onkopedia

onkopedia leitlinien

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

ÖGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung ... **2**

2 Grundlagen ... **2**

2.1 Definition und Basisinformationen ... 2

2.2 Epidemiologie ... 2

2.3 Pathogenese ... 2

3 Klinisches Bild ... **2**

4 Diagnose ... **2**

4.1 Gewebeprobe ... 2

4.2 Stadieneinteilung ... 2

4.3 Laboruntersuchungen ... 2

4.4 Prognostische Faktoren ... 2

4.4.1 Internationaler Prognostischer Index (IPI) ... 2

4.4.2 Knochenmarkbefall ... 2

4.4.3 Bulk ... 2

4.4.4 Komorbiditäten ... 2

4.5 Differentialdiagnose ... 2

5 Therapie ... **2**

5.1 Therapiestruktur ... 2

5.1.1 Erstlinientherapie ... 2

5.1.1.1 Immunchemotherapie ... 2

5.1.1.2 Erhaltungstherapie ... 2

5.1.1.3 Bestrahlung ... 2

5.1.1.4 Ungeklärte Fragen im Bereich der Erstlinientherapie ... 2

5.1.1.4.1 Prognose-gesteuerte Therapie ... 2

5.1.1.4.2 Response-gesteuerte Therapie ... 2

5.1.1.4.3 Komplexe Therapieprotokolle ... 2

5.1.1.4.4 Rituximab-Dosierung und neue CD20-Antikörper ... 2

5.1.1.4.5 Vitamin D ... 2

5.1.2 Therapie bei Progress / Refraktärität / Rezidiv ... 2

5.1.2.1 Therapie im ersten Rezidiv – Frührezidiv und refraktäre Situation ... 2

5.1.2.1.1 CAR T-Zell-Therapie ... 2

5.1.2.1.2 Nicht-CAR T-Zell-Therapie Ansätze ... 2

5.1.2.2 Therapie im ersten Rezidiv – Spätrezidiv ... 2

5.1.2.3 Therapie ab dem zweiten Rezidiv ... 2

5.1.3 Stellenwert der Salvage- und Bridging-Therapie vor CAR T-Zell-Gabe ... 2

5.2 Besondere Lymphome und klinische Situationen ... 2

5.2.1 Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBL) ... 2
5.2.1.1 Allgemeines ... 3
5.2.1.2 Primärtherapie ... 3
5.2.1.3 Rezidivtherapie ... 3
5.2.2 Richter Transformation (RT) ... 3
5.2.3 Erstlinientherapie im Senium ... 3
5.2.4 Zentralnervöse Manifestationen ... 3
5.2.5 Hodenlymphom ... 3
5.2.6 Kontraindikation gegen Anthrazykline ... 3
5.2.7 Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion ... 3
5.2.8 Schwangerschaft und Fertilität ... 3
6 Verlaufskontrolle und Nachsorge ... 3
6.1 Verlaufskontrolle ... 3
6.1.1 Zwischenuntersuchung ... 3
6.1.2 Abschlussuntersuchung ... 3
6.2 Nachsorge ... 3
6.3 COVID-19 ... 3
9 Literatur ... 3
10 Aktive Studien ... 3
11 Therapie – Protokolle ... 3
12 Studienergebnisse ... 3
13 Zulassungsstatus ... 3
14 Links ... 3
15 Anschriften der Verfasser ... 3
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten ... 3

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

ICD-10: C83.3
Stand: Dezember 2025

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte
- Leitlinien-Report

Autoren: Georg Lenz, Björn Chapuy, Bertram Glaß, Ulrike Holtkamp, Felix Keil, Wolfram Klapper, Maike Nickelsen, Urban Novak, Heinz Schmidberger, Clemens A. Schmitt, Clemens-Martin Wendtner
Vorherige Autoren: Ulrich Dührsen, Michael A. Fridrik, Norbert Schmitz

1 Zusammenfassung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind schnell progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik).

Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt je nach Stadium und IPI mit 6 bis 8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls bzw. je nach Risikoprofil mit Pola-R-CHP. Bei frail Patientinnen und Patienten (Pat.) wird das dosis-reduzierte R-miniCHOP eingesetzt. In frühen Stadien ohne Risikofaktoren ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.

Die Heilungsrate von Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom liegt bei etwa 60 bis 70%.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die aktuelle WHO-Klassifikation unterscheidet das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS), von anderen reifzelligen aggressiven/blastischen B-Zell-Lymphomen [1]. Die in der WHO-Klassifikation genannten Subtypen aggressiver B-Zell-Lymphome werden ihrer Definition entsprechend über klinische Parameter (z. B. Lokalisation), histologische Eigenschaften, dem Immunphänotyp, ihrer charakteristischen Assoziation zu infektiösen Agenzien oder ihrer genetischen Aberrationen definiert und voneinander abgegrenzt. Innerhalb der Gruppe der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome, NOS können Varianten nach morphologischen Kriterien (centroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch), nach der Genexpression (‚germinal-center B-cell (GCB)-like‘, ‚activated B-cell (ABC)-like‘), nach immunhistochemischen Merkmalen (insbesondere CD5, CD30, MYC, BCL2, BCL6, CD10, MUM1) und nach genetischen Anomalien (Translokation von *MYC*-, *BCL2*- und/oder *BCL6*) unterschieden werden. Neuere genomische Klassifizierungen unterscheiden Subgruppen mit charakteristischen Mutationsprofilen (z.B. EZB-, MCD-, BN2- oder N1-Subtyp) einerseits oder die Cluster C1-C5 andererseits [2].

Andere großzellige B-Zell-Lymphome, die nach ähnlichen Prinzipien wie das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, NOS behandelt werden, umfassen das T-Zell/Histiozyten-reiche großzellige B-Zell-Lymphom, das primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphom der unteren Extremität (‚leg type'), das Epstein-Barr-Virus-positive diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom, das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom, das (i.d.R. CD20-negative) plasmoblastische Lymphom und das follikuläre großzellige B-Zell-Lymphom. Seltenere Formen großzelliger B-Zell-Lymphome sind der WHO-Klassifikation zu entnehmen [1]. Sog. ‚Double-Hit-' oder ‚Triple-Hit-Lymphome weisen eine gleichzeitiger *MYC*- und *BCL2*- und/oder *BCL6*-Translokation auf [1].

Das primär im zentralen Nervensystem (ZNS) manifestierte diffuse großzellige B-Zell-Lymphom unterscheidet sich im Hinblick auf Biologie und Behandlung von den zuvor genannten Subtypen. Es wird daher hier nicht abgehandelt.

2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms beträgt ca. 7 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die Erkrankung ist bei Kaukasiern häufiger als bei Afrikanern oder Asiaten, Männer sind häufiger betroffen als Frauen [3]. Die Diagnosehäufigkeit steigt mit zunehmendem Lebensalter an.

2.3 Pathogenese

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist eine heterogene Erkrankung. Basierend auf Ähnlichkeiten mit der mutmaßlichen Ursprungszelle (‚cell of origin', COO) lassen sich anhand der Genexpression die Untergruppen der keimzentrumsartigen (‚germinal center B-cell-like', GCB) und aktivierten B-Zellen ähnlichen (‚activated B-cell-like', ABC) diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome unterscheiden [4]. Bei 10 bis 15% der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome gelingt keine eindeutige Zuordnung zu den genannten Subtypen. Versuche, die mittels Microarray- oder NanoString-Technologie identifizierten Genexpressionsmuster mit Hilfe einiger weniger immunhistochemischer Marker zu reproduzieren, zeigten insgesamt heterogene Ergebnisse [5]. Nachfolgestudien, die v.a. DNA-basierte Sequenziermethoden der nächsten Generation (‚next generation sequencing') eingesetzt haben, konnten weitere molekulare Subtypen identifizieren, die durch charakteristische genetische Alterationen (Mutationen, numerische Genkopiezahlveränderungen sowie Chromosomale Rearrangements) gekennzeichnet sind [2]. Die Bedeutung der genetischen Klassifikationen für die Krankenversorgung wird derzeit in Studien untersucht.

3 Klinisches Bild

Bei Diagnosestellung liegen in der Regel rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen vor. Die Symptomatik wird durch die Lokalisation der Manifestationen und Freisetzung löslicher Mediatoren bestimmt. Bei bis zu 25 % besteht eine Knochenmarkinfiltration, die großzellig (konkordant) oder kleinzellig (diskordant) sein kann [1]. Ein Teil der Pat. leidet unter Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsabnahme (B-Symptome).

4 Diagnose

4.1 Gewebeprobe

Zur Diagnose ist eine ausreichend große Gewebsprobe, präferenziell als Entnahme des gesamten Lymphknotens, erforderlich, an der histologische, immunhistochemische, zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt werden. Da die Diagnosestellung oft

schwierig ist, sollte eine Beurteilung durch einen erfahrenen Hämatopathologen angestrebt werden. Im Rezidiv sollte stets eine Rebiopsie angestrebt werden.

Anforderungen an die Routine-Diagnostik:

Bei Diagnosestellung muss eine histologische Analyse einer möglichst großen Gewebebiopsie erfolgen. Die Morphologie ist für die Diagnose und Abgrenzung von Differentialdiagnosen von besonderer Bedeutung. Wenn die Morphologie einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom entspricht, müssen die folgenden Analysen durchgeführt werden, um die Einteilung entsprechend der WHO-Klassifikation vornehmen zu können:

- Testung auf CD20-Expression und im Fall von CD20-Negativität weiterer B-Zell-Marker, um die B-Zell-Natur der malignen Zellen zu beweisen.
- Testung auf *MYC*-Translokationen. Die prognostische Relevanz von *MYC*-Translokationen bei gleichzeitiger *BCL2*-Translokation scheint vom Translokationspartner abhängig zu sein [6].
- Bestimmung des COO-Subtyps, wobei die Wahl der Methode freigestellt ist. Die COO-Subtypisierung hat derzeit keine klare klinische Relevanz, ist aber Bestandteil der WHO-Klassifikation.
- Optional: Parallele Testung auf die Expression von MYC und BCL2: bei Expression beider Marker, gegenwärtig nicht einheitlich definiert, liegt ein so genannter ‚double expressor' Status vor. Pat. mit ‚double expressor' Lymphom zeigten in retrospektiven Analysen eine schlechtere Prognose [7]. Das Vorliegen eines ‚double expressor' Status hat momentan keine therapeutische Relevanz.

4.2 Stadieneinteilung

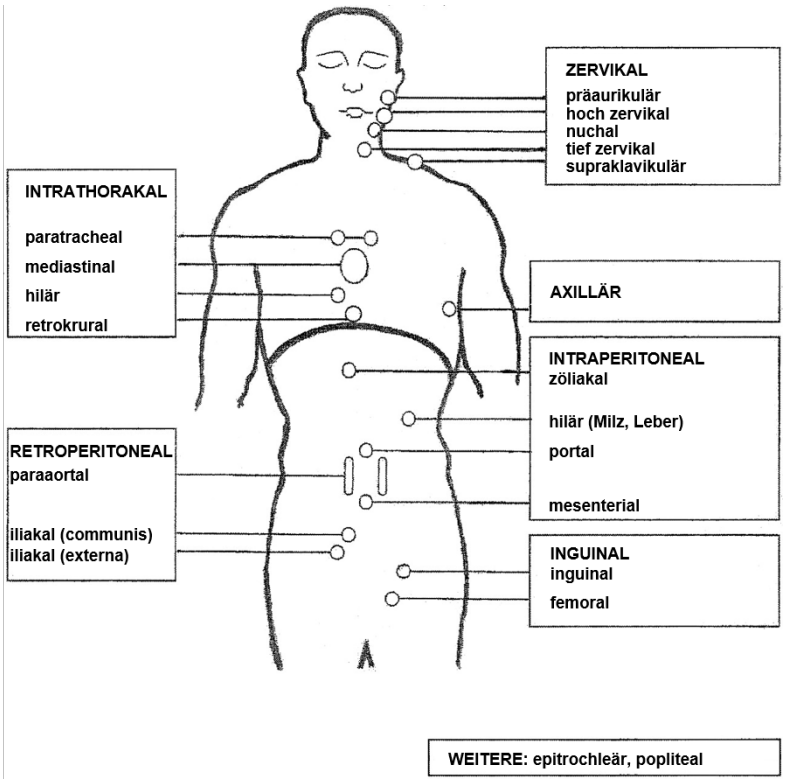
Zur Stadieneinteilung wird die Ann-Arbor-Klassifikation herangezogen [8] (Tabelle 1). Dies erfordert die anamnestische Abfrage von B-Symptomen, eine körperliche Untersuchung hinsichtlich Tonsillen, Lymphknoten, Leber, Milz, Ergüsse, sicht- oder tastbaren Raumforderungen, Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel von Hals, Thorax und Abdomen und eine Knochenmarkbiopsie (falls keine Positronen-Emissionstomographie (PET/CT) zum Staging erfolgt ist; einseitig; Aspiration und Trepanat von mindestens 2 cm Länge). Die Definition der Lymphknotenregionen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Die Detektion von Lymphommanifestationen gelingt am sichersten mit der PET/CT unter Verwendung des Tracers 18-Fluordesoxyglukose (FDG). Die FDG-PET ist in der Ausbreitungsdiagnostik und der Evaluierung des Behandlungsergebnisses internationaler Standard [9]. Die Ausbreitungsdiagnostik erfolgt in der Regel mit Hilfe der Ganzkörper-PET/CT, in der pathologische Glukoseanreicherungen (PET-Komponente) anatomischen Strukturen (CT-Komponente) zugeordnet werden. Bei Verwendung der PET/CT wird das Ergebnis der Ausbreitungsdiagnostik mit Hilfe der auf der Ann Arbor-Klassifikation basierenden Lugano-Klassifikation beschrieben [9]. Das PET/CT kann bei Diagnose bezüglich Knochenmarkinfiltration und Staging zusätzliche Informationen liefern und führt in circa 20% der Fälle zu einem so genannten ‚Upstaging'. Das metabolisch aktive Volumen ist bei Diagnose ein zusätzlicher prognostischer und prädiktiver Parameter.

Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation [8]

Stadium	Definition
I	Nodaler Befall einer einzigen Lymphknotenregion
I_E	Nodaler Befall einer einzigen Lymphknotenregion mit Wachstum in extranodales Gewebe (per continuitatem) oder Vorliegen eines einzigen primär extranodal lokalisierten Herdes
II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
II_E	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells mit Einwachsen in extranodales Gewebe (per continuitatem)
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
III_E	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells mit Einwachsen (per continuitatem) in extranodales Gewebe
IV	Diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe: Mehrere lokale Manifestationen in einem extralymphatischen Organ, diffuse Infiltration eines gesamten Organs, gleichzeitiges Vorliegen eines primär extranodal gelegenen Herdes und zusätzlicher nodaler Befälle oder aus nodalen Herden per continuitatem eingewachsener extranodaler Manifestationen oder eine Beteiligung der Leber und/oder des Knochenmarks
	Als lymphatische Gewebe gelten: Lymphknoten, Tonsillen, Waldeyer´scher Rachenring, Peyer-Plaques und die Milz.
Suffix S	Befall der Milz (gilt als Lymphknoten)
Zusatz A	Keine der unter B definierten Allgemeinsymptome
Zusatz B	Eines oder mehrere der folgenden drei Allgemeinsymptome: • Nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38° C, • nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß mit Wäschewechsel, • nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten.

Abbildung 1: Lymphknotenregionen



4.3 Laboruntersuchungen

Die Laboruntersuchungen umfassen ein Blutbild mit Differentialblutbild sowie klinisch-chemische Untersuchungen zur Abschätzung der Leber- (Bilirubin, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Gamma-GT) und Nierenfunktion (Kreatinin). Die Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum gibt Aufschluss über Zellproliferation und -umsatz, die Harnsäure über den Zellzerfall. Im Hinblick auf therapiebedingte Komplikationen sollte das Herz untersucht werden (Elektrokardiogramm, Echokardiographie). Weiterhin sollten bei allen Pat. vor Therapiebeginn eine Hepatitis- und HIV-Serologie durchgeführt werden.

4.4 Prognostische Faktoren

4.4.1 Internationaler Prognostischer Index (IPI)

Die Prognose kann mit Hilfe des **Internationalen Prognostischen Index (IPI)** abgeschätzt werden, der die Faktoren **Alter** (≤ vs. > 60 Jahre), **Allgemeinzustand** (ECOG 0-1 vs. ≥ 2), **Ann-Arbor-Stadium** (I, II vs. III, IV), **Befall extranodaler Organe** (0 - 1 vs. ≥ 2 extranodale Organe) **und LDH** (≤ vs. > obere Normgrenze) in günstiger vs. ungünstiger Ausprägung mit jeweils 0 vs. 1 Punkt wertet [10]. Anhand des kalkulierten IPI Scores werden dann **vier Risikogruppen** unterschieden: 0-1 Punkt: niedriges Risiko (Gesamtüberleben nach 3 Jahren: 91%); 2 Punkte: niedrig-intermediär (81%); 3 Punkte: hoch-intermediär (65%); 4 - 5 Punkte: hoch (59%).

Als **altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index** (aaIPI) wird ein auf die Faktoren **Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium und LDH** reduzierter Prognose-Score bezeichnet, in dem die genannten vier Risikogruppen durch 0, 1, 2 oder 3 ungünstige Faktorausprägungen definiert sind. Im Gegensatz zum IPI erlaubt der aaIPI eine Alters-unabhängige Überlebensprognose.

Eine Weiterentwicklung des IPI ist der ‚National Comprehensive Cancer Network' (NCCN) IPI, in dem Alter und LDH-Aktivität in 4 bzw. 3 Subgruppen unterteilt und nur einige wenige Extranodal-Manifestationen als Risikofaktoren gewertet werden [11]. Der NCCN-IPI trennt die Überlebenskurven der Risikogruppen besser als der ursprüngliche IPI. Aufgrund seiner Komplexität hat er sich bisher aber nicht allgemein durchgesetzt.

4.4.2 Knochenmarkbefall

Einer retrospektiven Untersuchung zufolge stellt die großzellige (konkordante) Knochenmarkinfiltration einen vom Internationalen Prognostischen Index unabhängigen Risikofaktor dar [12]. Dies gilt nicht für die kleinzellige (diskordante) Infiltration, die möglicherweise Ausdruck einer indolenten Lymphomkomponente ist. Bei diskordanter Knochenmarkinfiltration können sich Rezidive als aggressives oder indolentes Lymphom manifestieren. Das progressionsfreie Überleben von Pat. mit diskordanter Infiltration ist gegenüber Pat. ohne Knochenmarkbeteiligung verkürzt, die Gesamtüberlebenszeit unterscheidet sich jedoch nicht [12].

4.4.3 Bulk

Eine sehr große Lymphommanifestation stellt einen vom Internationalen Prognostischen Index unabhängigen Risikofaktor dar [13]. Die in Deutschland gängige Definition eines ‚Bulk' ist ein Durchmesser ≥7,5 cm [14]. In einigen Ländern wird ein Durchmesser ≥10 cm gefordert.

4.4.4 Komorbiditäten

Ein Assessment der Komorbiditäten sollte immer vor Therapiebeginn erfolgen. Hier bieten sich sowohl der ‚Charlson Comorbidity Score', als auch der ‚Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index' (HCT-CI) an, wobei der HCT-CI bezüglich kardiovaskulärer und nephrologischer Komorbiditäten exakter ist. Beide ‚Scores' sind prädiktive und prognostische Faktoren. Zusätzlich kann bei einer späteren Intensivierung einer Therapie bei Rezidiv oder Refraktärität ein Vergleich der Komorbiditäten bei Diagnose und im Rezidiv für die Therapieentscheidung hilfreich sein [15, 16].

4.5 Differentialdiagnose

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom mit seinen Varianten und Subtypen und die dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom verwandten Erkrankungen müssen von Lymphomen unterschieden werden, die sich ähnlich manifestieren, jedoch nach anderen Prinzipien behandelt werden. Hierzu gehören u.a. das Hodgkin-, Burkitt- und Mantelzell-Lymphom sowie die peripheren T-Zell-Lymphome. Die histologische Differenzierung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms von anderen aggressiven B-Zell-Lymphomen erfolgt anhand der WHO-Klassifikation [1].

5 Therapie

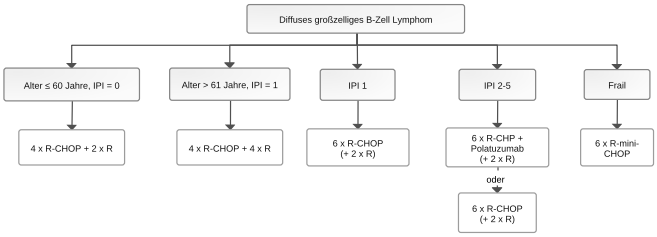
5.1 Therapiestruktur

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom und die ihm verwandten Entitäten sind prinzipiell heilbare, unbehandelt jedoch rasch tödlich verlaufende Erkrankungen. Die Indikation zur Therapie ergibt sich aus der Diagnose. Die Behandlung erfolgt in kurativer Intention. Ausnahmen stellen Situationen dar, in welchen Komorbiditäten oder andere Umstände ein kuratives Konzept nicht erlauben. Die nachfolgenden Ausführungen beschreiben den derzeitigen Therapiestandard, der auf den aktuellen Ergebnissen klinischer Studien beruht. Die Erstinientherapie basiert weiterhin auf dem Einsatz von Immun-Chemotherapie. Für die Rezidivtherapie rücken innovative Immuntherapiekonzepte in den Vordergrund. Die Therapiestruktur ist für die Erstlinie (Abbildung 2) und die verschiedenen Konstellationen bei Rezidiv (Abbildung 3) in getrennten Algorithmen dargestellt. Zur Verbesserung der Therapie sollten Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom möglichst im Rahmen prospektiver Studien behandelt werden.

Da die Chemotherapie Infertilität nach sich ziehen kann, sollten Pat. vor Behandlungsbeginn über fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden und diese bei Bedarf eingeleitet werden.

5.1.1 Erstlinientherapie

Abbildung 2: Struktur der Erstlinientherapie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom



Nach Abschluss der Erstlinientherapie, sollte bei umschriebenen PET positiven Restlymphomen eine Radiotherapie erwogen werden.

Die Beschreibung der Therapieprotokolle findet sich im zugehörigen Dokument „Medikamentöse Tumortherapie“

5.1.1.1 Immunchemotherapie

Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (**R-CHOP**-Protokoll) oder mit R-CHOP ähnlichen Protokollen [17- 19]. Das CHOP-Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig [20]. Durch Hinzunahme von Rituximab konnten die Behandlungsergebnisse in allen untersuchten Subgruppen verbessert werden [17- 21]. In randomisierten Studien wurden zwei Varianten des R-CHOP-Protokolls, die im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben vergleichbare Ergebnisse liefern, getestet [17- 19]: 8 Zyklen in 21-tägigen Intervallen oder 6 Zyklen in 14-tägigen Intervallen gefolgt von 2 zusätzlichen Gaben Rituximab. Die letztgenannte Variante erfordert die Gabe von G-CSF. Unterschiedliche Analysen zeigten, dass 6 Zyklen in 21-tägigen Intervallen 8 Zyklen R-CHOP nicht unterlegen sind [22]. 6 Zyklen R-CHOP-21 sind daher der internationale Standard. Bei jüngeren Pat. (60 Jahre und jünger) ohne IPI-Risikofaktor und ohne Bulk sollte die Therapie auf 4 Zyklen R-CHOP mit 2 zusätzlichen Gaben Rituximab ohne Verlust der Wirksamkeit reduziert werden [21]. Bei älteren Pat. (ab 61 Jahren) ohne weitere Risikofaktoren (IPI 0 oder 1, kein Bulk ≥7,5 cm) kann die Chemotherapie für Pat. mit metabolischer Vollremission im PET-CT ebenfalls nach 4 Zyklen beendet werden, es sollten daran anschließend aber noch 4 weitere Gaben Rituximab erfolgen. Pat. mit PET-positivem Befund nach 4 x R-CHOP sollten insgesamt 6 Zyklen R-CHOP und 2 x Rituximab mit nachfolgender Strahlentherapie der initialen Befälle erhalten [23]. Bei Pat. mit erhöhtem Risiko (IPI 2-5) zeigten 6 Gaben R-CHP in Kombination mit Polatuzumab-Vedotin gefolgt von zwei Applikationen Rituximab im Vergleich zur Standardtherapie mit 6 Gaben R-CHOP und zwei Applikationen Rituximab ein signifikant verbessertes Progressions-freies Überleben (siehe auch Kommentare im Kapitel 5.1.1.4.3) [24]. Retrospektive Subgruppenanalysen zeigen eine präferenzielle Wirksamkeit von 6 Gaben R-CHP in Kombination mit Polatuzumab-Vedotin vor allem bei ABC DLBCL Pat.. Da eine Bestimmung des COO-Subtyps mittels Genexpressionsanalysen in der klinischen Routine derzeit kein Standard ist, haben diese Ergebnisse jedoch aktuell keine unmittelbare therapeutische Konsequenz.

