggw. nicht mit dem aktualisierten einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (= BDS) (Stand: 12.02.2014) abzubilden</p>		

QI 4: Interim-PET/CT bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom (neu 2018)

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit Interim-PET/CT</p> <p>Nenner:</p>	<p>7.4. Mit Hilfe des PET/CTs* während einer laufenden Chemotherapie (Interim-PET/CT) soll das individuelle Ansprechen auf die Therapie frühzeitig erfasst werden.</p> <p>Im Rahmen von Studien (GHSG HD18) wurde gezeigt, dass das FDG-PET/CT</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Interim-PET/CT bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom und BEA-COPP-Chemotherapie</p>
---	--	---

Qualitätsindikator Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
Alle Patienten mit Hodgkin-Lymphom Stadium III A o. B o Stadium IV A o. B u BEACOPP-Chemotherapie	nach 2 Zyklen Chemotherapie mit BEACOPP eine Selektion der Patienten erlaubt, bei denen eine weitere Reduktion der Chemotherapie möglich ist. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
Anmerkung: Der Zähler ist ggw. nicht mit dem aktualisierten einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (= BDS) (Stand: 12.02.2014) abzubilden		

QI 5: BEACOPP_{eskaliert} bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom (seit 2013)

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit BEACOPP eskaliert</p> <p>Nenner: Alle erwachsenen Patienten bis zu 60 Jahren mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom im Stadium III A o. B oder Stadium IV A o. B</p>	<p>7.2. Erwachsene Patienten bis zu 60 Jahren mit fortgeschrittenem HL <i>sollen</i> mit BEACOPP_{eskaliert} behandelt werden.</p> <p>7.3. Die Anzahl der Zyklen richtet sich nach dem Ergebnis des Interim-Stagings mittels PET/CT* nach 2 Zyklen. PET/CT-negative Patienten sollen 2 weitere Zyklen BEACOPP_{eskaliert}, PET/CT-positive Patienten sollen, wie bisher, 4 weitere Zyklen erhalten.</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Behandlung mit BEACOPP_{eskaliert} bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom</p>
--	---	--

QI 6: PET/CT nach Chemotherapie bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom (neu 2018)

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit PET/CT nach BEACOPP_{eskaliert}</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom Stadium III A o. B oder Stadium IV A o. B u BEACOPP_{eskaliert}</p>	<p>7.5. Mit Hilfe des PET/CTs* nach Therapie <i>soll</i> das individuelle Ansprechen auf die Chemotherapie beurteilt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig PET/CT nach BEACOPP- Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom</p>
Anmerkung: Der Zähler ist ggw. nicht mit dem aktualisierten einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (= BDS) (Stand: 12.02.2014) abzubilden		

Qualitätsindikator Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
---	----------------------------	--

QI 7: Strahlentherapie bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom (seit 2013)

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit lokaler Strahlentherapie (30 Gy)</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom im Stadium III A o. B oder Stadium IV A o. B, nach BEACOPP^{eskaliert} und mit PET positivem Resttumor</p>	<p>7.8. Patienten die auf die Chemotherapie angesprochen haben, aber PET/CT-positives Restgewebe zeigen, sollen eine lokale Strahlentherapie erhalten.</p> <p>7.9. 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.</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig lokale Strahlentherapie (30 Gy) bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom</p>
<p>Anmerkung: Positiver Resttumor = nicht „no change“ im BDS</p>		

QI 8: Diagnosesicherung bei Rezidiv eines NLPHL (neu 2018)

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit LK-Biopsie zur Diagnosesicherung</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Rezidiv eines NLPHL</p>	<p>8.19. 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.</p>	<p>EK, Starker Konsens</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig LK-Biopsie zur Diagnosesicherung bei Patienten mit Rezidiv eines NLPHL</p>
--	--	---

QI 9: Rezidivtherapie bei Hodgkin Lymphom (seit 2013)

<p>Zähler: Anzahl von Patienten mit autologer Stammzelltransplantation</p> <p>Nenner: Alle Patienten bis 60 Jahre mit 1. Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms</p>	<p>9.7. Patienten bis 60 Jahre ohne schwere Begleiterkrankungen sollen bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig autologe Stammzelltransplantation bei Patienten bis 60 Jahre mit 1. Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms</p>
---	--	--

13. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades	31
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Lymphknoten Regionen und Areale	43

14. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 3 „Diagnostik und Stadieneinteilung“	2
Tabelle 2: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 5 „Therapie des frühen Stadiums“	2
Tabelle 3: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 6 „Therapie des intermediären Stadiums“ ..	3
Tabelle 4: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 7 „Therapie des fortgeschrittenen Stadiums“	3
Tabelle 5: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 8 „Therapie von Subgruppen“	3
Tabelle 6: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 9 „Rezidivtherapie“	4
Tabelle 7: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 10 „Verhalten während/nach der Erkrankung“	5
Tabelle 8: Neue und aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 11 „Nachsorge“	5
Tabelle 9: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	15
Tabelle 10: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	17
Tabelle 11: Evidenzgraduierung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org)	29
Tabelle 12: Empfehlungsgrade	30
Tabelle 13: Konsensusstärke	32
Tabelle 14: Aktivitätsindex nach WHO	40
Tabelle 15: Ann-Arbor Klassifikation	42
Tabelle 16: PFS und OS von ABVD und BEACOPP-Varianten im direkten Vergleich in vier Studien	70
Tabelle 17: Qualitätsindikatoren	149

15. Literaturverzeichnis

Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. (2011). 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 47(1): 8-32.

Adams HJ, Kwee TC (2016). Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. Ann Hematol 95: 695-706.

Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Littooi AS, et al. (2014). Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? Annals of Oncology 25(5): 921-927.

Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Littooi AS, et al. (2014). Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? Ann Oncol 25(5): 921-927.

Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC (2015a). Systematic review and meta-analysis on the prognostic value of complete remission status at FDG-PET in Hodgkin lymphoma after completion of first-line therapy. Ann Hematol.

Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC (2015b). Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma. Blood Rev 29(6): 417-425.

Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC (2015c). Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis. Br J Haematol 170(3): 356-366.

Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC (2015d). Outcome of Hodgkin Lymphoma Patients With a Posttreatment (18)F-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET)-Negative Residual Mass: Systematic Review and Meta-analysis. Pediatr Hematol Oncol 32(8): 515-524.

Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Tarbell NJ, Treves ST, Diller L, et al. (2004). Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 22(15): 3139-3148.

Advani RH, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Robinson KS, Gascoyne RD, et al. (2015) Randomized Phase III Trial Comparing ABVD Plus Radiotherapy With the Stanford V Regimen in Patients With Stages I or II Locally Extensive, Bulky Mediastinal Hodgkin Lymphoma: A Subset Analysis of the North American Intergroup E2496 Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 1936-1942 DOI: 10.1200/JCO.2014.57.8138.

Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, et al. (2014). Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 32(9): 912-918.

Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. (2004). Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. Fertil Steril 81(2): 342-348.

- Aisner J, Wiernik P, Pearl P (1993). Pregnancy outcome in patients treated for Hodgkin's disease. J Clin Oncol **11**(3): p507-512.
- Akpek G, Ambinder RF, Piantadosi S, Abrams RA, Brodsky RA, Vogelsang GB, et al. (2001). Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol **19**(23): 4314-4321.
- Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ (2010). Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol **28**(5): 793-799.
- Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert ML, et al. (2003). Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med **348**(24): 2396-2406.
- Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, Baaijens MH, Bortolus R, Lybeert ML, 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.
- Alibhai SMH, Durbano S, Breunis H, Brandwein JM, Timilshina N, Tomlinson GA, et al. (2015) A phase II exercise randomized controlled trial for patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy. Leukemia research DOI: 10.1016/j.leukres.2015.08.012.
- Alm El-Din MA, Hughes KS, Finkelstein DM, Betts KA, Yock TI, Tarbell NJ, et al. (2009). Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: risk factors that really matter. International journal of radiation oncology, biology, physics **73**(1): 69-74.
- Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, Urbano-Ispizua A, Ribera JM, Canales M, 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, Saliba R, Acholonu S, Giralt SA, Andersson B, Ueno NT, 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.
- Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, et al. (2008). Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. Hum Reprod **23**(10): 2266-2272.
- Anderson JE, Litzow MR, Appelbaum FR, Schoch G, Fisher LD, Buckner CD, 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.
- Andersson A, Naslund U, Tavelin B, Enblad G, Gustavsson A, Malmer B (2009). Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors--retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention. Int J Cancer **124**(8): 1914-1917.
- Andre M, Fortpied C, Viviani S, Bellei M, Carde P, Hutchings M, et al. (2016). Overall survival impact of BEACOPP versus ABVD in advanced hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 4 randomized trials. 10th International Symposium on Hodgkin Lymphoma. Cologne, Germany. **101**: 19 (T002).