Bei jüngeren Höchstrisiko-Pat. können außer den dargestellten Therapien auch intensivierte Protokolle eingesetzt werden, die in Kapitel 5.1.1.4.3 dargestellt sind.

5.1.1.2 Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie ist beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom nicht indiziert, da weder Rituximab noch anderen Substanzen (wie z.B. Lenalidomid) zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens geführt haben.

5.1.1.3 Bestrahlung

Der Stellenwert der Strahlentherapie ist im Behandlungskonzept diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome nicht durch randomisierte Studien abgesichert. Historisch hat sich die Radiotherapie von der alleinigen kurativen Therapiemodalität zur konsolidierenden Therapie im Sinne einer „Involved Field“-Bestrahlung nach abgeschlossener Chemotherapie entwickelt. Aktuell wird die Indikation zur konsolidierenden Radiotherapie durch eine PET-Untersuchung nach abgeschlossener Chemoimmuntherapie gesteuert. Isolierte PET positive Areale mit einem Deauville Score von 4 oder 5 sollen im Sinne einer Bestrahlung der Restlymphome („residual mass“ oder „Iceberg-RT“) mit einer Gesamtdosis von 30 Gy behandelt werden [25]. Das klinische Zielvolumen wird wie folgt definiert: Restlymphom(e) plus 1,5 cm Sicherheitsabstand.

In den lokalisierten Stadien (I, II) aggressiver Lymphome ergab sich in randomisierten Studien durch die konsolidierende Strahlentherapie ein verbessertes Rezidiv-freies Überleben, jedoch kein verbessertes Gesamtüberleben [26, 27]. In den fortgeschrittenen Stadien hingegen führte die Bestrahlung von PET positiven Resttumoren bei initialen ‚Bulk-Läsionen' (≥7,5 cm) zu einer signifikanten Verbesserung des Rezidiv-freien Überlebens und des Gesamtüberlebens [14]. Retrospektive Untersuchungen legen nahe, dass dies auch für die Bestrahlung von Skelettmanifestationen gilt. Am Ende der Chemotherapie sollte die Prüfung einer konsolidierenden Nachbestrahlung bei einzelnen PET-positiven Läsionen erfolgen.

Das oben genannte Vorgehen einer konsolidierenden Strahlentherapie zur Behandlung PET-positiver Restmanifestationen hat Eingang in zahlreiche Leitlinien gefunden. Mit einer Ausnahme ist dieses Vorgehen nicht durch prospektive randomisierte Studien abgedeckt, sondern basiert auf retrospektiven Analysen mit historischen Kontrollen [25, 28, 29]. Eine generelle Radiotherapie von initialen Lymphom-Manifestationen, wie sie früher als „Involved Field" empfohlen wurde, ist obsolet [30].

5.1.1.4 Ungeklärte Fragen im Bereich der Erstlinientherapie

5.1.1.4.1 Prognose-gesteuerte Therapie

Inwiefern Pat. mit aggressiven Lymphomen, die sich hinsichtlich Geneexpression oder genetischem Subtyp unterscheiden, von einer veränderten Therapie profitieren, ist noch nicht abschließend geklärt. Die Langzeitergebnisse der REMoDL-B Studie zeigten eine signifikante Verbesserung des Progressions-freien und des Gesamtüberlebens durch die Hinzunahme des Proteasomen-Inhibitors Bortezomib zu R-CHOP bei Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom vom ABC-Subtyp [31]. Bei ‚Double-Hit-Lymphomen' waren intensivere Therapieprotokolle (z.B. DA-EPOCH-R, Burkitt-Protokolle) in retrospektiven Studien vorteilhaft. So verlängerte DA-EPOCH-R gegenüber R-CHOP das Progressions-freie und das Gesamtüberleben in einer nicht randomisierten kanadischen Kohorten-Studie mit 66 (behandelt 2015-2020) vs. 38 (behandelt 2005-2010) Pat. [32]. Eine eindeutige Therapieempfehlung für intensivierte Protokolle lässt sich aus den derzeit vorliegenden Daten für ‚Double-Hit-Lymphomen' allerdings nicht ableiten.

5.1.1.4.2 Response-gesteuerte Therapie

Ob und unter welchen Bedingungen das Ergebnis des Zwischenstagings die weitere Therapiestrategie beeinflussen sollte, ist derzeit nicht bekannt. Die nach 2 Zyklen R-CHOP durchgeführte Interim-PET war in einer randomisierten Studie zwar von prognostischer Bedeutung, bei Vorliegen eines ungünstigen Interim-PET-Befundes führte eine Intensivierung der Behandlung aber nicht zu einer Therapieverbesserung gegenüber der Fortführung von R-CHOP [20]. Eine PET-gesteuerte französische Phase III-Studie konnte hingegen zeigen, dass die Frühintensivierung bei zögerlichem Ansprechen (PET nach zwei Zyklen noch positiv, nach vier Zyklen negativ) mit einer Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation zu gleichen Ergebnissen wie die bei frühzeitiger PET-Negativität komplettierte Standardtherapie führte [33].

5.1.1.4.3 Komplexe Therapieprotokolle

Bei Pat. unterhalb des 60. Lebensjahres mit intermediärer Prognose (aaIPI 1) erwies sich das **R-ACVBP**-Protokoll dem R-CHOP-Protokoll signifikant überlegen [34]. Der Therapieansatz ähnelt dem bei der akuten lymphatischen Leukämie üblichen Vorgehen, indem auf eine Induktion mit 4 Zyklen einer dosisintensivierten R-CHOP-Variante eine Konsolidierung mit 2 Zyklen hochdo-

siertem Methotrexat, 4 Zyklen Rituximab/Ifosfamid/Etoposid und 2 Zyklen Cytarabin folgt. Bei jüngeren Pat. mit ungünstiger Prognose (aaIPI 2 oder 3) war R-ACVBP dem R-CHOP in einer randomisierten, Interim-PET-gesteuerten Studie nicht überlegen [35]. Wegen der bei älteren Pat. erhöhten Toxizität hat sich das R-ACVBP-Protokoll nicht durchgesetzt. Bei Pat. mit hohem Risiko eines zentralnervösen Rückfalls könnte das Protokoll jedoch Vorteile bieten, weil zentralnervöse Rezidive im Vergleich zu R-CHOP seltener auftreten [36].

In der randomisierten Phase 3 Studie POLARIX wurden Pat. im Alter von 18 bis 80 Jahre mit Intermediär- und Hochrisiko (IPI 2-5) zwischen 6 Zyklen R-CHOP und 6 Gaben R-CHP in Kombination mit dem anti-CD79B „antibody-drug conjugate“ (ADC) Polatuzumab-Vedotin jeweils gefolgt von zwei Applikationen Rituximab randomisiert [24]. Pat., die im experimentellen Arm mit **R-CHP-Polatuzumab-Vedotin** behandelt wurden, zeigten eine signifikante Verbesserung des primären Endpunktes des Progressions-freien Überlebens nach 2 Jahren (77% vs. 70%) [24]. Bisher zeigte sich auch nach einer längeren Beobachtungszeit kein Unterschied im Gesamtüberleben [37]. Weiterhin zeigte sich keine gesteigerte Toxizität im experimentellen Arm. Polatuzumab-Vedotin in Kombination mit R-CHP wurde als Erstlinientherapie zur Behandlung Erwachsener mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom von der EMA zugelassen.

Der Zusatz von Etoposid (100 mg/m² Tag 1-3) zum CHOP-Protokoll führte in der Prä-Rituximab-Ära bei jüngeren Pat. mit guter Prognose zu einer Verbesserung des Ereignis-freien Überlebens [38]. Nach Hinzunahme von Rituximab waren die Ergebnisse von CHOP und CHOEP dagegen vergleichbar [18]. Bei jüngeren Pat. mit ungünstiger Prognose wurden mit dem **R-CHOEP**-Protokoll unerwartet gute Ergebnisse erzielt. Die mit R-CHOEP behandelten Pat. erreichten ein 10-Jahres Gesamtüberleben von 72% [39]. Diese Resultate deuten darauf hin, dass prognostisch ungünstige Lymphome auch unter Rituximab-Therapie vom Zusatz von Etoposid profitieren könnten. Ein retrospektiver Vergleich der Ergebnisse von jüngeren Pat. mit ungünstiger Prognose, die entweder mit R-CHOEP oder R-CHP in Kombination mit Polatuzumab-Vedotin behandelt wurden, zeigten hinsichtlich des Progressions-freien und des Gesamtüberlebens keine Unterschiede, aber weniger Akuttoxizitäten durch R-CHP in Kombination mit Polatuzumab-Vedotin [40]. Trotz der methodischen Einschränkungen sprechen diese Daten für einen zurückhaltenden Einsatz von R-CHOEP in diesem Kollektiv.

Das komplexe **B-ALL/NHL-Protokoll** der Deutschen ALL-Studiengruppe beinhaltet zusätzlich zu den im CHOP-Protokoll enthaltenen Alkylanzien, Anthrazyklinen, Vinca Alkaloiden und Kortikosteroiden die liquorgängigen Substanzen Methotrexat, Cytarabin und Etoposid. Gegenüber dem CHOP-Protokoll zeichnet es sich durch höhere Toxizität (insbesondere Mukositis) bei vergleichbarer Therapie-assoziierter Mortalität aus. Bei schlechtem Ansprechen auf die ersten beiden R-CHOP-Zyklen ergab ein Wechsel auf das B-ALL/NHL-Protokoll unter randomisierten Bedingungen keinen Vorteil gegenüber einer Fortführung von R-CHOP [20]. Insofern gibt es keine klare Evidenz, die den Einsatz des B-ALL/NHL-Protokolls bei Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell Lymphom rechtfertigt.

Angesichts der Bedeutung der **Hochdosistherapie** mit autologer Blutstammzelltransplantation bei Pat. mit Lymphomrezidiven wurden zahlreiche Versuche unternommen, das Verfahren konsolidierend auch in der Primärtherapie einzusetzen. Insgesamt konnten keine Vorteile aufgezeigt werden, in einigen Subgruppen waren die Ergebnisse widersprüchlich [41]. Außerhalb klinischer Studien ist eine konsolidierende Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation als Konzept für die Erstlinientherapie nicht zu empfehlen.

5.1.1.4.4 Rituximab-Dosierung und neue CD20-Antikörper

In einer retrospektiven Studie profitierten Männer vom Zusatz von Rituximab zum CHOP-Protokoll weniger als Frauen. Ursache scheint eine raschere Rituximab-Clearance zu sein [42]. Durch

eine Steigerung der Rituximab-Einzeldosis von 375 mg/m² auf 500 mg/m² konnte das Progressions-freie Überleben bei Männern gegenüber einer historischen Kontrolle verbessert werden [43]. In einem zweiten historischen Vergleich wurde durch zeitliche Umstellung der Rituximab-Gaben eine Verbesserung der Therapieergebnisse bei älteren Pat. erreicht [44]. Diesen Beobachtungen stehen Ergebnisse prospektiver Studien [20, 45] und retrospektiver Vergleiche entgegen, die keinen Überlebensvorteil durch weitere Rituximab-Gaben zeigten. Allgemein anerkannte Empfehlungen zur Optimierung des Einsatzes von Rituximab liegen nicht vor.

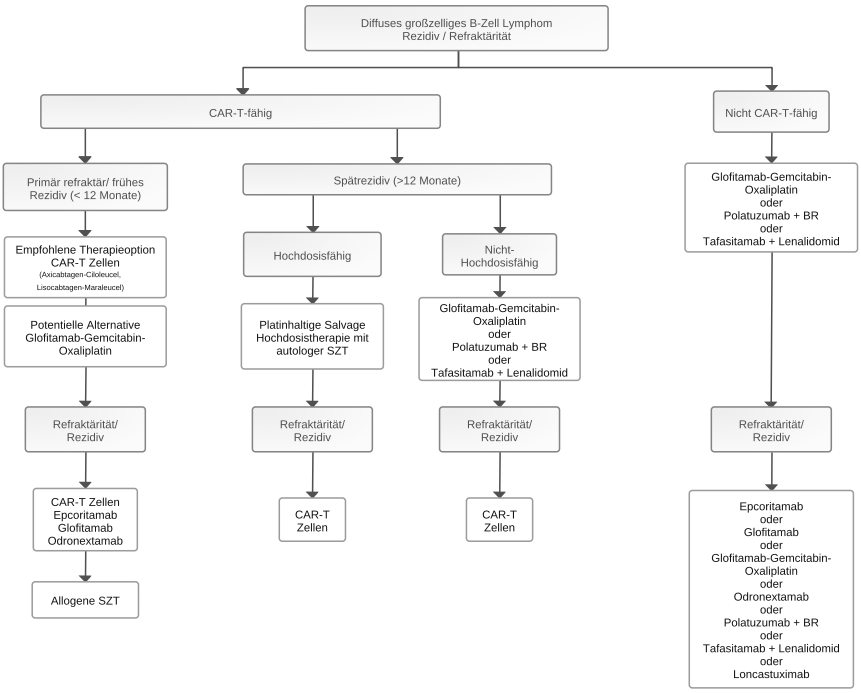
Neue CD20-Antikörper wie Obinutuzumab [46] oder Ofatumumab [47] konnten in randomisierten Studien gegenüber Rituximab die Behandlungsergebnisse nicht verbessern und werden daher nicht empfohlen.

5.1.1.4.5 Vitamin D

Retrospektive Daten suggerierten, dass Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom und einer unter dem Normbereich liegenden Vitamin-D-Serumkonzentration einen ungünstigeren Krankheitsverlauf als Pat. mit normaler Vitamin-D-Konzentration aufweisen würden [48]. Ob das Behandlungsergebnis durch Vitamin-D-Zufuhr verbessert werden kann, ist nicht bekannt, jedoch sollten laborchemisch detektierte verminderte Vitamin D-Spiegel ausgeglichen werden.

5.1.2 Therapie bei Progress / Refraktärität / Rezidiv

Abbildung 3: Rezidivtherapie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (erstes und nachfolgende Rezidive)



Legende:
BSC: best supportive care.
Die Beschreibung der Therapieprotokolle findet sich im zugehörigen Dokument „Medikamentöse Tumortherapie“

5.1.2.1 Therapie im ersten Rezidiv – Frührezidiv und refraktäre Situation

5.1.2.1.1 CAR T-Zell-Therapie

In den letzten Jahrzenten galt bei jüngeren Pat. (unterhalb des 60. Lebensjahres), aber auch bei älteren ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten, eine konventionelle Platin-haltige Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation als Standardtherapie für Rezidive [49]. Befriedigende Behandlungsergebnisse zeigten sich in der Regel nur, wenn das Rezidiv auf die konventionell dosierte Induktionstherapie ansprach. Bei einem **Intervall unter 12 Monaten** zwischen Primärdiagnose und Rezidiv war dies nur selten der Fall. Als Induktionstherapie erwiesen sich 3 Zyklen des R-DHAP- bzw. R-ICE-Protokolls als gleichwertig [50]. Alternativ kann das R-GDP-Regime appliziert werden, das dem R-DHAP-Protokoll bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig ist [51]. Für die Hochdosistherapie wurde in der Regel das BEAM-Protokoll verwendet [50].

Für jüngere Hochdosistherapie-fähige Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit **frühem Rezidiv** (**innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie)** wurde oben genannter Standard (Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation) in unterschiedlichen randomisierten Phase 3 Studien direkt mit einer anti-CD19 CAR T-Zell-Therapie verglichen [52- 54]. Die ZUMA-7 Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des Ereignis-freien und des Gesamtüberlebens für den experimentellen Arm mit Axicabtagen-Ciloleucel bei Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom [52]. Auch in der TRANSFORM Studie führte der experimentelle Arm mit Lisocabtagen-Maraleucel zu einer signifikanten Verbesserung des Ereignis-freien Überlebens und zur Zulassung von Lisocabtagen-Maraleucel bei Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom, hochmalignem B-Zell- Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem B-Zell Lymphom und follikulärem großzelligem B-Zell-Lymphom [53]. Insofern stellt eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel oder mit Lisocabtagen-Maraleucel den neuen Standard bei Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv dar. In den Zulassungsstudien sowie auch den Real-World Analysen zeigte Lisocabtagen-Maraleucel im indirekten Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel ein besseres Toxizitätsprofil [55]. Bzgl. des Managements von CAR T-Zell assoziierten Toxizitäten verweisen wir auf Onkopedia CAR-T-Zellen: Management von Nebenwirkungen.

Die Non-Relapse Mortality nach CAR-T-Zell Therapien liegt in der Langzeitbeobachtung bei circa 5% und ist häufig durch Zytopenie- und Immundefekt induzierte Infektionen bzw. auch durch sekundäre Neoplasien bedingt. Daher sollte die Nachsorge entweder direkt an den CAR-T-Zell Zentren durchgeführt werden oder mit dem zuständigen Zentrum eng abgestimmt werden.

Eine **CAR T-Zell-Therapie** bei primär refraktärer Erkrankung oder bei einem frühen Rezidiv sollte auch älteren, ggf. nicht Hochdosis-fähigen Pat. angeboten werden, da auch ältere Pat. in einem ähnlichen Ausmaß wie jüngere von einer CAR T-Zell-Therapie profitieren können. Es ist dabei zu beachten, dass die Unfähigkeit einer CAR T-Zell-Therapie unterzogen werden zu können international nicht einheitlich definiert ist. Die ALYCANTE Studie bei nicht Hochdosis-fähigen Pat. zeigte vielversprechende Ergebnisse einer Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel in Bezug auf metabolisches Ansprechen und progressionsfreies Überleben. Der Einsatz von Lisocabtagen-Maraleucel im Rahmen der PILOT Studie zeigte in diesem Pat.-Kollektiv ebenfalls günstige Response- und Überlebensdaten [56, 57].

5.1.2.1.2 Nicht-CAR T-Zell-Therapie Ansätze

Für nicht Hochdosis-fähige Pat. im 1. Rezidiv stehen nun durch die Daten der STARGLO Phase III Studie erstmals Daten zur Kombination des bispezifischen Antikörpers Glofitamab mit Chemo-

therapie vor. In der Studie wurden die Pat. 2:1 zwischen Glofitamab-Gemcitabin-Oxaliplatin (GemOx) und R-GemOx randomisiert [58]. Die Kombination Glofitamab mit GemOx steigerte signifikant die Rate an kompletten Remissionen (59% vs. 25%) und führte zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (2J-OS: 54 Monate vs. 34 Monate) und des 18-Monats-PFS bei insgesamt guter Verträglichkeit [58]. Für Pat. in der Zweitlinie waren die Überlebensvorteile sogar noch ausgeprägter.

Damit steht für nicht Hochdosis-fähige Pat. im 1. Rezidiv neben der Gabe von CAR-T-Zellen mit dem Glofitamab-GemOx-Regime eine effektive Therapiealternative zur Verfügung, wobei in die STARGLO Studie im Gegensatz zur ALYCANTE- und auch der PILOT-Studie keine Pat. mit HGBCL oder transformierten Lymphomen eingeschlossen wurden und die Zulassung dementsprechend auf das DLBCL-NOS beschränkt ist.

Eine weitere Phase III-Studie (POLARGO) in nicht Hochdosis-fähigen Pat. im 1. Rezidiv zeigte ebenfalls eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (44 Monate vs. 33 Monate) durch die Hinzunahme von Polatuzumab-Vedotin zu R-GemOx, jedoch zeigte sich hier eine erhöhte Toxizität im experimentellen Arm, so dass Polatuzumab-Vedotin *plus* R-Gem-Ox nur für ausgewählte Pat. Verwendung finden wird [59]. In der primär refraktären oder früh rezidivierten Situation gilt dies umso mehr, da hier Pat. nach Polatuzumab-haltiger Erstlinientherapie präferentiell CAR-T-Zellen oder (wenn nicht Hochdosis-fähig) ggf. Glofitamab-GemOx erhalten sollten.

Die SUMNO Studie stellt die dritte Phase III-Studie im Segment der nicht-Hochdosis-fähigen Pat. im 1. Rezidiv. dar, in der Pat. mit der Mosunetuzumab-Polatuzumab-Vedotin-Kombination 2:1 randomisiert gegen einen R-GemOx-Vergleichsarm behandelt wurden. Mit noch unreifen Gesamtüberlebensdaten liegt das 12-Monats-PFS als primärer Endpunkt für Mosunetuzumab-Polatuzumab Vedotin bei 49% (R-GemOx 18%) und die Rate an kompletten Remissionen bei 51% (24% mit R-GemOx) [60].

Insgesamt bleibt bei den drei hier diskutierten Phase III-Studien kritisch anzumerken, dass die Kriterien für die Einordnung als „nicht Hochdosis-fähig“ nicht klar definiert waren.

5.1.2.2 Therapie im ersten Rezidiv – Spätrezidiv

Bei Pat. mit **Spätrezidiv (mindestens 12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie)**, die für eine autologe Blutstammzelltransplantation in Frage kommen, ist weiterhin die Hochdosischemotherapie gefolgt von der autologen Stammzelltransplantation der Therapiestandard.

Bei Pat. mit **Spätrezidiv**, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten für eine Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation nicht in Frage kommen oder Pat. mit Frührezidiv die nicht für eine CAR T-Zell-Therapie qualifizieren, ist das Behandlungsziel häufig palliativ. Ein kuratives Therapiekonzept erscheint möglich, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf eine erneute Therapie anspricht. Neben intensiveren Chemotherapie-Salvage-Regimen wie R-GDP, R-DHAP oder R-ICE [50] vor zumeist BEAM-basierter Hochdosistherapie kann nun gemäß der STARGLO-Studie nicht Hochdosis-fähigen Pat. mit Glofitamab-GemOx eine Therapie mit guten Ergebnissen angeboten werden [58]. Inwieweit der oben benannte Standard einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation im Spätrezidiv von bispezifischen Antikörpern-basierter Zweitlinientherapie auch hinsichtlich eines möglichen Kurationspotentials in Frage gestellt werden könnte, ist derzeit nicht klar. Weiterhin ist die Kombination von Rituximab, Bendamustin mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab-Vedotin (**Pola-BR**) bei Pat. ab dem ersten Rezidiv zugelassen. Die Zulassungsstudie für Pola-BR zeigte im Vergleich zu Rituximab und Bendamustin eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten, des Progressions-freien und des Gesamtüberlebens

[61]. Als weitere Option wurde eine komplett Chemotherapie-freie Behandlungsoption bestehend aus dem anti-CD19-Antikörper **Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid** für nicht-hochdosisfähige Pat. ab dem ersten Rezidiv zugelassen [62]. Im Rahmen der L-MIND Studie konnten vielversprechende Ansprech- und Langzeitdaten erzielt werden. Aufgrund der Vielzahl an neuen zugelassenen Therapiemodalitäten wird die Beachtung der Sequenz immer wichtiger. Bei Verwendung von Tafasitamab ist die Effektivität einer nachgeschalteten CD19-gerichteten CAR T-Zell-Therapie derzeit unklar. Weiterhin ist die Qualität der Lymphozyten-Apherese nach Bendamustin in retrospektiven Studien signifikant eingeschränkt [63].

5.1.2.3 Therapie ab dem zweiten Rezidiv

Aktuell sind von der EMA (European Medicines Agency) die **drei CAR T-Zell-Produkte Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen-Maraleucel** für Pat. mit mindestens zwei Vortherapien zugelassen [64- 66]. Die **Indikation** besteht **entsprechend den Zulassungsstudien** für Pat. mit einem rezidivierten/refraktären diffusen großzelligen B-Zell Lymphom, einem primären mediastinalen B-Zell Lymphom bzw. einem transformierten follikulären Lymphom. Bei Pat. im zweiten Rezidiv sollte daher immer die Möglichkeit einer CAR T-Zell-Behandlung geprüft werden.

Eine CAR T-Zell-Therapie sollte auch älteren, ggf. komorbiden Pat. angeboten werden. Die Fähigkeit zur CAR T-Zell-Therapie sollte kontext- und produktspezifisch evaluiert werden. „Real-World-Analysen“ für den Einsatz aller drei zugelassenen CAR T-Zell-Produkte in der dritten und höheren Therapielinie zeigen keinen negativen Einfluss des Alters auf den Therapieerfolg einer CAR T-Zell-Therapie, so dass generell keine obere Altersgrenze für den Einsatz einer CAR T-Zell-Therapie angegeben werden kann [67].