- Andre MP, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. (2017). Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol: Jco2016686394.
- Andre MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. (2017). Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol 35(16): 1786-1794.
- Antoni D, Natarajan-Ame S, Meyer P, Niederst C, Bourahla K, Noel G (2013). Contribution of three-dimensional conformal intensity-modulated radiation therapy for women affected by bulky stage II supradiaphragmatic Hodgkin disease. Radiat Oncol 8: 112.
- Arakelyan N, Jais JP, Tomowiack C, Colombat P, Berthou C, Desablens B, et al. (2013) Intermediate stage Hodgkin lymphoma in partial remission after three or four courses of doxorubicin, bleomycin, vinblastine dacarbazine: no benefit of one course of intensive chemotherapy before irradiation. Leukemia & lymphoma, 76-82 DOI: 10.3109/10428194.2012.701737.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission L. (1. Auflage 2012). AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 09.12.2013, from <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>.
- Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. (2016). Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. J Clin Oncol.
- Armitage J (2011). Clinical Evaluation. In: Hodgkin Lymphoma - A Comprehensive Update On Diagnostics and Clinics (Engert A., ed.). Hodgkin Lymphoma: pp 65-76
- Ash P (1980). The influence of radiation on fertility in man. Br J Radiol 53(628): 271-278.
- Aviles A, Neri N, Nambo JM, Huerta-Guzman J, Talavera A, Cleto S (2005). Late cardiac toxicity secondary to treatment in Hodgkin's disease. A study comparing doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone in combined therapy. Leuk Lymphoma 46(7): 1023-1028.
- Bachanova V, Burns LJ, Wang T, Carreras J, Gale RP, Wiernik PH, et al. (2015). Alternative donors extend transplantation for patients with lymphoma who lack an HLA matched donor. Bone Marrow Transplantation 50(2): 197-203.
- Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M (2009). Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. Fertil Steril 91(3): 694-697.
- Baglin T, Joysey V, Horsford J, Johnson R, Broadbent V, Marcus R (1992). Transfusion-associated graft-versus-host disease in patients with Hodgkin's disease and T cell lymphoma. Transfus Med 2(3): p195-199.
- Bahadur G, Ling KL, Hart R, Ralph D, Wafa R, Ashraf A, et al. (2002). Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. Hum Reprod 17(12): 3157-3161.

Baile WF, Lenzi R, Kudelka AP, Maguire P, Novack D, Goldstein M, et al. (1997). Improving physician-patient communication in cancer care: outcome of a workshop for oncologists. J Cancer Educ **12**(3): 166-173.

Balova V, Ruffer JU, Haverkamp H, Pfistner B, Muller-Hermelink HK, Duhmke E, et al. (2005). 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 **16**(1): 124-131.

Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol **64**(4): 401-406.

Basciano BA, Moskowitz C, Zelenetz AD (2009). Impact of Routine Surveillance Imaging on the Outcome of Patients with Relapsed Hodgkin Lymphoma. Blood **114**(22): 1558-1558.

Baxter NN, Sutradhar R, DelGuidice ME, Forbes S, Paszat LF, Wilton AS, et al. (2013). A population-based study of rates of childbirth in recurrence-free female young adult survivors of non-gynecologic malignancies. BMC Cancer **13**: 30.

Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E (2008). GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. Hum Reprod Update **14**(6): 553-561.

Bednaruk-Mlynski E, Pienkowska J, Skorzak A, Malkowski B, Kulikowski W, Subocz E, et al. (2015). Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma **56**(2): 377-382.

Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. (2005). Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol **23**(30): 7555-7564.

Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, et al. (2015) Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet (London, England), 1418-1427 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61469-0.

Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, et al. (2015). Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet **385**(9976): 1418-1427.

Behringer K, Goergen H, Muller H, Thielen I, Brillant C, Kreissl S, et al. (2016). Cancer-Related Fatigue in Patients With and Survivors of Hodgkin Lymphoma: The Impact on Treatment Outcome and Social Reintegration. J Clin Oncol **34**(36): 4329-4337.

Behringer K, Josting A, Schiller P, Eich HT, Bredenfeld H, Diehl V, et al. (2004). Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Ann Oncol **15**(7): 1079-1085.

Behringer K, Muller H, Gorgen H, Flechtner HH, Brilliant C, Halbsguth TV, et al. (2013). Sexual quality of life in Hodgkin Lymphoma: a longitudinal analysis by the German Hodgkin Study Group. British journal of cancer **108**(1): 49-57.

Behringer K, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibi AS, Rosenbrock J (2012) Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. Annals of Oncology, 1818-1825.

Behringer K, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibl AD, Rosenbrock J, et al. (2012). Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. Annals of Oncology **23**(7): 1818-1825.

Behringer K, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibl AD, Rosenbrock J, et al. (2012). Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. Ann Oncol **23**(7): 1818-1825.

Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, et al. (2010). 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 **21**(10): 2052-2060.

Bergenthal N, Will A, Streckmann F, Wolkewitz K-D, Monsef I, Engert A, et al. (2014). Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. Cochrane Database of Systematic Reviews(11).

Besson C, Lancar R, Prevot S, Brice P, Meyohas MC, Marchou B, et al. (2015). High Risk Features Contrast With Favorable Outcomes in HIV-associated Hodgkin Lymphoma in the Modern cART Era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort. Clin Infect Dis **61**(9): 1469-1475.

Bethge W, Guggenberger D, Bamberg M, Kanz L, Bokemeyer C (2000). Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease. Ann Hematol **79**(3): 114-118.

Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N (2017). Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev **4**: Cd007110.

Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N (2017). Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews(4).

Blatt J (1999). Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. Med Pediatr Oncol **33**(1): 29-33.

Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ (2008). Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. Fertil Steril **89**(1): 166-173.

Blumenfeld Z, von Wolff M (2008). GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. Hum Reprod Update **14**(6): 543-552.

Blumenfeld Z, Zur H, Mischari O, Schultz N, Balbir-Gurman A (2014) Cotreatment with GNRH-agonist before and in parallel to gonadotoxic chemotherapy significantly preserves fertility and increases pregnancy rate in addition to cyclic ovarian function. Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.), 226a DOI: 10.1177/1933719114528275.

Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A (2008). Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. Cochrane Database Syst Rev(4): CD003189.

Bohlius J, Schmidlin K, Boue F, Fatkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, et al. (2011). HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4(+) T-cell lymphocytes. Blood 117(23): 6100-6108.

Boleti E, Mead GM (2007). ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. Ann Oncol 18(2): 376-380.

Boll B, Borchmann P, Topp MS, Hanel M, Reiners KS, Engert A, et al. (2010). Lenalidomide in patients with refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 148(3): 480-482.

Boll B, Bredenfeld H, Gorgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M, et al. (2011). Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Blood 118(24): 6292-6298.

Boll B, Goergen H, Behringer K, Brockelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A, et al. (2016). Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. Blood 127(18): 2189-2192.

Boll B, Gorgen H, Arndt N, Plutschow A, Fuchs M, Diehl V, 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-.

Bonetti TC, Pasqualotto FF, Queiroz P, Iaconelli A, Jr., Borges E, Jr. (2009). Sperm banking for male cancer patients: social and semen profiles. Int Braz J Urol 35(2): 190-197; discussion 197-198.

Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Fuchs M, Greil R, Zijlstra JM, et al. (2017b). Treatment reduction in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma and negative interim PET: Final results of the international, randomized phase 3 trial HD18 by the German Hodgkin Study Group. EHA Learning Center.

Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, et al. (2011). 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 29(32): 4234-4242.

Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, Mey U, Kreissl S, Greil R, et al. (2017). Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPPescalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. Lancet Oncol 18(4): 454-463.

Bramswig JH, Riepenhausen M, Schellong G (2015). Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study. Lancet Oncol **16**(6): 667-675.

Brandwein JM, Callum J, Sutcliffe SB, Scott JG, Keating A (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, Bentzen SM (1994). A re-analysis of available dose-response and time-dose data in Hodgkin's disease. Radiother Oncol **30**(3): 227-230.

Brockelmann PJ, Muller H, Casasnovas O, Hutchings M, von Tresckow B, Jurgens M, et al. (2017). Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Ann Oncol.

Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ, 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.

Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, Connelly RR, Myers MH, Lynch CF, et al. (1998). Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. Am J Hum Genet **62**(1): 45-52.

Canellos GP, Abramson JS, Fisher DC, LaCasce AS (2010). Treatment of favorable, limited-stage Hodgkin's lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiation therapy. J Clin Oncol **28**(9): 1611-1615.

Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. (1992). Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med **327**(21): 1478-1484.

Carde P, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled H, Casasnovas O, et al. (2016). Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. J Clin Oncol **34**(17): 2028-2036.

Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, Sarina B, Todisco E, Anastasia A, 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.

Castelo-Branco C, Nomdedeu B, Camus A, Mercadal S, Martinez de Osaba MJ, Balasch J (2007). 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 **87**(3): 702-705.

Cella L, Conson M, Pressello MC, Molinelli S, Schneider U, Donato V, et al. (2013). Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms. Radiat Oncol **8**: 22.

Cella L, Liuzzi R, Magliulo M, Conson M, Camera L, Salvatore M, et al. (2010). Radiotherapy of large target volumes in Hodgkin's lymphoma: normal tissue sparing capability of forward IMRT versus conventional techniques. Radiat Oncol 5: 33.

Chao NJ, Schriber JR, Long GD, Negrin RS, Catolico M, Brown BW, et al. (1994). 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 83(10): 2823-2828.

Chen-Liang TH, Martin-Santos T, Jerez A, Senent L, Orero MT, Remigia MJ, et al. (2015). The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients. Am J Hematol 90(8): 686-690.

Chen AB, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK (2009). Cost effectiveness and screening interval of lipid screening in Hodgkin's lymphoma survivors. J Clin Oncol 27(32): 5383-5389.

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

Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Klasa R, 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-.

Chen R, Palmer JM, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen BT, et al. (2015). Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 21(12): 2136-2140.

Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. (2017). Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol: Jco2016721316.

Chera BS, Rodriguez C, Morris CG, Louis D, Yeung D, Li Z, 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. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 75(4): 1173-1180.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 32(27): 3059-3068.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. (2014). Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. Journal of Clinical Oncology 32(27): 3059-3067.

Chow EJ, Kamineni A, Daling JR, Fraser A, Wiggins CL, Mineau GP, et al. (2009). Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 163(10): 887-894.

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

Corradini P, Doderer A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, 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.

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

Crump M, Smith AM, Brandwein J, Couture F, Sherret H, Sutton DM, 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.

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

Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. (2005). Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. N Engl J Med **353**(10): 988-998.

Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, Nimwegen FA, Krol ADG, et al. (2015) Risk for valvular heart disease after treatment for hodgkin lymphoma. Journal of the National Cancer Institute DOI: 10.1093/jnci/djv008.

Daniels LA, Oerlemans S, Krol AD, Creutzberg CL, van de Poll-Franse LV (2014). Chronic fatigue in Hodgkin lymphoma survivors and associations with anxiety, depression and comorbidity. British journal of cancer **110**(4): 868-874.

Daniels LA, Oerlemans S, Krol AD, van de Poll-Franse LV, Creutzberg CL (2013). Persisting fatigue in Hodgkin lymphoma survivors: a systematic review. Annals of Hematology **92**(8): 1023-1032.

De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, Kuenen MA, Ouwens GM, van't Veer MB, et al. (2008). Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. Blood **111**(1): 101-108.

De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, et al. (2009). Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. J Clin Oncol **27**(26): 4239-4246.

De Sanctis V, Bolzan C, D'Arienzo M, Bracci S, Fanelli A, Cox MC, et al. (2012). Intensity modulated radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma patients: is it better than three dimensional conformal radiotherapy? Radiat Oncol **7**: 129.

de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK (2001). 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol **12**(1): 29-37.

Decoste S, Boudreaux C, Dover J (1990). Transfusion-associated graft-vs-host disease in patients with malignancies. Report of two cases and review of the literature [see comments]. Arch Dermatol **126**(10): p1324-1329.

Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. (2011). 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 **306**(3): 269-276.

Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, et al. (2016). No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. J Clin Oncol **34**(22): 2568-2574.

Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Gaillard I, Zachee P, et al. (2013). Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial. Journal of Clinical Oncology **31**(7): 903-909.

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

Devetten MP, Hari PN, Carreras J, Logan BR, van Besien K, Bredeson CN, 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.

Devillier R, Coso D, Castagna L, Brenot Rossi I, Anastasia A, Chiti A, et al. (2012). Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. Haematologica **97**(7): 1073-1079.

Devine EC, Westlake SK (1995). The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. Oncol Nurs Forum **22**(9): 1369-1381.

Devizzi L, Santoro A, Bonfante V, Viviani S, Balzarini L, Valagussa P, 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, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, 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.

Diepstra A, van Imhoff GW, Schaapveld M, Karim-Kos H, van den Berg A, Vellenga E, et al. (2009). Latent Epstein-Barr virus infection of tumor cells in classical Hodgkin's lymphoma predicts adverse outcome in older adult patients. J Clin Oncol **27**(23): 3815-3821.

Diez-Martin JL, Balsalobre P, Re A, Michieli M, Ribera JM, Canals C, et al. (2009). Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. Blood **113**(23): 6011-6014.

Donnez J, Dolmans MM (2011). Preservation of fertility in females with haematological malignancy. Br J Haematol **154**(2): 175-184.

Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, et al. (2002). Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. J Clin Oncol **20**(16): 3484-3494.

Dryver ET, Jernstrom H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR (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.

Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, et al. (2003). Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. J Clin Oncol **21**(4): 607-614.

Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. (2010). 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.

Eich HT, Muller RP, Engenhart-Cabillic R, Lukas P, Schmidberger H, Staar S, et al. (2008). Involved-node radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. Definition and guidelines of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Strahlenther Onkol **184**(8): 406-410.

Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. (2014). Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol **25 Suppl 3**: iii70-75.

Eichenauer DA, Goergen H, Plutschow A, Wongso D, Behringer K, Kreissl S, et al. (2016). Ofatumumab in relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: results of a phase II study from the German Hodgkin study group. Leukemia **30**(6): 1425-1427.

Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Boll B, Behringer K, et al. (2015). Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol **33**(26): 2857-2862.

Eichenauer DA, Plutschow A, Kreissl S, Sökler M, Hellmuth JC, Meissner J, et al. (2017 accepted, not published). Randomized phase II study of targeted BEACOPP variants incorporating Brentuximab vedotin in the first-line treatment of advanced classical Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG).

Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H, Franklin J, Behringer K, Halbsguth T, et al. (2014). Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. Blood **123**(11): 1658-1664.

El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, Bukh A, et al. (2012). Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol **30**(36): 4508-4514.

Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, Ismail EI, Abdelgawad M, Sallam HN, et al. (2013). Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. Obstetrics & Gynecology **121**(1): 78-86.

Engel C, Loeffler M, Schmitz S, Tesch H, Diehl V (2000). 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 **11**(9): 1105-1114.

Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Duhmke E, 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, Bredenfeld H, Dohner H, Ho AD, Schmitz N, Berger D, et al. (2006). Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. Haematologica **91**(4): 546-549.

Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, 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, Eichenauer DA, Dreyling M (2010c). Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol **21 Suppl 5**: v168-171.

Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. (2007). 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 **25**(23): 3495-3502.

Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. (2012). Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet **379**(9828): 1791-1799.

Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. (2012). Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet (London, England)(9828): 1791-1799.

Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho AD, 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-.

Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. (2010b). Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med **363**(7): 640-652.

Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, et al. (2003). 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 **21**(19): 3601-3608.

Evens AM, Cilley J, Ortiz T, Gounder M, Hou N, Rademaker A, et al. (2007). 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 **137**(6): 545-552.

- Faber E, Pytlik R, Slaby J, Zapletalova J, Kozak T, Raida L, et al. (2006). 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 77(6): 493-500.
- Falorio S, Biasoli I, Luminari S, Quintana G, Musso M, Dell'olio M, et al. (2013). Risk factors for impaired gonadal function in female Hodgkin lymphoma survivors: final analysis of a retrospective multicenter joint study from Italian and Brazilian Institutions. Hematol Oncol 31(2): 72-78.
- Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. (2009). 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 27(5): 805-811.
- Ferme C, Divine M, Vranovsky A, Morschhauser F, Bouabdallah R, Gabarre J, et al. (2005). 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 106(11): 813-.
- Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. (2007). Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med 357(19): 1916-1927.
- Fiandra C, Filippi AR, Catuzzo P, Botticella A, Ciammella P, Franco P, et al. (2012). Different IMRT solutions vs. 3D-conformal radiotherapy in early stage Hodgkin's Lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. Radiat Oncol 7: 186.
- Filippi AR, Ragona R, Piva C, Scafa D, Fiandra C, Fusella M, et al. (2015). Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk. Int J Radiat Oncol Biol Phys 92(1): 161-168.
- Fobair P, Hoppe RT, Bloom J, Cox R, Varghese A, Spiegel D (1986). Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease. J Clin Oncol 4(5): 805-814.
- Forero-Torres A, Fanale M, Advani R, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Kennedy DA, et al. (2012). Brentuximab vedotin in transplant-naive patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. Oncologist 17(8): 1073-1080.
- Franchi-Rezgui P, Rousselot P, Espie M, Briere J, Pierre Marolleau J, Gisselbrecht C, et al. (2003). Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Hematol J 4(2): 116-120.
- Franklin J, Eichenauer D, Becker I, Monsef I, Engert A (2016) Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD008814.
- Franklin J, Eichenauer DA, Becker I, Monsef I, Engert A (2017). Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis. Cochrane Database Syst Rev 9: Cd008814.

Franklin J, Pluetschow A, Paus M, Specht L, Anselmo AP, Aviles A, et al. (2006). Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. Ann Oncol 17(12): 1749-1760.

Franklin JG, Paus MD, Pluetschow A, Specht L (2005). Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk. Cochrane Database Syst Rev(4): CD003187.

Fuchs M (2016). Hodgkin-Lymphome. Available from:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>.

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

Furzer BJ, Ackland TR, Wallman KE, Petterson AS, Gordon SM, Wright KE, et al. (2016) A randomised controlled trial comparing the effects of a 12-week supervised exercise versus usual care on outcomes in haematological cancer patients. Supportive Care in Cancer, 1697-1707 DOI: 10.1007/s00520-015-2955-7.

Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L (2005). Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med 142(12 Pt 1): 979-995.

Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L (2005). Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev(4): CD004386.

Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. (2012). Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev 1: Cd004386.

Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L (2007). Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients. Isr Med Assoc J 9(6): 460-462.

Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, Armitage JO, Gale RP, Champlin RE, et al. (1996). Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. J Clin Oncol 14(2): 572-578.

Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. (2007). 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 25(24): 3746-3752.

Galper SL, Yu JB, Mauch PM, Strasser JF, Silver B, Lacasce A, et al. (2011). Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. Blood 117(2): 412-418.

Gandini L, Lombardo F, Salacone P, Paoli D, Anselmo AP, Culasso F, et al. (2003). Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality. Hum Reprod 18(4): 796-801.

Ganz PA, Moinpour CM, Pauler DK, Kornblith AB, Gaynor ER, Balcerzak SP, et al. (2003). Health status and quality of life in patients with early-stage Hodgkin's disease treated on Southwest Oncology Group Study 9133. J Clin Oncol 21(18): 3512-3519.

Gauthier J, Castagna L, Garnier F, Guillaume T, Socie G, Maury S, et al. (2017). Reduced-intensity and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation from alternative HLA-mismatched donors for Hodgkin lymphoma: a study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. Bone Marrow Transplant 52(5): 689-696.

Gerard L, Galicier L, Boulanger E, Quint L, Lebrette MG, Mortier E, et al. (2003). Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. Aids 17(1): 81-87.

Gerber B, Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al. (2011) Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2334-2341 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.5704.

Gervais-Fagnou DD, Girouard C, Laperriere N, Pintillie M, Goss PE (1999). Breast cancer in women following supradiaphragmatic irradiation for Hodgkin's disease. Oncology 57(3): 224-231.

Gibb A, Jones C, Bloor A, Kulkarni S, Illidge T, Linton K, et al. (2013). Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. Haematologica 98(4): 611-614.

Girinsky T, Auperin A, Ribrag V, Elleuch M, Ferme C, Bonniaud G, et al. (2014). Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 89(5): 1047-1052.

Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, Ghalibafian M, Lefkopoulos D (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? International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 64(1): 218-226.

Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, Loredana G, Cristina L, Vincenzo L (2007). Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). Hematology 12(2): 141-147.

Glossmann JP, Engert A, Wassmer G, Flechtner H, Ko Y, Rudolph C, et al. (2003). Recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in patients with relapsed lymphoma treated with aggressive sequential salvage chemotherapy--results of a randomized trial. Ann Hematol 82(8): 469-475.

Goldschmidt N, Or O, Klein M, Savitsky B, Paltiel O (2011). The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. Annals of hematology 90(2): 165-171.

Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. (2013). Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology(6): 684-691.

Green DM, Sklar CA, Boice JD, Jr., Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, et al. (2009). Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 27(14): 2374-2381.

Guadagnolo BA, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK (2006). Cost-Effectiveness Analysis of Computerized Tomography in the Routine Follow-Up of Patients After Primary Treatment for Hodgkin's Disease. Journal of Clinical Oncology 24(25): 4116-4122.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. (2011). GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. J Clin Epidemiol 64(12): 1283-1293.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. (2011). GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. J Clin Epidemiol 64(12): 1303-1310.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. (2011). GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. J Clin Epidemiol 64(12): 1294-1302.

Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. (2011). GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. J Clin Epidemiol 64(12): 1277-1282.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. (2011). GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol 64(4): 407-415.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 336(7650): 924-926.

Hancock SL, Cox RS, McDougall IR (1991). Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. N Engl J Med 325(9): 599-605.

Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT (1993). Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. Journal of the National Cancer Institute 85(1): 25-31.

Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT (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.

Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Sieber M, Woehrmann A, et al. (2003). BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. Ann Oncol 14(10): 1562-1569.

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

Haukvik UK, Dieset I, Bjoro T, Holte H, Fossa SD (2006). Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 17(9): 1428-1433.

Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, Lee BK, Schnittger I (2005). Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. American heart journal 150(5): 977-982.

Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, Vagelos RH, Lee BK, Mariscal CS, et al. (2007). Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 25(1): 43-49.

Helsing MD (1997). Trofosfamide as a salvage treatment with low toxicity in malignant lymphoma. A phase II study. Eur J Cancer 33(3): 500-502.

Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. (2010). Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. Annals of internal medicine 152(7): 444-455; W144-454.

Henry-Amar M, Joly F (1996). Late complications after Hodgkin's disease. Ann Oncol 7 Suppl 4: 115-126.

Hentrich M, Berger M, Wyen C, Siehl J, Rockstroh JK, Muller M, et al. (2012). Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol 30(33): 4117-4123.

Hentrich M, Maretta L, Chow KU, Bogner JR, Schurmann D, Neuhoff P, et al. (2006). Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. Ann Oncol 17(6): 914-919.

Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, et al. (2011). Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev(2): CD007110.

Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C, et al. (2003). 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 21(18): 3447-3453.

Herrstedt J, Roila F, Warr D, Celio L, Navari RM, Hesketh PJ, et al. (2017). 2016 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: Prevention of Nausea and Vomiting Following High Emetic Risk Chemotherapy. Support Care Cancer 25(1): 277-288.

Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, Mellink WA, Meerwaldt JH, Eghbali H, et al. (2009). Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controlled trial. Lancet Oncol 10(12): 1160-1170.

Hirsch A, Vander Els N, Straus DJ, Gomez EG, Leung D, Portlock CS, et al. (1996). Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 14(4): 1297-1305.

Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, Heydarian M, Tsang R, Pintilie M, et al. (2007). Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. Cancer 110(11): 2576-2586.

Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, Faetkenheuer G, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. (2004). Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. Br J Haematol 125(4): 455-462.

Holoch P, Wald M (2011). Current options for preservation of fertility in the male. Fertil Steril 96(2): 286-290.

Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Morris CG, Latif N, Dang NH, et al. (2012). Consolidative involved-node proton therapy for Stage IA-IIIB mediastinal Hodgkin lymphoma: preliminary dosimetric outcomes from a Phase II study. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics **83**(1): 260-267.

Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Bello CM, Bierman PJ, et al. (2011). Hodgkin Lymphoma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network **9**(9): 1020-1058.

Horn S, Fournier-Bidoz N, Pernin V, Peurien D, Vaillant M, Dendale R, et al. (2016). Comparison of passive-beam proton therapy, helical tomotherapy and 3D conformal radiation therapy in Hodgkin's lymphoma female patients receiving involved-field or involved site radiation therapy. Cancer Radiotherapie **20**(2): 98-103.

Horning SJ, Adhikari A, Rizk N, Hoppe RT, Olshen RA (1994). Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **12**(2): 297-305.

Horwich A, Specht L, Ashley S (1997). 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 **33**(6): 848-853.

Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, 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.

Hoskin PJ, Smith P, Maughan TS, Gilson D, Vernon C, Syndikus I, et al. (2005). 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) **17**(1): 47-53.

Howell SJ, Searle C, Goode V, Gardener T, Linton K, Cowan RA, et al. (2009). The UK national breast cancer screening programme for survivors of Hodgkin lymphoma detects breast cancer at an early stage. British journal of cancer **101**(4): 582-588.

Howell SJ, Shalet SM (2001). Testicular function following chemotherapy. Hum Reprod Update **7**(4): 363-369.

Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, et al. (2011). Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. J Clin Oncol **29**(12): 1607-1611.

Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP (2003). Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. JAMA : the journal of the American Medical Association **290**(21): 2831-2837.

Huser M, Crha I, Ventruba P, Hudecek R, Zakova J, Smardova L, et al. (2008). Prevention of ovarian function damage by a GnRH analogue during chemotherapy in Hodgkin lymphoma patients. Hum Reprod **23**(4): 863-868.

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

Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. (2006a). Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. Haematologica **91**(4): 482-489.

Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. (2006b). FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. Blood **107**(1): 52-59.

Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR (2005). Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. Ann Oncol **16**(7): 1160-1168.

Ibrahim EM, Abouelkhair KM, Kazkaz GA, Elmasri OA, Al-Foheidi M (2012). Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. BMC Cancer **12**(1): 197.

Illes A, Biro E, Miltenyi Z, Keresztes K, Varoczy L, Andras C, et al. (2003). Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. Acta haematologica **109**(1): 11-17.

IQWiG (2016). https://www.iqwig.de/download/G16-09_Brentuximab-Vedotin_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.

Jabbour E, Hosing C, Ayers G, Nunez R, Anderlini P, Pro B, 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.

Jacobsen PB, Le-Rademacher J, Jim H, Syrjala K, Wingard JR, Logan B, et al. (2014) Exercise and stress management training prior to hematopoietic cell transplantation: Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) 0902. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 1530-1536 DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.05.027.

Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, Linderth J, Mylam KJ, Molin D, et al. (2016). No survival benefit associated with routine surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-based observational study. Br J Haematol **173**(2): 236-244.

Janov A, Anderson J, Cella D, Zuckerman E, Kornblith A, Holland J, et al. (1992). Pregnancy outcome in survivors of advanced Hodgkin disease [published erratum appears in Cancer 1993 Jan 15; 71(2):492]. Cancer **70**(3): p688-692.

Jarden M, Moller T, Kjeldsen L, Birgens H, Christensen JF, Bang Christensen K, et al. (2013). Patient Activation through Counseling and Exercise--Acute Leukemia (PACE-AL)--a randomized controlled trial. BMC Cancer **13**: 446.

Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, 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.

Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, et al. (2016). Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med **374**(25): 2419-2429.

Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, Laplant BR, Kabat BF, Habermann TM, et al. (2010). A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. Am J Hematol **85**(5): 320-324.

Josting A, Muller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Dohner H, et al. (2010). Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 28(34): 5074-5080.

Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M, 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.

Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, 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.

Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, May M, Sieber M, Wolf J, et al. (2003). Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 21(18): 3440-3446.

Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, Van Leeuwen FE, Henry-Amar M, Fiorentino MV, et al. (1990). Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl J Med 322(1): 7-13.

Karimi Zarchi M, Forat-Yazdi M, Nakhai-Moghadam M, Teimoori S, Soltani H (2012) Ovarian function preservation by GnRH agonists during chemotherapy with cyclophosphamide in breast cancer patients- A double blind randomized control trial clinical. Iranian Journal of Reproductive Medicine, 10.

Kayser S, Dohner K, Krauter J, Kohne CH, Horst HA, Held G, et al. (2011). The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. Blood 117(7): 2137-2145.

King V, Constine LS, Clark D, Schwartz RG, Muhs AG, Henzler M, et al. (1996). Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. International journal of radiation oncology, biology, physics 36(4): 881-889.

Kiserud CE, Fossa A, Bjoro T, Holte H, Cvancarova M, Fossa SD (2009). Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy. Br J Cancer 100(3): 455-463.

Kiserud CE, Fossa A, Holte H, Fossa SD (2007). Post-treatment parenthood in Hodgkin's lymphoma survivors. Br J Cancer 96(9): 1442-1449.

Kleikamp G, Schnepfer U, Korfer R (1997). Coronary artery and aortic valve disease as a long-term sequel of mediastinal and thoracic irradiation. The Thoracic and cardiovascular surgeon 45(1): 27-31.

Klimm B, Goergen H, Fuchs M, von Tresckow B, Boll B, Meissner J, et al. (2013). Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. Ann Oncol 24(12): 3070-3076.

Klimm B, Reineke T, Haverkamp H, Behringer K, Eich HT, Josting A, et al. (2005). Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol 23(31): 8003-8011.

Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, 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.

Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, Haverkamp H, Eich HT, Franke M, et al. (2014). Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol **32**(17): 1776-1781.

Koeck J, Abo-Madyan Y, Eich HT, Stieler F, Fleckenstein J, Kriz J, et al. (2012). Clinical relevance of different dose calculation strategies for mediastinal IMRT in Hodgkin's disease. Strahlenther Onkol **188**(8): 653-659.

Kreissl S, Mueller H, Goergen H, Mayer A, Brillant C, Behringer K, et al. (2016). Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. Lancet Oncol **17**(10): 1453-1462.

Kriz J, Spickermann M, Lehrich P, Schmidberger H, Reinartz G, Eich H, et al. (2015). Breath-hold technique in conventional APPA or intensity-modulated radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: Comparison of ILROG IS-RT and the GHSG IF-RT. Strahlenther Onkol **191**(9): 717-725.

Kriz J, Spickermann M, Lehrich P, Schmidberger H, Reinartz G, Eich H, et al. (2015). Breath-hold technique in conventional APPA or intensity-modulated radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: Comparison of ILROG IS-RT and the GHSG IF-RT. Strahlentherapie und Onkologie **191**(9): 717-725.

Kulkarni SS, Sastry PS, Saikia TK, Parikh PM, Gopal R, Advani SH (1997). Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. Am J Clin Oncol **20**(4): 354-357.

Kupeli S, Hazirolan T, Varan A, Akata D, Alehan D, Hayran M, et al. (2009). Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol **28**(6): 1025-1030.

Lambertini M, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Scotto T, Gori S, et al. (2015). Ovarian Suppression With Triptorelin During Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy and Long-term Ovarian Function, Pregnancies, and Disease-Free Survival: A Randomized Clinical Trial. JAMA **314**(24): 2632-2640.