Hinsichtlich der Komorbititäten sind für **Axicabtagen-Ciloleucel** signifikante negative Einflüsse von moderaten bis schweren renalen, kardialen und hepatischen Komorbiditäten beschrieben, die bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden müssen. Da in kleineren Fallserien und prospektiven Studien erfolgreiche Einsätze bei entsprechenden Vorerkrankungen berichtet werden und meist keine gesicherten weniger toxischen Therapiemodalitäten mit kurativen Potential existieren, besteht allerdings keine absolute Kontraindikation gegen den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel.

Vergleiche zwischen Studien und die existierenden „Real-World-Analysen“ zeigen für die Substanzen **Tisagenlecleucel und Lisocabtagen-Maraleucel** eine insgesamt deutlich geringere Toxizität im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel, die in niedrigen Inzidenzen einer nicht Lymphom-bezogenen Sterblichkeit und Notwendigkeit der intensivmedizinischen Behandlung resultierten [68]. Für Tisagenlecleucel findet sich in einer Analyse von 1159 Pat. keine negative Assoziation von Komorbiditäten mit den Überlebensdaten [69]. Der Einsatz dieser beiden CAR T-Zell-Produkte in ihren jeweiligen Zulassungsgebieten ist daher auch bei Vorliegen von relevanten Komorbiditäten wegen des Fehlens weniger toxischer Alternativen mit gesichertem kurativem Potential empfohlen.

Ab dem zweiten Rezidiv stehen die **bispezifischen Antikörper** Epcoritamab, Glofitamab und Odronextamab zur Verfügung. In der Regel sollten sie **nach Versagen einer CAR T-Zell-Therapie** eingesetzt werden. Bispezifische Antikörper induzieren ab dem zweiten Rezidiv Ansprechraten von ca. 50-60%, wobei insbesondere Pat., die eine komplette Remission erreichen, langfristig krankheitsfrei bleiben [70- 72]. In der Applikation, Therapiedauer und bzgl. ihrer Struktur unterscheiden sich die drei zugelassenen bispezifischen Antikörper. Epcoritamab wird als eine zeitlich nicht limitierte subkutane Gabe bis zum Progress oder bis zum Auftreten von nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen appliziert, Odronextamab wird intravenös ebenfalls bis zum Progress oder bis zum Auftreten von nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen appliziert, während Glofitamab intravenös zeitlich limitiert für 12 Zyklen appliziert wird. Wie hoch das kurative Potential von

Epcoritamab, Glofitamab und Odronextamab ist, kann derzeit noch nicht abschließend beantwortet werden. Das o.g. Glofitamab-GemOx-Regime steht auch in dieser Indikation zur Verfügung und erzeugt bei noch kurzer Nachbeobachtung plateauähnliche Remissionen. Welchen Stellenwert dabei die Erweiterung der alleinigen Glofitamab-Gabe um die GemOx-basierte Chemotherapie ab dem zweiten Rezidiv hat, ist dabei nicht geklärt [58].

Eine weitere therapeutische Option für Pat. nach Versagen einer CAR T-Zell-Therapie kann bei dafür geeigneten Pat. eine **allogene Stammzelltransplantation** - abhängig vom Remissionsstatus vor Stammzelltransplantation - sein. Kann nach Versagen einer CAR T-Zell-Therapie z.B. mit einem bispezifischen Antikörper keine komplette metabolische Vollremission erzielt werden, kann eine allogene Stammzelltransplantation bei fitten Pat. in Einzelfällen erwogen werden [73].

Weiterhin steht therapeutisch ab dem zweiten Rezidiv das Anti-CD19-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat **Loncastuximab-Tesirin** zur Verfügung [74]. Auf eine Behandlung mit Loncastuximab-Tesirin sprechen ca. 50% der Pat. mit mehrfach vorbehandeltem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom an.

Eine nicht-zugelassene Therapieoption für Pat. mit Chemotherapie-refraktärer oder multipel rezidivierter Erkrankung stellt das ViPOR-Regime dar (Kombination von Venetoclax, Ibrutinib, Obinutuzumab, Lenalidomid und Prednisolon) [75]. In einer Phase 1b/2 Studie zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von ViPOR zeigten sich ein Gesamtansprechen von 54%; entsprechend der adressierten molekularen Vulnerabilitäten profitieren vor allem Pat. mit non-GCB-Subtyp und High-grade B-Zell Lymphom mit *MYC*- und *BCL2*- oder *BCL6*-Translokation.

5.1.3 Stellenwert der Salvage- und Bridging-Therapie vor CAR T-Zell-Gabe

Viele Pat. befinden sich bei progressiver oder rezidivierter Erkrankung in klinisch reduziertem Zustand. Bereits bei den CAR T-Zell Zulassungsstudien ab der dritten, aber auch in der Zweitliniensituation wurden bei einem Teil der Pat. vorbereitende Therapien eingesetzt, um ein Ansprechen zu ermöglichen und damit auch den klinischen Zustand der Pat. zu verbessern. Für die Produkte Lisocabtagen-Maraleucel und Tisagenlecleucel waren Bridging-Konzepte Bestandteil der Zulassungsstudien während bei den Studien zu Axicabtagen-Ciloleucel die Verwendung von Bridging-Therapie ausgeschlossen war. Es liegen zu der Notwendigkeit einer Bridging-Therapie oder zur Frage der notwenigen Intensität oder den zu verwendenden Therapiemodalitäten und Substanzen keine Daten aus prospektiven komparativen Studien vor. Aus retrospektiven Untersuchungen ist bekannt, dass circa 80% aller Pat. vor einer CAR T-Zelltherapie eine Bridging- oder Salvage-Therapie erhalten. Bei Ansprechen auf eine Bridging-Therapie ist die Prognose signifikant besser im Vergleich zu Pat., die nicht ansprechen [76, 77]. In retrospektiven Analysen findet sich aber kein Belege, dass besonders intensive Immun-Chemotherapien als Bridging-Therapien vorteilhaft sind [78].

Mit den genannten Einschränkungen lassen sich folgende Empfehlungen treffen:

- Eine Salvage/Bridging-Therapie sollte angewendet werden, wenn Pat. während der Vorbereitungszeit klinisch instabil zu werden drohen.
- Höhergradige Organtoxizitäten durch intensive Chemotherapien sind vermutlich nicht gerechtfertigt und zu vermeiden.
- In Untersuchungen zur Wertigkeit verschiedener Substanzen als Bestandteil der Bridgingtherapie. ergaben sich Hinweise für einen günstigen Einfluss von Polatuzumab-Vedotin als Bestandteil der Bridging-Therapie [79]. Es ist vor allem für jene Pat. eine valide Option, die Polatuzumab-Vedotin nicht bereits erhalten haben.

- Bendamustin wirkt sich quantitativ und qualitativ ungünstig auf die Qualität der Leukozyten-Apherese aus, was den Gesamterfolg der Therapie negativ beeinflusst [63, 80]. Daher ist der Einsatz von Bendamustin vor der Apherese zu vermeiden.
- Bispezifische Antikörper sind trotz potentiell negativer Aspekte vor CAR T-Zell-Therapie einsetzbar [81]. Belege für einen spezifisch besonders günstigen Effekt gibt es bislang aber nicht. Der Einsatz ist insbesondere bei Progress unter unmittelbar zuvor applizierter Immunchemotherapie zu erwägen.
- Eine Strahlentherapie kann vor allem bei limitiertem Lymphknotenbefall als Bridging eingesetzt werden. Dies kann vor allem dann sinnvoll sein, wenn keine vorherige Strahlentherapie erfolgt ist und aufrgund des häufig günstigen Toxizitätsprofil sowie ggf. einer verbesserten Antigenpräsentation [82]. Die übliche Bestrahlungsdosis ist 30 Gy in 15 Fraktionen. Bei sehr großen Lymphommanifestationen (>10 cm) können 40 Gy appliziert werden. Sollte die Zeitschiene eine dreiwöchige Therapie nicht zulassen, sind auch 20 Gy in 5 Fraktionen möglich.

5.2 Besondere Lymphome und klinische Situationen

5.2.1 Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBL)

5.2.1.1 Allgemeines

Das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (PMBL) macht etwa 2-4 % aller Lymphome aus und wird aufgrund unterschiedlicher klinischer und pathologischer Eigenschaften von der WHO als unabhängige Entität klassifiziert [1]. Dabei weist das PMBL hinsichtlich der molekularen Pathogenese Übereinstimmungen mit dem klassischen Hodgkin-Lymphom auf (z. B. häufig eine CD30-Positivität, eine konstitutive Aktivierung des NF-κB- und des JAK/STAT-Signalweges sowie eine PD-1-vermittelte Immunevasion). PMBLs treten vor allem bei jungen Frauen (medianes Alter etwa 35 Jahre) auf. Pat. mit PMBL präsentieren sich häufig mit Symptomen einer oberen Einflussstauung oder Atemwegskompression, aufgrund des Ausmaß bzw. lokal invasiven Wachstums der mediastinalen Raumforderung.

5.2.1.2 Primärtherapie

Pat. mit PMBL werden häufig mit den gleichen Protokollen behandelt, wie Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom. Diese Protokolle erzielen sehr hohe Heilungsraten [83, 84]. Anders als beim diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom ist derzeit jedoch das optimale Chemotherapie-Regime zur Erstlinienbehandlung von PMBL nicht endgültig geklärt. Entsprechend existieren gegenwärtig zwei angewandte Optionen: R-CHOP und DA-EPOCH-R. Das DA-EPOCH-R-Protokoll, welches die gleichen Substanzen wie das R-CHOEP-Protokoll enthält, sich jedoch in der Applikationsweise (96-stündige Dauerinfusion von Etoposid, Vincristin und Doxorubicin) und einer Anpassung der Zytostatikadosen an den Granulozyten- und Thrombozytennadir des vorhergehenden Zyklus unterscheidet, erzielte in einer einarmigen Studie ein Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 97% (95%CI 81-99) [84]. Häufig erhielten die im Rahmen klinischer Auswertungen behandelter PMBL-Pat. nach erfolgter Erstlinientherapie eine konsolidierende ‚involved field' Bestrahlung eines Resttumors. Zur Klärung der Frage, ob eine Bestrahlung nach erfolgter Systemtherapie notwendig ist, sollte eine PET-CT Untersuchung durchgeführt werden. Die IELSG 37 Studie zeigte, dass bei einer PET-CT-Negativität nach erfolgter Systemtherapie auf eine Bestrahlung verzichtet werden kann [85].

5.2.1.3 Rezidivtherapie

Die hohe Effektivität der PMBL-Erstlinientherapie bedingt einen relativ geringen Anteil primär refraktärer oder rezidivierter Fälle, was die systematische Erarbeitung einer optimalen Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität erschwert. Bei Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie) sollte eine CAR T-Zell-Therapie mit Lisocabtagen-Maraleucel durchgeführt werden [53]. Pat., bei denen ein Spätrezidiv (mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie) nach einer initial chemosensitiven Erkrankung auftritt, sollten mit einer platinhaltigen Salvagetherapie (R-DHAP, R-GDP oder R-ICE) und bei Erreichen mindestens einer partiellen Remission mit einer Hochdosis-Therapie nach dem BEAM-Protokoll und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation behandelt werden. Bei einer primär Chemo-refraktären Situation besteht die Möglichkeit, mit einer PD-1 Blockade mit oder ohne Brentuximab-Vedotin zu behandeln [86- 88]. Die Zulassung der PD-1 Blockade in dieser Indikation liegt allerdings nur in den USA und der Schweiz vor, sie wird in Deutschland im Off-Label-Use durchgeführt. Eine anti-CD19 CAR T-Zell-Therapie stellt weiterhin eine Option für die dritte Therapielinie dar, falls eine CAR T-Zell-Therapie in der zweiten Therapielinie noch nicht erfolgt ist.

5.2.2 Richter Transformation (RT)

Als eine Richter Transformation (auch Richter Syndrom) bezeichnet man die Entwicklung eines aggressiven Lymphoms aus einer Chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die bei 2-10% der CLL-Fälle im Laufe der Erkrankung auftreten kann. Klinisch zeigen diese Pat. oft eine rasche Verschlechterung mit ausgeprägter B-Symptomatik und massiver Lymphadenopathie sowie damit einhergehend einer stark erhöhten LDH. Bei Verdacht auf eine Richter Transformation sollten die Pat. ein FDG-PET/CT erhalten, um eine zügige Exzision eines metabolisch hoch aktiven Lymphknotens zu ermöglichen. Weit über 90% der Fälle weisen dabei eine diffuse großzellige B-Zell-Lymphom-Histologie auf, bei den restlichen Fällen wird zumeist ein Hodgkin-Lymphom histologisch nachgewiesen. Falls möglich, sollte zur Unterscheidung einer RT von einem *de novo* Zweitlymphom untersucht werden, ob eine klonale Verwandtschaft vorliegt. Standardtherapie bei RT mit diffuser großzelliger B-Zell-Lymphom-Histologie sind 4 bis 6 Zyklen R-CHOP, wobei das Gesamtansprechen bei nur ca. 40% liegt und ein sehr kurzes medianes Überleben von etwa 6-8 Monaten beschrieben ist [89]. Für jüngere Pat. mit RT wird in der Regel eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Für die wenigen Fälle mit RT und Hodgkin-Histologie wird eine Therapie auf der Basis von gängigen Hodgkin-Protokollen empfohlen, auch wenn Daten aus größeren Behandlungsserien fehlen.

In kleinen Fallserien konnte ein potenzieller therapeutischer Gewinn von BTK-Inhibitoren wie Acalabrutinib und Pirtobrutinib bei RT aufgezeigt werden, wobei nur sehr kurze progressionsfreie Überlebenszeiten von wenigen Monaten beschrieben werden. Auch Checkpointinhibitoren, hier insbesondere Pembrolizumab, zeigten als Monotherapie bei RT ein Ansprechen. Diese individuellen Therapieoptionen (alle off-label) können bei eingeschränkter Fitness bzw. nach Versagen von R-CHOP-basierten Therapien in Erwägung gezogen werden.

In einer Phase II Studie der DCLLSG (RT-1 Studie) konnte für die Kombination aus dem PD-1 Inhibitor Tislelizumab mit dem Zweitgenerations-BTK-Inhibitor Zanubrutinib eine Ansprechrate in 58% der behandelten Pat. dokumentiert werden, wobei das mediane Progressions-freie Überleben bei 10 Monaten lag und nach einem Jahr noch ca. 75% der Pat. lebten [90]. Diese nicht zugelassene Therapiekombination stellt insbesondere für ältere Pat. ohne Option auf eine Stammzelltransplantation eine sehr interessante Alternative dar.

Weiterhin wird derzeit auch der Einsatz von CAR T-Zellen bei der RT geprüft. Erste Ergebnisse auf der Basis von Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Lisocabtagen-Maraleucel und Brexucabtagen-Autoleucel deuten insgesamt in Registerdaten auf hohe Ansprechraten in klei-

nen Fallserien hin (ORR 63%; CR-Rate 46%) mit jedoch noch wenig belastbaren Langzeitergebnissen (2-Jahres PFS bzw. -OS von 33% bzw. 47%) hin [91, 92].

5.2.3 Erstlinientherapie im Senium

Bei sehr alten Pat. (> 80 Jahre) kann das R-CHOP-Protokoll in seiner ursprünglichen Form oft nicht ohne größere Risiken angewendet werden. Hier bietet sich das R-miniCHOP-Protokoll an (PFS nach 2 Jahren ca. 45 %) (Abbildung 2) [93].

5.2.4 Zentralnervöse Manifestationen

Unter einer Primärtherapie mit R-CHOP kommt es bei 2-5% der Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom zu einem Krankheitsrückfall im zentralen Nervensystem (ZNS).

Da zentralnervöse Rezidive selten sind und die Evidenz nicht eindeutig ist, wird eine generelle ZNS-Prophylaxe nicht empfohlen. Zur Identifizierung von Pat. mit hohem Risiko eines zentralnervösen Rezidivs eignet sich der ‚ZNS-IPI', der aus den 5 Faktoren des IPI und einem Befall von Nieren und/oder Nebennieren besteht [94]. Bei 0-1 Risikofaktoren beträgt das Risiko eines ZNS-Rezidivs <1%, bei 2-3 Risikofaktoren 3% und bei 4-6 Risikofaktoren 10%. In den Hochrisikogruppen bietet sich eine gezielte Diagnostik (Magnetresonanztomographie des zentralen Nervensystems, FACS-Analyse des Liquors) an. Die Integration von molekularen Markern in den ‚ZNS-IPI' zeigte, dass Pat. mit einem hohen ‚ZNS-IPI' sowie einem ABC bzw. einem unklassifizierbaren molekularen Subtyp ein über 15%-iges Risiko eines zentralnervösen Rezidivs aufweisen [95]. Für eine medikamentöse ZNS-Prophylaxe z.B. mit hochdosiertem Methotrexat gibt es aktuell keine eindeutige Evidenz. Unterschiedliche retrospektive Analysen zeigten keinen Vorteil einer ZNS-Prophylaxe mit hochdosiertem Methotrexat zur Vermeidung von ZNS-Rezidiven [96]. Eine intrathekale Prophylaxe ist nicht indiziert.

Pat. mit parallel systemischer und zentralnervöser Beteiligung bei Diagnose sollten mit Therapieprotokollen behandelt werden, die sowohl den peripheren als auch den zentralnervösen Lymphomanteil erreichen. Hier kommen Protokolle unter Beteiligung verschiedener Substanzen und mit unterschiedlicher Intensität zum Einsatz. Falls möglich, sollte eine autologen Stammzelltransplantation durchgeführt werden [97]. Analog zu den primären ZNS Lymphomen sollten ZNS-gängige Substanzen eingesetzt werden.

5.2.5 Hodenlymphom

Das Hodenlymphom zeichnet sich durch eine hohe Rate an Rezidiven im zentralen Nervensystem und kontralateralen Hoden aus. Aufgrund retrospektiver Daten werden zusätzlich zur Standardtherapie eine ZNS-Prophylaxe mittels hochdosiertem Methotrexat und eine Bestrahlung des kontralateralen Hodens mit 30 Gray empfohlen [98].

5.2.6 Kontraindikation gegen Anthrazykline

Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz oder ausgiebiger Anthrazyklinvorbehandlung kann das im R-CHOP-Protokoll enthaltene Doxorubicin nicht ohne größere Risiken eingesetzt werden. Die pegylierte liposomale Doxorubicin-Formulierung gilt als äquipotent, aber weniger kardiotoxisch. Unter liposomalem Doxorubicin erreichen sensitive Herzinsuffizienzmarker (Ejektionsfraktion, NT-proBNP) seltener pathologische Werte als unter nativem Doxorubicin. Eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz entwickelt sich allerdings unter beiden Doxorubicin-Präparationen selten und mit vergleichbarer Häufigkeit [99]. Als Anthrazyklin-freie Alternative bietet sich der Ersatz von Doxorubicin durch Etoposid an (50 mg/m² i.v. Tag 1, 100 mg/m² p.o. Tag 2 und 3). Als Hinweis auf seine kurative Potenz wird unter R-CEOP ähnlich wie unter R-CHOP ein Plateau in der

Überlebenskurve beobachtet. Explizit an einer Population mit kardialer Morbidität inklusive Herzinsuffizienz und koronarer Herzerkrankung untersucht ist R-GCVP (Gemcitabin anstelle von Doxorubicin): es resultierte bei älteren Pat. eine Ansprechrate von 61% und ein 2-Jahres progressionsfreies-Überleben von 50% [100].

5.2.7 Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Da die aktiven Metaboliten der im R-CHOP-Protokoll enthaltenen Substanzen überwiegend nicht renal eliminiert werden, kann das Protokoll in der Regel auch bei eingeschränkter Nierenfunktion appliziert werden. Bei eingeschränkter Leberfunktion kumulieren die hepatisch eliminierten Substanzen Doxorubicin und Vincristin. Sie sollten daher bei fortgeschrittener Leberfunktionsstörung oder Gallenwegsobstruktion nicht eingesetzt werden. Wenn die Funktionsstörung lymphombedingt ist, kann sie oft durch ein oder zwei Zyklen einer Doxorubicin- und Vincristin-freien Chemoimmuntherapie rückgängig gemacht werden (z. B. Rituximab 375 mg/m² Tag 1; Cyclophosphamid 200 mg/m² Tag 1-5; Etoposid 100 mg/m² Tag 1-3; Prednison 100 mg Tag 1-5; Modifikation der Cyclophosphamid- und Etoposid-Behandlung nach klinischem Zustand).

5.2.8 Schwangerschaft und Fertilität

Bei Auftreten eines aggressiven Lymphoms im ersten Trimenon wird ein Schwangerschaftsabbruch empfohlen, da eine in der Phase der Organogenese durchgeführte Chemotherapie ein hohes Risiko für Fehlbildungen mit sich bringt. Im zweiten und dritten Trimenon ist das Risiko gering. Als Standardtherapieschema eignet sich das R-CHOP-Protokoll. Antimetabolite (z.B. Methotrexat) dürfen wegen des Risikos fetaler ZNS-Schäden nicht verwendet werden. Bei Auftreten des Lymphoms in der Spätschwangerschaft und wenig aggressivem Verlauf kann die Behandlung auf einen Zeitpunkt nach der Geburt verschoben werden.

In einer retrospektiven Studie zeigte sich kein Nachteil für die Mutter, wenn die Behandlung des Lymphoms erst nach der Entbindung begonnen wurde, und ein nur geringes Risiko für den Fötus, wenn die Therapie im zweiten oder dritten Trimenon durchgeführt wurde (Rate an Totgeburten und Fehlbildungen etwa 5%) [101]. Frühgeburtlichkeit beeinträchtigt die kognitive Entwicklung des Kindes. Die Indikation zur vorzeitigen Entbindung sollte daher streng gestellt werden.

Infertilität wird in erster Linie durch Alkylanzien und Bestrahlung im Beckenbereich ausgelöst. Bei einem Teil mit dem CHOP-Protokoll behandelter Männer kommt es innerhalb von 5 bis 7 Jahren zu einer Erholung der Spermatogenese [102]. Da dies im Einzelfall nicht vorhersehbar ist, sollte bei Kinderwunsch vor der Chemotherapie eine Samenkonservierung erfolgen. Bei Frauen kommt es im Anschluss an eine Behandlung mit CHOP nur selten zu bleibender Amenorrhoe [103]. Häufig ist dagegen eine Verminderung der Ovarialreserve mit vorzeitiger Menopause (letzter Menstruationszyklus vor dem 40. Lebensjahr). Das zeitliche Fenster für die Erfüllung eines Kinderwunsches ist insbesondere für Pat., die zum Zeitpunkt der Chemotherapie das 30. Lebensjahr überschritten haben, kurz [103].

6 Verlaufskontrolle und Nachsorge

6.1 Verlaufskontrolle

6.1.1 Zwischenuntersuchung

Während der Erstlinien- oder Rezidivtherapie wird in der Regel eine Zwischenuntersuchung durchgeführt, deren Ziel die Bestätigung einer potentiell erfolgreichen Behandlungsstrategie

ist. Zu welchem Zeitpunkt und mit welcher Methode die Erhebung der Zwischenbilanz zu erfolgen hat und welches Ausmaß an Tumorreduktion für eine Fortführung der Therapie zu fordern ist, wurde nicht definiert [9]. Meist wird das Zwischenstaging nach Durchlaufen eines Drittels oder der Hälfte des Therapieprotokolls unter Verwendung der Computertomographie durchgeführt. Interim-PET/CT Untersuchungen sind bei persistierender Positivität ein prognostischer Parameter [20]. Aktuell ist der Wert einer PET/CT-getriggerten therapeutischen Intensivierung nicht belegt.

6.1.2 Abschlussuntersuchung

Nach internationalem Standard erfolgt die Evaluation des Therapieergebnisses 6 bis 8 Wochen nach Therapieende mit Hilfe der PET/CT, mit der die Response-Kategorien komplette Remission (keine FDG-Anreicherung), partielle Remission (residuelle FDG-Anreicherung mit Rückgang der Tumormasse um mindestens 50%), stable disease (residuelle FDG-Anreicherung mit Rückgang der Tumormasse um weniger als 50%) und progressive disease (residuelle FDG-Anreicherung mit Zunahme der Masse einer oder mehrerer Lymphom-Manifestationen oder neue FDG-positive Läsion(en)) unterschieden werden [9] [9]. Zur Quantifizierung des metabolischen Ansprechens wird die Deauville-Klassifikation herangezogen.

Bei Verzicht auf die Positronen-Emissionstomographie wird das Therapieergebnis computertomographisch anhand der Größe residueller Raumforderungen definiert. **Die Feststellung einer kompletten Remission erfordert das Fehlen jeglicher residueller Raumforderungen.** Bei unklarer alleinig CT-basierter Remissionsbewertung wird ein zusätzliches PET/CT empfohlen. Einzelheiten der im Einzelfall schwierigen Response-Bewertung sind der Originalliteratur zu entnehmen [9].