Lawrenz B, Henes M, Neunhoeffler E, Fehm T, Lang P, Schwarze CP (2011). Fertility preservation in girls and adolescents before chemotherapy and radiation - review of the literature. Klinische Padiatrie **223**(3): 126-130.

Lee AI, Zuckerman DS, Van den Abbeele AD, Aquino SL, Crowley D, Toomey C, et al. (2010). Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis. Cancer **116**(16): 3835-3842.

Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME (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.

Lee L, Pintilie M, Hodgson DC, Goss PE, Crump M (2008). Screening mammography for young women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin's lymphoma. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO **19**(1): 62-67.

Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucaneve G, Gafter-Gvili A, Fraser A, et al. (2006). Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. Cancer **107**(8): 1743-1751.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) DKD, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)) (2017). Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie. Version 2.0. 2017. Berlin.

Leonard RCF, Adamson D, Bertelli G, McLinden M, Haiying N, Dunlop J, et al. (2012) The relative value of anti-Mullerian hormone to predict premature menopause in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: Results from the OPTION trial. Journal of Clinical Oncology.

Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, et al. (2012). Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. Cancer **118**(7): 1933-1939.

Lillevang S, Andersen C, Schmidt K, Riisom K (1992). [Transfusion-associated graft-vs-host disease in a patient with Hodgkin's disease]. Ugeskr Laeger **154**(43): p2979-2980.

Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, 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.

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. (1989). Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol **7**(11): 1630-1636.

Little R, Wittes RE, Longo DL, Wilson WH (1998). Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. J Clin Oncol **16**(2): 584-588.

Litzow MR, Tarima S, Perez WS, Bolwell BJ, Cairo MS, Camitta BM, et al. (2010). Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. Blood **115**(9): 1850-1857.

Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, Sextro M, Assouline D, Bartolucci AA, 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.

Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Kaasa S (1999). Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. J Clin Oncol **17**(1): 253-261.

Lu NN, Li YX, Wu RY, Zhang XM, Wang WH, Jin J, et al. (2012). Dosimetric and clinical outcomes of involved-field intensity-modulated radiotherapy after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma with mediastinal involvement. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics **84**(1): 210-216.

Luker KA, Beaver K, Leinster SJ, Owens RG (1996). Information needs and sources of information for women with breast cancer: a follow-up study. J Adv Nurs **23**(3): 487-495.

Maraldo MV, Brodin NP, Aznar MC, Vogelius IR, Munck af Rosenschold P, Petersen PM, et al. (2013). Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. Annals of Oncology 24(8): 2113-2118.

Maraldo MV, Brodin NP, Aznar MC, Vogelius IR, Munck af Rosenschold P, Petersen PM, et al. (2013). Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 24(8): 2113-2118.

Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM (2005). Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23(30): 7614-7620.

Mauch P (2011). Clinical presentation and patterns of disease distribution in classical Hodgkin lymphoma in adults. Available from:
http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?26/6/26735?source=see_link.

Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, Coleman CN, Shulman LN, Krill E, et al. (1996). Second malignancies after treatment for laparotomy staged IA-IIIB Hodgkin's disease: long-term analysis of risk factors and outcome. Blood 87(9): 3625-3632.

Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, Shulman LN, Krill E, Tarbell NJ, 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.

McNeely ML, Courneya KS (2010). Exercise programs for cancer-related fatigue: evidence and clinical guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN 8(8): 945-953.

Mehnert A, Müller D, Lehmann C, Koch U (2006). Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie 54(3): 213-223.

Meirow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, et al. (2008). Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. Hum Reprod 23(5): 1007-1013.

Messer M, Steinzen A, Vervolgyi E, Lerch C, Richter B, Dreger P, et al. (2014). Unrelated and alternative donor allogeneic stem cell transplant in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review. Leukemia & Lymphoma 55(2): 296-306.

Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA, et al. (2005). 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 23(21): 4634-4642.

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

Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. (2012). ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. New England Journal of Medicine 366(5): 399-408.

Michaelson EM, Chen Y-H, Silver B, Tishler RB, Marcus KJ, Stevenson MA, et al. (2014). Thyroid Malignancies in Survivors of Hodgkin Lymphoma. International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics **88**(3): 636-641.

Milpied N, Fielding AK, Pearce RM, Ernst P, Goldstone AH (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.

Minuk LA, Monkman K, Chin-Yee IH, Lazo-Langner A, Bhagirath V, Chin-Yee BH, et al. (2011). 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.

Mocikova H, Obrtlíkova P, Vackova B, Trneny M (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, Pytlík R, Markova J, Steinerova K, Kral Z, Belada D, et al. (2011). Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma **52**(9): 1668-1674.

Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, et al. (2012). HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. J Clin Oncol **30**(33): 4111-4116.

Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. (2015). Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. New England Journal of Medicine **372**(10): 923-932.

Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, Boyle FM, Hitre E, Porter DJ, et al. (2014) Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). Journal of Clinical Oncology.

Morschhauser F, Brice P, Ferme C, Divine M, Salles G, Bouabdallah R, 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.

Morton LM, Dores GM, Curtis RE, Lynch CF, Stovall M, Hall P, et al. (2013). Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma. Journal of Clinical Oncology **31**(27): 3369-3377.

Moskowitz AJ, Hamlin PA, Jr., Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. (2013). Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol **31**(4): 456-460.

Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, et al. (2015). PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol **16**(3): 284-292.

Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, et al. (2010). Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood **116**(23): 4934-4937.

Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, et al. (2012) Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. Blood, 1665-1670 DOI: 10.1182/blood-2011-10-388058.

Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. (2015). Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.[Erratum appears in Lancet. 2015 Aug 8;386(9993):532; PMID: 26293441]. Lancet **385**(9980): 1853-1862.

Mounier N, Brice P, Bologna S, Briere J, Gaillard I, Voillat L, et al. (2013). ABVD (eight cycles) versus beacopp (4 escalated cycles to 4 baseline) in stages III-IV low risk hodgkin lymphoma (IPS 0-2): Final results of LYSA H34 trial. Hematological oncology: 138-139.

Mulrooney DA, Ness KK, Solovey A, Hebbel RP, Neaton JD, Peterson BA, et al. (2012). Pilot study of vascular health in survivors of Hodgkin lymphoma. Pediatric Blood & Cancer **59**(2): 285-289.

Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. (2009). Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. BMJ **339**: b4606.

Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacevic M, Gross-King M, et al. (2012). Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. Journal of Clinical Oncology **30**(5): 533-538.

Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, Mackenzie R, Crump M, Chen Z, et al. (2008). Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. Leuk Lymphoma **49**(8): 1486-1493.

Myrehaug S, Pintilie M, Yun L, Crump M, Tsang RW, Meyer RM, et al. (2010). A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. Blood **116**(13): 2237-2240.

Nangalia J, Smith H, Wimperis JZ (2008). Isolated neutropenia during ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma does not require growth factor support. Leuk Lymphoma **49**(8): 1530-1536.

Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, et al. (2001). 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 **115**(4): 793-800.

Ng A, Constine LS, Advani R, Das P, Flowers C, Friedberg J, et al. (2010). ACR Appropriateness Criteria: follow-up of Hodgkin's lymphoma. Current problems in cancer **34**(3): 211-227.

Ng AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, et al. (2002). Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. Blood **100**(6): 1989-1996.

- Ng AK, Garber JE, Diller LR, Birdwell RL, Feng Y, Neuberger DS, et al. (2013). Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. Journal of Clinical Oncology **31**(18): 2282-2288.
- Ng AK, Li S, Neuberger D, Chi R, Fisher DC, Silver B, et al. (2008). A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO **19**(10): 1754-1758.
- Nitzschke M, Raddatz J, Bohlmann MK, Stute P, Strowitzki T, von Wolff M (2010). GnRH analogs do not protect ovaries from chemotherapy-induced ultrastructural injury in Hodgkin's lymphoma patients. Arch Gynecol Obstet **282**(1): 83-88.
- Nogova L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rudiger T, Josting A, et al. (2008). Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol **26**(3): 434-439.
- Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol AD, Kluin-Nelemans JC, et al. (2006). 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 **24**(19): 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). ASCO, Journal of Clinical Oncology.
- Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang X, Sanderson RJ, Benjamin DR, Sievers EL, et al. (2010). Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugate. Clin Cancer Res **16**(3): 888-897.
- Oldervoll LM, Kaasa S, Knobel H, Loge JH (2003). Exercise reduces fatigue in chronic fatigued Hodgkins disease survivors--results from a pilot study. Eur J Cancer **39**(1): 57-63.
- Palmer J, Goggins T, Broadwater G, Chao N, Horwitz M, Beaven A, 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.
- Parikh RR, Grossbard ML, Harrison LB, Yahalom J (2016). Association of intensity-modulated radiation therapy on overall survival for patients with Hodgkin lymphoma. Radiother Oncol **118**(1): 52-59.
- Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, Beaudre A, Blanchard P, el Nemr M, et al. (2012). Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics **82**(4): 1522-1527.
- Paumier A, Khodari W, Beaudre A, Ghalibafian M, Blanchard P, Al Hamokles H, et al. (2011). [Intensity-modulated radiotherapy and involved-node concept in patients with Hodgkin lymphoma: experience of the Gustave-Roussy Institute]. Cancer Radiotherapie **15**(8): 709-715.

Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D, 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, Samaras P, Veit-Haibach P, Tschopp A, Soyka JD, Knuth A, 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.

Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, et al. (2009). Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. J Clin Oncol **27**(6): 884-890.

Proctor SJ, White J, Jones GL (2005). An international approach to the treatment of Hodgkin's disease in the elderly: launch of the SHIELD study programme. Eur J Haematol Suppl(66): 63-67.

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

Purz S, Mauz-Korholz C, Korholz D, Hasenclever D, Krausse A, Sorge I, et al. (2011). [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol **29**(26): 3523-3528.

Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. (2015) Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. The New England journal of medicine, 1598-1607 DOI: 10.1056/NEJMoa1408648.

Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. (2015). Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med **372**(17): 1598-1607.

Radford JA, Eardley A, Woodman C, Crowther D (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.

Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, et al. (2014). Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. Journal of Clinical Oncology **32**(12): 1188-1194.

Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N (2013) High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD009411.pub2.

Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD, Hogge DE, Klasa RJ, Nantel SH, 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 JG, Heijmen BJ, Olofsen-van Acht MJ, van Putten WL, Levendag PC (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.

- Robertson JA, Bonnicksen AL, Amato P, Brzyski RG, Damewood MD, Greenfeld D, et al. (2005). Fertility preservation and reproduction in cancer patients. Fertil Steril **83**(6): 1622-1628.
- Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, 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.
- Rodin G, Zimmermann C, Mayer C, Howell D, Katz M, Sussman J, et al. (2009). Clinician-patient communication: evidence-based recommendations to guide practice in cancer. Current Oncology **16**(6): 42-49.
- Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. (2016). 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Ann Oncol **27**(suppl 5): v119-v133.
- Roila F, Warr D, Hesketh PJ, Gralla R, Herrstedt J, Jordan K, et al. (2017). Erratum to: 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer **25**(1): 295-296.
- Roper K, McDermott K, Cooley ME, Daley K, Fawcett J (2009). Health-related quality of life in adults with Hodgkin's disease: the state of the science. Cancer nursing **32**(6): E1-17; quiz E18-19.
- Rosenwald A (2011). Pathology and Molecular Pathology of Hodgkin Lymphoma. In: Hodgkin Lymphoma - A Comprehensive Update On Diagnostics and Clinics (Engert A., ed.)
Hodgkin Lymphoma: 33 -48.
- Rueffer U, Breuer K, Josting A, Lathan B, Sieber M, Manzke O, et al. (2001). Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. Ann Oncol **12**(9): 1307-1311.
- Ruffer JU, Ballova V, Glossmann J, Sieber M, Franklin J, Nogova L, et al. (2005). BEACOPP and COPP/ABVD as salvage treatment after primary extended field radiation therapy of early stage Hodgkin's disease - results of the German Hodgkin Study Group. Leuk Lymphoma **46**(11): 1561-1567.
- Ruffer JU, Flechtner H, Tralls P, Josting A, Sieber M, Lathan B, et al. (2003). Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Eur J Cancer **39**(15): 2179-2186.
- Sachsman S, Hoppe BS, Mendenhall NP, Holtzman A, Li Z, Slayton W, et al. (2015). Proton therapy to the subdiaphragmatic region in the management of patients with Hodgkin lymphoma. Leukemia & Lymphoma **56**(7): 2019-2024.
- Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, 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, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. (2007). Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica **92**(1): 35-41.

Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. (2007). American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA: a cancer journal for clinicians 57(2): 75-89.

Sasse S, Brockelmann PJ, Goergen H, Plutschow A, Muller H, Kreissl S, et al. (2017). Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. J Clin Oncol: Jco2016709410.

Sasse S, Klimm B, Gørgen H, Fuchs M, Heyden-Honerkamp A, Lohri A, et al. (2012). Comparing long-term toxicity and efficacy of combined modality treatment including extended- or involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. Annals of Oncology 23(11): 2953-2959.

Sasse S, Rothe A, Goergen H, Eichenauer DA, Lohri A, Kreher S, et al. (2013). Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naïve relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma 54(10): 2144-2148.

Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, et al. (2015). Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 373(26): 2499-2511.

Schellong G, Potter R, Bramswig J, Wagner W, Prott FJ, Dorffel W, et al. (1999). 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 17(12): 3736-3744.

Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K, Bramswig J, Dorffel W, German Working Group on the Long-Term Sequelae of Hodgkin's D, et al. (2014). Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence--an observational study with up to 33-year follow-up. Deutsches Ärzteblatt international 111(1-2): 3-9.

Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, 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.

Schneider U, Sumila M, Robotka J, Weber D, Gruber G (2014). Radiation-induced second malignancies after involved-node radiotherapy with deep-inspiration breath-hold technique for early stage Hodgkin Lymphoma: a dosimetric study. Radiation Oncology 9: 58.

Schneider U, Sumila M, Robotka J, Weber D, Gruber G (2014). Radiation-induced second malignancies after involved-node radiotherapy with deep-inspiration breath-hold technique for early stage Hodgkin Lymphoma: a dosimetric study. Radiat Oncol 9: 58.

Schoenfeld JD, Mauch PM, Das P, Silver B, Marcus KJ, Stevenson MA, et al. (2012). Lung malignancies after Hodgkin lymphoma: disease characteristics, detection methods and clinical outcome. Annals of Oncology 23(7): 1813-1818.

Schonfeld SJ, Gilbert ES, Dores GM, Lynch CF, Hodgson DC, Hall P, et al. (2006). Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: a population-based study of 35,511 patients. J Natl Cancer Inst 98(3): 215-218.

Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, van Imhoff GW, Pruijm J, Vaalburg W, et al. (2007). Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. Blood **109**(2): 486-491.

Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rudiger T, et al. (2008). Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Blood **111**(1): 109-111.

Seshadri T, Gook D, Lade S, Spencer A, Grigg A, Tiedemann K, et al. (2006). 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 **94**(7): 1007-1010.

Shaw JM, Bowles J, Koopman P, Wood EC, Trounson AO (1996). Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. Hum Reprod **11**(8): 1668-1673.

Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, LaCasce AS, Czerminski J, Ng AK (2009). Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. Ann Oncol **20**(11): 1848-1853.

Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, Ghez D, Dupuis J, Marçais A, et al. (2016). Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. Haematologica **101**(4): 474-481.

Sickinger M-T, von Tresckow B, Kobe C, Engert A, Borchmann P, Skoetz N (2015). Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews(1).

Sickinger MT, von Tresckow B, Kobe C, Engert A, Borchmann P, Skoetz N (2015). Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev **1**: Cd010533.

Sieber M, Tesch H, Pfistner B, Rueffer U, Lathan B, Brosteanu O, et al. (2002). 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 **20**(2): 476-484.

Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, et al. (2008). Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. Ann Oncol **19**(10): 1795-1801.

Siminoff LA, Fetting JH, Abeloff MD (1989). Doctor-patient communication about breast cancer adjuvant therapy. J Clin Oncol **7**(9): 1192-1200.

Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, et al. (2013). Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncology **14**(10): 943-952.

Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B (2017). Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev **5**: Cd007941.

Sleijfer S (2001). Bleomycin-induced pneumonitis. Chest **120**(2): 617-624.

Smith SM, van Besien K, Carreras J, Bashey A, Cairo MS, Freytes CO, et al. (2008). Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. Biol Blood Marrow Transplant **14**(8): 904-912.

Song G, Gao H, Yuan Z (2013). Effect of leuprolide acetate on ovarian function after cyclophosphamide-doxorubicin-based chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: results from a phase II randomized trial. Medical Oncology **30**(3): 667.

Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J, et al. (2001). 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 **115**(2): 272-278.

Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R (1998). 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 **16**(3): 830-843.

Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. (2014). Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics **89**(4): 854-862.

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

Spina M, Rossi G, Antinon A, Allione B, Chimienti E, Talamini R, et al. (2008). VEBEP regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients (pts) with HD and HIV infection (HD-HIV). Ann Oncol **19**(Suppl 4).

Stewart AK, Brandwein JM, Sutcliffe SB, Scott JG, Keating A (1991). Mini-beam as Salvage Chemotherapy for Refractory Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. Leuk Lymphoma **5**(2-3): 111-115.

Sucak GT, Ozkurt ZN, Suyani E, Yasar DG, Akdemir OU, Aki Z, 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, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. (2012). Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica **97**(2): 310-317.

Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, 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.

Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T (2009). Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. Breast Cancer Res Treat **117**(3): 561-567.

Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, 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 AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, et al. (2012). Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. Journal of Clinical Oncology **30**(22): 2745-2752.

Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, 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, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. (2009). 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 **27**(11): 1906-1914.

Toltz A, Shin N, Mitrou E, Laude C, Freeman CR, Seuntjens J, et al. (2015). Late radiation toxicity in Hodgkin lymphoma patients: proton therapy's potential. Journal of Applied Clinical Medical Physics **16**(5): 5386.

Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. (2012) Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub5.

Torrey MJ, Poen JC, Hoppe RT (1997). Detection of relapse in early-stage Hodgkin's disease: role of routine follow-up studies. J Clin Oncol **15**(3): 1123-1130.

Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A, Rosenberg SA (1988). Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. N Engl J Med **318**(2): 76-81.

Turner J, Zapart S, Pedersen K, Rankin N, Luxford K, Fletcher J (2005). Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. Psychooncology **14**(3): 159-173.

van de Wetering MD, de Witte MA, Kremer LC, Offringa M, Scholten RJ, Caron HN (2005). Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: a systematic review of randomised controlled trials. Eur J Cancer **41**(10): 1372-1382.

van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC, et al. (2012). Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. Journal of Clinical Oncology **30**(3): 291-299.

van der Kaaij MA, van Echten-Arends J, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, et al. (2014). Cryopreservation, semen use and the likelihood of fatherhood in male Hodgkin lymphoma survivors: an EORTC-GELA Lymphoma Group cohort study. Human Reproduction **29**(3): 525-533.

van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, Noyon R, van den Belt-Dusebout AW, van Kerkhoff EH, et al. (1994). Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. J Clin Oncol **12**(2): 312-325.

van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, et al. (2003). Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst **95**(13): 971-980.

van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, et al. (2000). Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. J Clin Oncol **18**(3): 487-497.

van Leeuwen FE, Ng AK (2016). Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program **2016**(1): 323-330.

Vanstraelen G, Frere P, Ngirabacu MC, Willems E, Fillet G, Beguin Y (2006). Pegfilgrastim compared with Filgrastim after autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation. Exp Hematol **34**(3): 382-388.

Veit-Rubin N, Rapiti E, Usel M, Benhamou S, Vinh-Hung V, Vlastos G, et al. (2012). Risk, characteristics, and prognosis of breast cancer after Hodgkin's lymphoma. Oncologist **17**(6): 783-791.

VersorgungsLeitlinien EQfn (2009). Programm für nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF : Qualitätsindikatoren ; Manual für Autoren.

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

Villani F, Viola G, Vismara C, Laffranchi A, Di Russo A, Viviani S, et al. (2002). Lung function and serum concentrations of different cytokines in patients submitted to radiotherapy and intermediate/high dose chemotherapy for Hodgkin's disease. Anticancer research **22**(4): 2403-2408.

Viviani S, Ragni G, Santoro A, Perotti L, Caccamo E, Negretti E, et al. (1991). Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. Eur J Cancer **27**(11): 1389-1392.

Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. (2011). ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. New England Journal of Medicine **365**(3): 203-212.

von Tresckow B, Kreissl S, Goergen H, Diehl V, Engert A, Borchmann P (& Kreissl not published). eBEACOPP followed by radiotherapy of initial bulk or residual disease in advanced-stage Hodgkin lymphoma: long- term follow-up of the German Hodgkin Study Group HD9 and HD12 trials.

von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. (2012). Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. Journal of Clinical Oncology **30**(9): 907-913.

von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, Keros V, Maltaris T, Montag M, et al. (2009). 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 **45**(9): 1547-1553.

Voong KR, McSpadden K, Pinnix CC, Shihadeh F, Reed V, Salehpour MR, et al. (2014). Dosimetric advantages of a "butterfly" technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. Radiat Oncol **9**: 94.

Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Holowiecki J, Abidi M, Chen A, et al. (2015) Multivariate analysis of PFS from the aethera trial: A phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant for HL. Haematologica, 322-323.

Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D (2008). Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. Annals of internal medicine **148**(9): 671-679.

Waxman JH, Ahmed R, Smith D, Wrigley PF, Gregory W, Shalet S, et al. (1987). Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. Cancer Chemother Pharmacol **19**(2): 159-162.

Weber DC, Johanson S, Peguret N, Cozzi L, Olsen DR (2011). Predicted risk of radiation-induced cancers after involved field and involved node radiotherapy with or without intensity modulation for early-stage hodgkin lymphoma in female patients. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics **81**(2): 490-497.

Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansen S, Dietlein M, Bischoff S, et al. (2001). Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. Blood **98**(10): 2930-2934.

Weiler-Sagie M, Kagna O, Dann EJ, Ben-Barak A, Israel O (2014). Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging **41**(6): 1133-1140.

Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, Fossa SD, Pripp AH, Holte H, et al. (2009). Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. British journal of cancer **101**(4): 575-581.

Wilson C, Gossiel F, Leonard R, Anderson RA, Adamson DJA, Thomas G, et al. (2016) Goserelin, as an ovarian protector during (neo)adjuvant breast cancer chemotherapy, prevents long term altered bone turnover. Journal of Bone Oncology, 43-49 DOI: 10.1016/j.jbo.2016.02.003.

Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Hoppe RT (2000). Management of breast cancer after Hodgkin's disease. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **18**(4): 765-772.

Wongso D, Fuchs M, Plutschow A, Klimm B, Sasse S, Hertenstein B, et al. (2013). Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group. J Clin Oncol **31**(22): 2819-2824.

Wongso D, Fuchs M, Plutschow A, Klimm B, Sasse S, Hertenstein B, et al. (2013). Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group. Journal of Clinical Oncology **31**(22): 2819-2824.

Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B, et al. (2007). Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in

advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. Haematologica **92**(2): 191-198.

Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. (2010). Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas. New England Journal of Medicine **363**(19): 1812-1821.

Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. (2010). Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med **363**(19): 1812-1821.

Younes A, Connors JM, Park SI, Fanale M, O'Meara MM, Hunder NN, et al. (2013). Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. Lancet Oncol **14**(13): 1348-1356.

Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. (2012). Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Journal of Clinical Oncology **30**(18): 2183-2189.

Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. (2012). Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol **30**(18): 2183-2189.

Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. (2016). Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. The Lancet Oncology.

Zinzani PL, Pellegrini C, Cantonetti M, Re A, Pinto A, Pavone V, et al. (2015). Brentuximab Vedotin in Transplant-Naive Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: Experience in 30 Patients. Oncologist **20**(12): 1413-1416.

Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, 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 PL, Tani M, Trisolini R, Fanti S, Stefoni V, Alifano M, 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.