6.2 Nachsorge

Die Nachsorge dient der Unterstützung bei der Wiedereingliederung in Familie, Beruf und Gesellschaft, der Erkennung von Krankheitsrückfällen und der Erkennung und Minimierung von Langzeitkomplikationen, insbesondere Infertilität, Zweitmalignomen und kardiovaskulären Störungen. Nach den modifizierten Cotswolds-Empfehlungen erfolgt die Nachsorge in den ersten beiden Jahren nach Ende der Therapie in vierteljährlichen, in den darauffolgenden drei Jahren in halbjährlichen und ab dem sechsten Jahr in jährlichen Abständen. Im Vordergrund der Nachsorgeuntersuchungen stehen die Anamnese, die körperliche Untersuchung und Laboranalysen. Die routinemäßige Durchführung von Computertomographien oder PET/CTs wird nicht empfohlen [9]. Bildgebende Verfahren haben dann ihre Berechtigung, wenn der klinische Befund einen Krankheitsrückfall oder eine Spätkomplikation vermuten lässt.

Bei Pat. unterhalb des 45. Lebensjahres werden im Anschluss an eine erfolgreiche Behandlung mit CHOP-artigen Therapieprotokollen gehäuft **Sekundärmalignome** beobachtet, während das Risiko bei Pat. oberhalb dieser Altersgrenze nicht erhöht war [104]. Neben Myelodysplasien und akuten myeloischen Leukämien bestehen erhöhte Inzidenzen für Bronchialkarzinome (Risikoerhöhung durch gleichzeitigen Nikotinkonsum), kolorektale Karzinome, Prostatakarzinome, Cyclophosphamid-induzierte Harnblasenkarzinome und Hodgkin-Lymphome. Spezifische Maßnahmen zur Prävention und Erkennung von Sekundärmalignomen wurden für Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom nicht formuliert. Es wird auf die allgemeinen Empfehlungen zur Krebsfrüherkennung hingewiesen.

Nach einer Behandlung mit Anthrazyklinen ist das Risiko der Entwicklung einer **Herzinsuffizienz** gegenüber der Normalbevölkerung erhöht, insbesondere wenn die Chemotherapie vor dem 55. Lebensjahr durchgeführt wurde. Beeinflussbare Kofaktoren sind arterielle Hypertonie und Nikotinkonsum. Erfolgt neben der Chemotherapie eine Radiatio des Mediastinums oder Halses, so steigt auch das Risiko für eine koronare Herzkrankheit oder zerebrovaskuläre Ereignisse. Zur

Prävention wird die Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren (Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Übergewicht, Nikotinabusus) empfohlen. Bei Bestrahlung des Mediastinums von jungen Patientinnen, sollte ein frühes Brustkrebs-Screening erfolgen.

6.3 COVID-19

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der Onkopedia COVID-19-Leitlinie.

9 Literatur

1. Alaggio, Amador, Anagnostopoulos, et al., The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia, 2022. 36(7): p. 1720-1748. DOI:10.1038/s41375-022-01620-2
2. Sehn,Salles, Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med, 2021. 384(9): p. 842-858. DOI:10.1056/NEJMra2027612
3. Morton, Wang, Devesa, et al., Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood, 2006. 107(1): p. 265-76. DOI:10.1182/blood-2005-06-2508
4. Alizadeh, Eisen, Davis, et al., Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature, 2000. 403(6769): p. 503-11. DOI:10.1038/35000501
5. de Jong, Rosenwald, Chhanabhai, et al., Immunohistochemical prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: validation of tissue microarray as a prerequisite for broad clinical applications--a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. J Clin Oncol, 2007. 25(7): p. 805-12. DOI:10.1200/jco.2006.09.4490
6. Rosenwald, Bens, Advani, et al., Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. J Clin Oncol, 2019. 37(35): p. 3359-3368. DOI:10.1200/jco.19.00743
7. Johnson, Slack, Savage, et al., Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol, 2012. 30(28): p. 3452-9. DOI:10.1200/jco.2011.41.0985
8. Lister, Crowther, Sutcliffe, et al., Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol, 1989. 7(11): p. 1630-6. DOI:10.1200/jco.1989.7.11.1630
9. Cheson, Fisher, Barrington, et al., Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol, 2014. 32(27): p. 3059-68. DOI:10.1200/jco.2013.54.8800
10. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 1993. 329(14): p. 987-94. DOI:10.1056/nejm199309303291402
11. Zhou, Sehn, Rademaker, et al., An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood, 2014. 123(6): p. 837-42. DOI:10.1182/blood-2013-09-524108
12. Sehn, Scott, Chhanabhai, et al., Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol, 2011. 29(11): p. 1452-7. DOI:10.1200/jco.2010.33.3419
13. Pfreundschuh, Ho, Cavallin-Stahl, et al., Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis

of the MabThera International Trial Group (MInT) study. Lancet Oncol, 2008. 9(5): p. 435-44. DOI:10.1016/s1470-2045(08)70078-0

14. Held, Murawski, Ziepert, et al., Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. J Clin Oncol, 2014. 32(11): p. 1112-8. DOI:10.1200/jco.2013.51.4505

15. Charlson, Pompei, Ales, et al., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis, 1987. 40(5): p. 373-83. DOI:10.1016/0021-9681(87)90171-8

16. Artz, Pollyea, Kocherginsky, et al., Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. 12(9): p. 954-64. DOI:10.1016/j.bbmt.2006.05.015

17. Coiffier, Thieblemont, Van Den Neste, et al., Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood, 2010. 116(12): p. 2040-5. DOI:10.1182/blood-2010-03-276246

18. Pfreundschuh, Trümper, Osterborg, et al., CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol, 2006. 7(5): p. 379-91. DOI:10.1016/s1470-2045(06)70664-7

19. Pfreundschuh, Schubert, Ziepert, et al., Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol, 2008. 9(2): p. 105-16. DOI:10.1016/s1470-2045(08)70002-0

20. Dührsen, Müller, Hertenstein, et al., Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol, 2018. 36(20): p. 2024-2034. DOI:10.1200/jco.2017.76.8093

21. Poeschel, Held, Ziepert, et al., Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet, 2019. 394(10216): p. 2271-2281. DOI:10.1016/s0140-6736(19)33008-9

22. Sehn, Congiu, Culligan, et al., No Added Benefit of Eight Versus Six Cycles of CHOP When Combined with Rituximab in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Results from the International Phase III GOYA Study. Blood, 2018. 132(Supplement 1): p. 783-783. DOI:10.1182/blood-2018-99-116845

23. Viola Pöschel, Excellent outcome with interim pet adapted treatment reduction in elderly dlbcl pts with favourable prognosis: results of 288 pts treated in optimal>60 trial of the DSHNHL/GLA. EHA2025, 2025.

24. Tilly, Morschhauser, Sehn, et al., Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med, 2022. 386(4): p. 351-363. DOI:10.1056/NEJMoa2115304

25. Freeman, Savage, Villa, et al., Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood, 2021. 137(7): p. 929-938. DOI:10.1182/blood.2020005846

26. Stephens, Li, LeBlanc, et al., Continued Risk of Relapse Independent of Treatment Modality in Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final and Long-Term Analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 2997-3004. DOI:10.1200/jco.2015.65.4582

27. Held, Zeynalova, Murawski, et al., Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. J Clin Oncol, 2013. 31(32): p. 4115-22. DOI:10.1200/jco.2012.48.0467

28. Persky, Unger, Spier, et al., Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. J Clin Oncol, 2008. 26(14): p. 2258-63. DOI:10.1200/jco.2007.13.6929

29. Persky, Li, Stephens, et al., Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. J Clin Oncol, 2020. 38(26): p. 3003-3011. DOI:10.1200/jco.20.00999

30. Berger, Trelle, Büchi, et al., Impact on survival through consolidation radiotherapy for diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive meta-analysis. Haematologica, 2021. 106(7): p. 1923-1931. DOI:10.3324/haematol.2020.249680

31. Davies, Barrans, Stanton, et al., Differential Efficacy From the Addition of Bortezomib to R-CHOP in Diffuse Large B-Cell Lymphoma According to the Molecular Subgroup in the REMoDL-B Study With a 5-Year Follow-Up. J Clin Oncol, 2023. 41(15): p. 2718-2723. DOI:10.1200/jco.23.00033

32. Alduaij, Sehn, Champagne, et al., 75 | Population-wide introduction of dose-adjusted Epoch-R in high-grade B-Cell Lymphoma with *MYC* and *BCL2* rearrangements with DLBCL morphology. Hematological Oncology, 2025. 43(S3): p. e75_70093. DOI:10.1002/hon.70093_75

33. Le Gouill, Ghesquières, Oberic, et al., Obinutuzumab vs rituximab for advanced DLBCL: a PET-guided and randomized phase 3 study by LYSA. Blood, 2021. 137(17): p. 2307-2320. DOI:10.1182/blood.2020008750

34. Récher, Coiffier, Haioun, et al., Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. Lancet, 2011. 378(9806): p. 1858-67. DOI:10.1016/s0140-6736(11)61040-4

35. Casasnovas, Ysebaert, Thieblemont, et al., FDG-PET-driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study. Blood, 2017. 130(11): p. 1315-1326. DOI:10.1182/blood-2017-02-766691

36. Sophie Bernard, Description and analysis of 36 central nervous system relapses in patients with diffuse large B-cell lymphoma within LYSA studies. European Hematology Association. EHA Conference 2018.

37. Morschhauser, Salles, Sehn, et al., Five-Year Outcomes of the POLARIX Study Comparing Pola-R-CHP and R-CHOP in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol, 2025. DOI:10.1200/jco-25-00925

38. Pfreundschuh, Trümper, Kloess, et al., Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. Blood, 2004. 104(3): p. 626-33. DOI:10.1182/blood-2003-06-2094

39. Frontzek, Ziepert, Nickelsen, et al., Rituximab plus high-dose chemotherapy (Mega-CHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol, 2021. 8(4): p. e267-e277. DOI:10.1016/s2352-3026(21)00022-3

40. Lenz, Tilly, Ziepert, et al., Pola-R-CHP or R-CHOEP for first-line therapy of younger patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective comparison of two random-

ized phase 3 trials. Leukemia, 2024. 38(12): p. 2709-2711. DOI:10.1038/s41375-024-02420-6

41. Stiff, Unger, Cook, et al., Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 2013. 369(18): p. 1681-90. DOI:10.1056/NEJMoa1301077

42. Müller, Murawski, Wiesen, et al., The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. Blood, 2012. 119(14): p. 3276-84. DOI:10.1182/blood-2011-09-380949

43. Pfreundschuh, Poeschel, Zeynalova, et al., Optimization of rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (II): extended rituximab exposure time in the SMARTE-R-CHOP-14 trial of the german high-grade non-Hodgkin lymphoma study group. J Clin Oncol, 2014. 32(36): p. 4127-33. DOI:10.1200/jco.2013.54.6861

44. Pfreundschuh, Murawski, Zeynalova, et al., Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL: increasing the dose for elderly male patients. Br J Haematol, 2017. 179(3): p. 410-420. DOI:10.1111/bjh.14860

45. Lugtenburg, de Nully Brown, van der Holt, et al., Rituximab-CHOP With Early Rituximab Intensification for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Randomized Phase III Trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). J Clin Oncol, 2020. 38(29): p. 3377-3387. DOI:10.1200/jco.19.03418

46. Vitolo, Trněný, Belada, et al., Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol, 2017. 35(31): p. 3529-3537. DOI:10.1200/jco.2017.73.3402

47. van Imhoff, McMillan, Matasar, et al., Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. J Clin Oncol, 2017. 35(5): p. 544-551. DOI:10.1200/jco.2016.69.0198

48. Bittenbring, Neumann, Altmann, et al., Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. J Clin Oncol, 2014. 32(29): p. 3242-8. DOI:10.1200/jco.2013.53.4537

49. Philip, Guglielmi, Hagenbeek, et al., Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 1995. 333(23): p. 1540-5. DOI:10.1056/nejm199512073332305

50. Gisselbrecht, Glass, Mounier, et al., Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol, 2010. 28(27): p. 4184-90. DOI:10.1200/jco.2010.28.1618

51. Crump, Kuruvilla, Couban, et al., Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol, 2014. 32(31): p. 3490-6. DOI:10.1200/jco.2013.53.9593

52. Westin, Oluwole, Kersten, et al., Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med, 2023. 389(2): p. 148-157. DOI:10.1056/NEJMoa2301665

53. Kamdar, Solomon, Arnason, et al., Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet, 2022. 399(10343): p. 2294-2308. DOI:10.1016/s0140-6736(22)00662-6

54. Bishop, Dickinson, Purtill, et al., Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med, 2022. 386(7): p. 629-639. DOI:10.1056/NEJMoa2116596

55. Portuguese, Huang, Jeon, et al., Real-world comparison of lisocabtagene maraleucel and axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma: an inverse probability of treatment weighting analysis with 3-year follow-up. Haematologica, 2025. 110(9): p. 2040-2054. DOI:10.3324/haematol.2024.287010

56. Houot, Bachy, Cartron, et al., Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. Nat Med, 2023. 29(10): p. 2593-2601. DOI:10.1038/s41591-023-02572-5

57. Sehgal, Hoda, Riedell, et al., Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol, 2022. 23(8): p. 1066-1077. DOI:10.1016/s1470-2045(22)00339-4

58. Abramson, Ku, Hertzberg, et al., Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. Lancet, 2024. 404(10466): p. 1940-1954. DOI:10.1016/s0140-6736(24)01774-4

59. Matthew Matasar, Polatuzumab vedotin, rituximab, gemcitabine and oxaliplatin (pola-r-gemox) for relapsed/refractory (r/r) diffuse large b-cell lymphoma (dlbcl): results from the randomized phase iii polargo trial. EHA Library, 2025.

60. Westin, Zhang, Kim, et al., Mosunetuzumab plus polatuzumab vedotin is superior to r-gemox in transplant-ineligible patients with R/R LBCL: primary results of the phase III sunmo trial. Hematological Oncology, 2025. 43(S3): p. eLBA3_70110. DOI:10.1002/hon.70110_LBA3

61. Sehn, Herrera, Flowers, et al., Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol, 2020. 38(2): p. 155-165. DOI:10.1200/jco.19.00172

62. Salles, Duell, González Barca, et al., Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol, 2020. 21(7): p. 978-988. DOI:10.1016/s1470-2045(20)30225-4

63. Iacoboni, Navarro, Martín-López, et al., Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients With Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. J Clin Oncol, 2024. 42(2): p. 205-217. DOI:10.1200/jco.23.01097

64. Neelapu, Locke, Bartlett, et al., Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med, 2017. 377(26): p. 2531-2544. DOI:10.1056/NEJMoa1707447

65. Schuster, Svoboda, Chong, et al., Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. N Engl J Med, 2017. 377(26): p. 2545-2554. DOI:10.1056/NEJMoa1708566

66. Abramson, Palomba, Gordon, et al., Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet, 2020. 396(10254): p. 839-852. DOI:10.1016/s0140-6736(20)31366-0

67. Dreger, Corradini, Gribben, et al., CD19-directed CAR T cells as first salvage therapy for large B-cell lymphoma: towards a rational approach. Lancet Haematol, 2023. 10(12): p. e1006-e1015. DOI:10.1016/s2352-3026(23)00307-1

68. Westin, Kersten, Salles, et al., Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the

JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. Am J Hematol, 2021. 96(10): p. 1295-1312. DOI:10.1002/ajh.26301

69. Landsburg, Frigault, Heim, et al., Real-World Outcomes for Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (aBNHL) Treated with Commercial Tisagenlecleucel: Subgroup Analyses from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Registry. Blood, 2022. 140(Supplement 1): p. 1584-1587. DOI:10.1182/blood-2022-158822

70. Thieblemont, Phillips, Ghesquieres, et al., Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. J Clin Oncol, 2023. 41(12): p. 2238-2247. DOI:10.1200/jco.22.01725

71. Dickinson, Carlo-Stella, Morschhauser, et al., Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med, 2022. 387(24): p. 2220-2231. DOI:10.1056/NEJMoa2206913

72. Kim, Kim, Cho, et al., Odronextamab monotherapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: primary efficacy and safety analysis in phase 2 ELM-2 trial. Nat Cancer, 2025. 6(3): p. 528-539. DOI:10.1038/s43018-025-00921-6

73. van Kampen, Canals, Schouten, et al., Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. J Clin Oncol, 2011. 29(10): p. 1342-8. DOI:10.1200/jco.2010.30.2596

74. Caimi, Ai, Alderuccio, et al., Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2021. 22(6): p. 790-800. DOI:10.1016/s1470-2045(21)00139-x

75. Melani, Lakhotia, Pittaluga, et al., Combination Targeted Therapy in Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med, 2024. 390(23): p. 2143-2155. DOI:10.1056/NEJMoa2401532

76. Bethge, Martus, Schmitt, et al., GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. Blood, 2022. 140(4): p. 349-358. DOI:10.1182/blood.2021015209

77. Bachy, Le Gouill, Di Blasi, et al., A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Nat Med, 2022. 28(10): p. 2145-2154. DOI:10.1038/s41591-022-01969-y

78. Roddie, Neill, Osborne, et al., Effective bridging therapy can improve CD19 CAR-T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma. Blood Adv, 2023. 7(12): p. 2872-2883. DOI:10.1182/bloodadvances.2022009019

79. Liebers, Duell, Fitzgerald, et al., Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. Blood Adv, 2021. 5(13): p. 2707-2716. DOI:10.1182/bloodadvances.2020004155

80. Dulobdas, Kirkwood, Serpenti, et al., Risk factors for CAR T-cell manufacturing failure and patient outcomes in large B-cell lymphoma: a report from the UK National CAR T Panel. Blood Cancer J, 2025. 15(1): p. 30. DOI:10.1038/s41408-025-01225-9

81. Crochet, Iacoboni, Couturier, et al., Efficacy of CAR T-cell therapy is not impaired by previous bispecific antibody treatment in large B-cell lymphoma. Blood, 2024. 144(3): p. 334-338. DOI:10.1182/blood.2024024526

82. Kostopoulos, Costabile, Krimitza, et al., Local radiation enhances systemic CAR T-cell efficacy by augmenting antigen crosspresentation and T-cell infiltration. Blood Adv, 2024. 8(24): p. 6308-6320. DOI:10.1182/bloodadvances.2024012599

83. Rieger, Österborg, Pettengell, et al., Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. Ann Oncol, 2011. 22(3): p. 664-670. DOI:10.1093/annonc/mdq418

84. Dunleavy, Pittaluga, Maeda, et al., Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med, 2013. 368(15): p. 1408-16. DOI:10.1056/NEJMoa1214561

85. Martelli, Ceriani, Zucca, et al., Omission of radiotherapy in primary mediastinal B-Cell Lymphoma patients following complete metabolic response to standard immunochemotherapy: results of the IELSG37 randomised trial (NCT01599559). HemaSphere, 2023. 7: p. e2454568. DOI:10.1097/01.HS9.0000967312.24545.68

86. Zinzani, Ribrag, Moskowitz, et al., Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood, 2017. 130(3): p. 267-270. DOI:10.1182/blood-2016-12-758383

87. Armand, Rodig, Melnichenko, et al., Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol, 2019. 37(34): p. 3291-3299. DOI:10.1200/jco.19.01389

88. Zinzani, Santoro, Gritti, et al., Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. J Clin Oncol, 2019. 37(33): p. 3081-3089. DOI:10.1200/jco.19.01492

89. Condoluci,Rossi, Biology and Treatment of Richter Transformation. Front Oncol, 2022. 12: p. 829983. DOI:10.3389/fonc.2022.829983

90. Al-Sawaf, Ligtvoet, Robrecht, et al., Tislelizumab plus zanubrutinib for Richter transformation: the phase 2 RT1 trial. Nat Med, 2024. 30(1): p. 240-248. DOI:10.1038/s41591-023-02722-9

91. Kittai, Bond, Huang, et al., Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Richter Transformation: An International, Multicenter, Retrospective Study. J Clin Oncol, 2024. 42(17): p. 2071-2079. DOI:10.1200/jco.24.00033

92. Nadiminti, Ahn, Patel, et al., Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Richter Transformation: A CIBMTR Analysis. Transplant Cell Ther, 2025. DOI:10.1016/j.jtct.2025.07.021

93. Peyrade, Jardin, Thieblemont, et al., Attenuated immunochemotherapy regimen (R-mini-CHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2011. 12(5): p. 460-8. DOI:10.1016/s1470-2045(11)70069-9

94. Schmitz, Zeynalova, Nickelsen, et al., CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. J Clin Oncol, 2016. 34(26): p. 3150-6. DOI:10.1200/jco.2015.65.6520

95. Klanova, Sehn, Bence-Bruckler, et al., Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. Blood, 2019. 133(9): p. 919-926. DOI:10.1182/blood-2018-07-862862

96. Jeong, Cho, Kim, et al., Efficacy and safety of prophylactic high-dose MTX in high-risk DLBCL: a treatment intent-based analysis. Blood Adv, 2021. 5(8): p. 2142-2152. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003947

97. Ferreri, Donadoni, Cabras, et al., High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemoimmunotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Systemic B-Cell Lymphoma and Secondary CNS Involvement: Final Results of a Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol, 2015. 33(33): p. 3903-10. DOI:0.1200/jco.2015.61.1236

98. Zucca, Conconi, Mughal, et al., Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. J Clin Oncol, 2003. 21(1): p. 20-7. DOI:10.1200/jco.2003.11.141

99. Fridrik, Jaeger, Petzer, et al., Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT](NHL-14). Eur J Cancer, 2016. 58: p. 112-21. DOI:10.1016/j.ejca.2016.02.004

100. Fields, Townsend, Webb, et al., De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. J Clin Oncol, 2014. 32(4): p. 282-7. DOI:10.1200/jco.2013.49.7586

101. Evens, Advani, Press, et al., Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. J Clin Oncol, 2013. 31(32): p. 4132-9. DOI:10.1200/jco.2013.49.8220

102. Pryzant, Meistrich, Wilson, et al., Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with and without radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol, 1993. 11(2): p. 239-47. DOI:10.1200/jco.1993.11.2.239

103. Elis, Tevet, Yerushalmi, et al., Fertility status among women treated for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma, 2006. 47(4): p. 623-7. DOI:10.1080/10428190500353877

104. Moser, Noordijk, van Leeuwen, et al., Risk of second cancer after treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma; an EORTC cohort study. Haematologica, 2006. 91(11): p. 1481-8. PMID:17043014

10 Aktive Studien

Kompetenznetz maligne Lymphome: http://www.lymphome.de

11 Therapie – Protokolle

- Diffuses großzellige B-Zell-Lymphom - Medikamentöse Tumortherapie

12 Studienergebnisse

- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Studienergebnisse

13 Zulassungsstatus

- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Zulassungstatus

14 Links

Deutsche Leukämie – und Lymphom – Hilfe e. V.

www.leukaemie-hilfe.de/

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Björn Chapuy
Charité Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Hämatologie und Onkologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
bjoern.chapuy@charite.de

Prof. Dr. med. Bertram Glaß
HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Schwanebecker Chaussee 50
13125 Berlin
bertram.glass@helios-gesundheit.de

Dr. med. Ulrike Holtkamp
DLH
Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe e.V.
Thomas-Mann-Str. 40
53111 Bonn
u.holtkamp@leukaemie-hilfe.de

Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Keil
3. Medizinischen Abteilung
Hämatologisch-Onkologisches Zentrum
Heinrich-Collin-Str. 30
A-1140 Wien
felix.keil@oegk.at

Prof. Dr. Wolfram Klapper
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Kiel
Institut für Pathologie, Sektion für Hämatopathologie
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 14
24105 Kiel
wklapper@path.uni-kiel.de

Prof. Dr. Georg Lenz
Universitätsklinikum Münster
Translationale Onkologie
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D3
48149 Münster
georg.lenz@ukmuenster.de

Dr. med. Maike Nickelsen
Onkologie Lerchenfeld
Lerchenfeld 14
22081 Hamburg
dr.nickelsen@onkologie-lerchenfeld.de

Prof. Dr. med. Urban Novak
INSELSPITAL, Universitätsspital Bern
Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie
Freiburgstr.
CH-3010 Bern
urban.novak@insel.ch

Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger
Universitätsmedizin Mainz
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
heinz.schmidberger@unimedizin-mainz.de

Prof. Dr. med. Clemens A. Schmitt
Kepler Universitätsklinikum
Klinik für Interne 3 - Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
Krankenhausstr. 9
A-4021 Linz
Clemens.Schmitt@kepleruniklinikum.at

Prof. Dr. med. Clemens-Martin Wendtner
LMU Klinikum
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Campus Innenstadt
Ziemssenstr. 1
80336 München
clemens.wendtner@med.uni-muenchen.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften.