

# Hodgkin Lymphom

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **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](mailto:info@dgho.de)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://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

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>2</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	2
2.2 Epidemiologie .....	2
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>3</b>
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>3</b>
5.2 Diagnostik.....	3
5.2.1 Erstdiagnose .....	3
5.3 Klassifikation.....	4
5.3.2 Stadieneinteilung .....	4
5.4 Prognostische Faktoren (Risikogruppen gemäß GHSG).....	5
5.5 Differenzialdiagnose .....	6
<b>6 Therapie</b> .....	<b>6</b>
6.1 Therapiestruktur .....	6
6.1.1 Erstdiagnose .....	6
6.1.1.1 Frühe Stadien.....	7
6.1.1.2 Intermediäre Stadien .....	8
6.1.1.3 Fortgeschrittene Stadien .....	8
6.1.1.4 Therapie für Patienten >60 Jahre.....	9
6.1.1.5 Therapie des NLPHL.....	10
6.1.2 Therapie im Rezidiv .....	10
6.1.3 Erhaltungstherapie .....	12
6.1.4 Therapie des Rezidivs nach Hochdosistherapie .....	12
6.1.5 Weitere Therapiemöglichkeiten im Rezidiv .....	13
<b>8 Verlaufskontrolle und Nachsorge</b> .....	<b>14</b>
8.1 Verlaufskontrolle .....	14
8.2 Nachsorge.....	14
<b>9 Literatur</b> .....	<b>15</b>
<b>10 Aktive Studien</b> .....	<b>17</b>
<b>11 Therapieprotokolle</b> .....	<b>17</b>
<b>13 Zulassungsstatus</b> .....	<b>17</b>
<b>14 Links</b> .....	<b>18</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser</b> .....	<b>18</b>
<b>16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte</b> .....	<b>19</b>

# Hodgkin Lymphom

**Stand:** Dezember 2023

**Erstellung der Leitlinie:**

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)
- [Leitlinien-Report](#)

**Autoren:** Michael Fuchs, Peter Borchmann, Richard Greil, Felicitas Hitz, Ralph Naumann, Stephanie Sasse

**Vorherige Autoren:** Andreas Engert, Andreas Lohri

## 1 Zusammenfassung

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Betroffen sind vor allem Jugendliche und junge Erwachsene, ein Hodgkin-Lymphom kann aber auch im höheren Lebensalter auftreten, ca. 25% aller Patienten mit Hodgkin-Lymphom sind älter als 60 Jahre. Auf der Grundlage der initialen Stadieneinteilung hat die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg) eine Stratifizierung für die risikoadaptierte Therapie entwickelt: Patientinnen und Patienten (Pat.) mit niedrigem Rezidivrisiko werden mit kurzen Chemotherapieprotokollen in Kombination mit Bestrahlung, Pat. mit hohem Rezidivrisiko mit intensiver Chemotherapie behandelt. Durch die stadienadaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Die neoplastischen Zellen lassen sich in der überwiegenden Zahl der Fälle von B-Lymphozyten ableiten. Charakteristisch für das klassische Hodgkin-Lymphom, das ca. 95% aller Fälle ausmacht, ist eine geringe Zahl von malignen Hodgkin-Reed-Sternberg (H-RS) Zellen, die von zahlreichen reaktiven Zellen (Bystander Cells) umgeben sind.

Die häufigsten Primärlokalisationen sind zervikal (60-80%), mediastinal und inguinal. Die Ausbreitung des Hodgkin-Lymphoms erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen oder per continuitatem in extralymphatische Organe.

Unter der Federführung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg) wurde zuletzt 2020 eine S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Pat. erstellt. Diese enthält weitere wichtige Informationen zu den einzelnen Themenkomplexen sowie ausführliche Literaturangaben (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom>)

### 2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz beträgt 2-3/100.000 pro Jahr. Der Altersgipfel liegt bei 32 Jahren.

## 4 Klinisches Bild

Die Patientinnen und Patienten stellen sich häufig mit länger andauernden, z. T. undulierenden Lymphknotenschwellungen vor, die in den meisten Fällen schmerzlos sind. Fieber (u. U. in Form des Pel-Ebstein-Fiebers), Nachtschweiß, Gewichtsabnahme oder Pruritus können als begleitende Symptome auftreten. Der in der Literatur z. T. als charakteristisch beschriebene Alkoholschmerz tritt nur selten (ca. 5%) auf.

Laborveränderungen wie z. B. BSG- oder CRP-Erhöhung, Leukozytose, Eosinophilie oder Lymphozytopenie sind nicht charakteristisch. Es gibt keinen für das Hodgkin Lymphom spezifischen Laborparameter, der zur Diagnostik oder Verlaufskontrolle herangezogen werden kann.

## 5 Diagnose

### 5.2 Diagnostik

#### 5.2.1 Erstdiagnose

Die histologische Diagnose erfolgt durch eine Lymphknotenbiopsie. Wenn möglich, sollte ein ganzer Lymphknoten entnommen werden. Eine Feinnadelaspiration (Zytologie) ist aufgrund des geringen Anteils an H-RS Zellen und der kaum beurteilbaren Lymphknotenstruktur nicht ausreichend. Da die Diagnosestellung für den Pathologen schwierig sein kann, sollte eine Beurteilung durch einen Referenzpathologen angestrebt werden. Bei initialer Beurteilung als „reaktive Veränderung“ und klinischer Progredienz sollte eine erneute Biopsie durchgeführt werden.

Da die Therapie des Hodgkin Lymphoms streng stadienabhängig erfolgt, ist eine präzise Festlegung des initialen Stadiums (Staging) unbedingt erforderlich, siehe [Tabelle 1](#).

**Tabelle 1: Untersuchungen zur Stadienerhebung (Staging)**

Untersuchung	Anmerkungen
<b>Anamnese</b>	B-Symptome <ul style="list-style-type: none"><li>• Fieber</li><li>• Nachtschweiß (mit Wechsel der Wäsche)</li><li>• ungewollter Gewichtsverlust (&lt;10% des KG in 6 Monaten)</li></ul>
<b>körperliche Untersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tastbare Lymphknoten</li><li>• Hepatosplenomegalie</li></ul>
<b>Laboruntersuchungen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Blutbild mit Differenzialblutbild</li><li>• BSG</li><li>• LDH, GOT, GPT, AP, Gamma GT, Harnsäure, Kreatinin</li></ul>
<b>Bildgebung</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Röntgen Thorax</li><li>• CT Hals (mit Kontrastmittel)</li><li>• CT Thorax (mit Kontrastmittel)</li><li>• CT Abdomen (mit Kontrastmittel)</li><li>• PET-CT (Beurteilung unter Verwendung des Deauville-Scores) [1]</li></ul>
<b>Knochenmarkpunktion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aspirat (Zytologie)</li><li>• Biopsie (Histologie)</li></ul>

Bei Durchführung einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zum Staging kann bei unauffälligem Befund hinsichtlich des Skelettsystems und des Knochenmarks auf die Knochenmarkpunktion verzichtet werden [2, 3]. Der negativ-prädiktive Wert der PET liegt bei 99%. PET-positiv

tive Herde sollten biopsiert werden, falls sie stadienbestimmend und somit therapierelevant sind.

Die Durchführung einer Leberbiopsie ist nur bei Verdacht auf einen diffusen Leberbefall (z. B. bei unklarer AP-Erhöhung) angezeigt, sofern ein solcher die Therapiewahl beeinflussen würde. Finden sich im Rahmen der Staging-Untersuchungen fokale Läsionen in der Leber (CT und/oder Ultraschall), sind diese als Befall zu werten.

Die explorative Laparotomie mit Splenektomie ist obsolet.

Die Durchführung einer PET im Rahmen des initialen Stagings wird empfohlen [1]

Zur Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko für Akut- und / oder Spätkomplikationen sind weitere Untersuchungen obligat, siehe [Tabelle 2](#).

**Tabelle 2: Prätherapeutische Untersuchungen zur Beurteilung der Toxizität**

Organ	Untersuchungen
Lunge	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lungenfunktion</li></ul>
Herz	<ul style="list-style-type: none"><li>• EKG</li><li>• Herz-Echo</li></ul>
Fertilität	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vorstellung in der Reproduktionsmedizin</li></ul>

## 5.3 Klassifikation

Die Klassifikation des Hodgkin Lymphoms erfolgt nach der WHO-Klassifikation. Diese blieb in der Ausgabe aus dem Jahr 2022 im Wesentlichen unverändert:

1. Nodulär-lymphozytenprädominantes Hodgkin Lymphom (NLPHL; Synonyme: LPHD, noduläres Paragranulom)  
Das NLPHL macht etwa 5% aller Hodgkin Lymphome aus. Die malignen Zellen werden im Unterschied zum klassischen Hodgkin Lymphom L&H (lymphocytic and histiocytic) genannt, sind negativ für CD30 und tragen meist die B-Zell-Antigene CD20 und CD79a.
2. Klassisches Hodgkin Lymphom (cHL)
  - Nodulär-sklerosierender Typ (NS)
  - Mischtyp (MC)
  - Lymphozytenreicher Typ (LR)
  - Lymphozytenarmer Typ (LD)
  - Nicht-klassifizierbares HL.

Die Tumorzellen des klassischen Hodgkin Lymphoms werden als Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (H-RS) bezeichnet und tragen typischerweise die Antigene CD30 und CD15. Die histologische Subklassifikation innerhalb der Diagnose cHL hat keine therapeutischen Konsequenzen.

### 5.3.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt von Stadium I bis IV nach der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation, siehe [Tabelle 3](#).

**Tabelle 3: Modifizierte Ann Arbor Klassifikation**

Stadium I	Befall in einer Lymphknotenregion <u>oder</u> Vorliegen eines einzigen lokalisierten Befalls außerhalb des lymphatischen Systems
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells <u>oder</u> lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe
Zusatz A	Es liegen keine B-Symptome vor
Zusatz B	Es liegen B-Symptome vor

Lymphatisches Gewebe: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer'scher Rachenring, Blinddarm, Peyer-Plaques.

B-Symptome:

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

## 5.4 Prognostische Faktoren (Risikogruppen gemäß GHSG)

Eine Zusammenfassung in Gruppen nach Lymphomausbreitung und Risikofaktoren wird von allen internationalen Studiengruppen durchgeführt. Die europäischen Studiengruppen (GHSG, EORTC, GELA, FIL) haben sich in ihrer Risikostratifizierung in den letzten Jahren deutlich angenähert, so dass hier mittlerweile nur noch geringe Unterschiede bestehen. Die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG) verwendet die folgende Einteilung. siehe [Abbildung 1](#).

**Abbildung 1: Risikogruppen - Einteilung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG)**

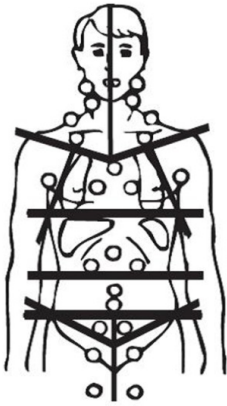
		Stadium (Ann Arbor)			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Risikofaktoren	keine	frühe Stadien		fortgeschrittene Stadien	
	≥ 3 befallene LK-Areale	Intermediäre Stadien			
	hohe BSG				
	großer Mediastinaltumor				
	extranodaler Befall				

Risikofaktoren gemäß GHSG sind

- Befall von 3 oder mehr Lymphknotenarealen (siehe [Abbildung 2](#))
- hohe BSG (in der ersten Stunde; ≥50mm ohne B-Symptome, ≥30mm mit B-Symptomen)

- großer Mediastinaltumor ( $\geq 1/3$  des maximalen Thorax-Querdurchmessers in der konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax)
- E-Befall

**Abbildung 2: Darstellung der Lymphknotenareale**



## 5.5 Differenzialdiagnose

Als Differenzialdiagnose kommen alle entzündlich bedingten Lymphknotenvergrößerungen bakterieller oder viraler Genese (z.B. Tuberkulose, Toxoplasmose, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus, HIV) in Betracht. Des Weiteren sind andere maligne Lymphome, Lymphknotenmetastasen solider Tumoren, Thymome, Keimzelltumoren oder nicht maligne Erkrankungen wie z. B. eine Sarkoidose in die differenzialdiagnostischen Erwägungen einzubeziehen.

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

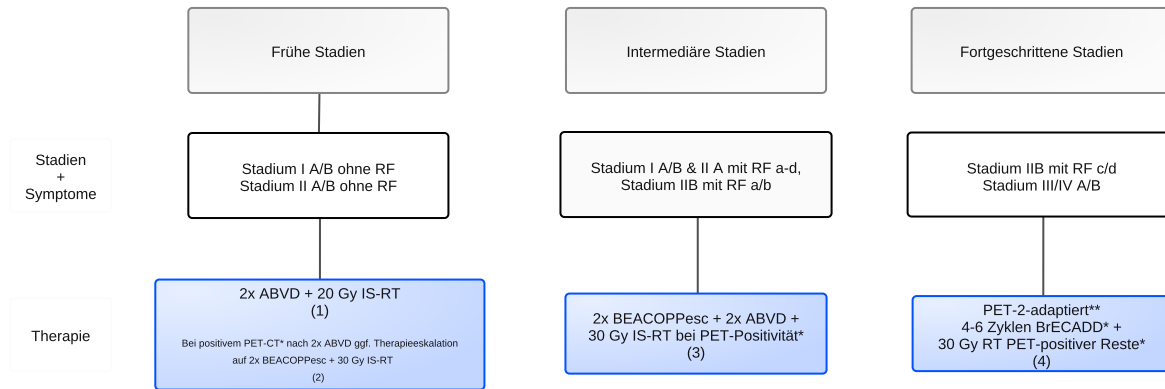
Durch eine stadienadaptierte Therapie können heute über 80% aller Pat. langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter.

Patienten mit Hodgkin Lymphom sollten, wenn immer möglich, im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden.

#### 6.1.1 Erstdiagnose

Die Therapie sollte unmittelbar nach der Diagnose, Stadien- und Risikogruppenklassifikation und gegebenenfalls Abschluss prophylaktischer Maßnahmen zum Fertilitätserhalt beginnen. Da die Therapieintention bei Erstdiagnose fast immer kurativ ist, sollte eine Dosisreduktion nur bei gut begründeten Ausnahmen erfolgen. Lediglich bei extrem komorbiden Patienten kann eine primär palliative Therapiestrategie erwogen werden. Ein Algorithmus für die Therapie außerhalb von Studien bei Patienten zwischen 18 und 60 Jahren ist in [Abbildung 3](#) dargestellt.

**Abbildung 3: Erstlinienbehandlung beim Hodgkin Lymphom, Alter ≤ 60 Jahre**



**Legende:**

IS-RT = involved-site Radiotherapie, RF = Risikofaktoren, BEACOPPesc = BEACOPP-eskaliert;

\*PET-Positivität = DS ≥ 4, \*\* 6 Zyklen nur bei PET-2-Positivität;

(1),(2),(3),(4): Therapie analog zu folgenden Studien: (1) analog HD10, (2) analog EORTC H10, (3) analog HD17, (4) analog HD21.

**Risikofaktoren:**

a: ≥ 3 LK-Areale

b: hohe BSG

c: großer Mediastinaltumor (MT)

d: Extranodal-Befall (E-Befall)

**ABVD:** Doxorubicin 25mg/m<sup>2</sup> d1/d15; Bleomycin 10mg/m<sup>2</sup> d1/d15; Vinblastin 6mg/m<sup>2</sup> d1/d15; DTIC 375mg/m<sup>2</sup> d1/d15

**BEACOPPesc:** Cyclophosphamid 1250mg/m<sup>2</sup> d1; Doxorubicin 35mg/m<sup>2</sup> d1; Etoposid(-phosphat) 200mg/m<sup>2</sup> d1-3; Procarbazin 100mg/m<sup>2</sup> d1-7; Prednison 40mg/m<sup>2</sup> d1-14; Vincristin 1,4mg/m<sup>2</sup> (max 2mg) d8; Bleomycin 10mg/m<sup>2</sup> d8; peg. G-CSF 6mg d4 (Dosisreduktion bei Toxizitäten im Verlauf!)

**BrECADD:** Brentuximab Vedotin 1.8 mg/kg (max. 180 mg) d1, Cyclophosphamid 1250mg/m<sup>2</sup> d1; Doxorubicin 40mg/m<sup>2</sup> d1; Etoposid(-phosphat) 150mg/m<sup>2</sup> d1-3; DTIC 250mg/m<sup>2</sup> d2-3; Dexamethason 40mg d1-4; peg. G-CSF 6mg d4 (**Hinweis:** Off-label use Brentuximab Vedotin. Dosisreduktion bei Toxizitäten im Verlauf!)

Als Spätfolgen der Chemo- und Strahlentherapie werden u.a. Infertilität, Hypothyreose und koronare Herzerkrankung beobachtet. Darüber hinaus ist das Risiko für Sekundärmalignome (AML/MDS, NHL, solide Tumoren) erhöht. Dieses Risiko bleibt meist lebenslang erhöht und ist abhängig von der kumulativen Dosis und Auswahl der verabreichten Zytostatika sowie von Dosis und Feldgröße der Strahlentherapie.

**6.1.1.1 Frühe Stadien**

Standardtherapie für frühe Stadien ist eine Kombinationstherapie, bestehend aus einer Chemotherapie gefolgt von einer Involved-Site-Radiotherapie (IS-RT). Diese Kombination ist sowohl einer alleinigen Strahlentherapie als auch einer alleinigen Chemotherapie hinsichtlich der Tumorkontrolle überlegen [4, 5]. Standard für die Chemotherapie sind 2 Zyklen des ABVD Regimes [6], siehe [Medikamentöse Tumorthherapie Protokolle](#). Als Standard für die Dosis der Strahlentherapie gelten 20Gy.

Im Rahmen der HD-13 Studie der GHSG wurde untersucht, ob einzelne Substanzen aus dem ABVD-Regime entfernt werden können. Die Studienarme ohne Dacarbazin (ABV und AV) wurden aufgrund erhöhter Ereignisraten frühzeitig geschlossen. Der abgeschlossene Studienarm AVD zeigt in der Endauswertung ein 3,9% schlechteres PFS als ABVD, so dass ein Weglassen von Bleomycin nicht empfohlen wird [7].

Die Frage, ob für einzelne Pat. die Strahlentherapie entbehrlich ist, wurde in mehreren randomisierten Studien untersucht. Sowohl in der HD16-Studie der GHSG als auch in der H10-Studie der EORTC und der RAPID-Studie aus Großbritannien zeigte sich, dass ein Weglassen der Strahlentherapie bei PET-negativen Patienten zu einer erhöhten Rezidivrate führt [8, 9]. Im Rahmen der HD16-Studie zeigte sich darüber hinaus, dass ein Deauville Score 4 (DS4) nach 2x ABVD im Vergleich zu einem DS 1-3 mit einem deutlich schlechteren PFS verbunden ist (80,9% vs. 93,1). Ob das PFS durch eine Intensivierung der Therapie bei Pat. mit DS4 verbessert werden kann, ist

unklar. Im Overall Survival zeigte sich bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Daher kann eine Intensivierung nicht allgemein empfohlen werden.

### **6.1.1.2 Intermediäre Stadien**

Standardtherapie für intermediäre Stadien ist eine Kombinationstherapie bestehend aus einer Chemotherapie gefolgt von einer Involved-Site Radiotherapie (IS-RT). Der frühere Standard bestehend aus 4 Zyklen ABVD gefolgt von 30Gy IF-RT wurde in der GHSG HD14-Studie unter Verwendung von 2 Zyklen BEACOPPeskaliert (siehe [Medikamentöse Tumorthherapie Protokolle](#)) gefolgt von 2 Zyklen ABVD (2+2) und 30Gy IF-RT hinsichtlich der Tumorkontrolle (PFS nach 5 Jahren) von 89,1% auf 95,4% deutlich verbessert [10, 11]. Die moderat erhöhte Toxizität des BEACOPPeskaliert Armes hatte keine erhöhte Mortalität zur Folge. Auch war die Fertilität nach dem „2+2“ Schema (2x BEACOPPeskaliert + 2x ABVD) gemessen an der Geburtenrate gegenüber 4x ABVD nicht reduziert. Die Rate an sekundären hämatologischen Neoplasien war nicht erhöht. Der Benefit des „2+2“ Schemas gilt über alle Risikogruppen innerhalb der intermediären Stadien. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte bisher aber aufgrund der zur Verfügung stehenden effektiven Salvage-Therapien nicht gezeigt werden. Für Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten kein BEACOPPeskaliert erhalten können oder eine Therapie mit BEACOPPeskaliert ablehnen, stellt die Therapie mit 4x ABVD eine akzeptable Alternative dar.

Im Rahmen der HD17-Studie der GHSG wurde geprüft, ob bei PET-negativen Pat. nach „2+2“ auf eine Strahlentherapie verzichtet werden kann, ohne dass es zu einem relevanten Wirkungsverlust kommt (Nicht-Unterlegenheit). Die Studie konnte die vorab festgesetzte Nichtunterlegenheitsschranke von 8% sicher ausschließen (mittlere Nachbeobachtungszeit 46 Monate, Unterschied im 5-Jahres PFS [95%-CI] 2.2% [-5.3 -0.9]. Der PET-adaptierte Verzicht auf die konsolidierende Strahlentherapie geht somit sicher nicht mit einem relevanten Wirkungsverlust einher.

Analog zu den frühen (HD16) und fortgeschrittenen (HD18) Stadien zeigte sich nun auch hier bei den intermediären Stadien, dass erst ab einer PET-Positivität von DS4 (über Leberniveau) ein erhöhtes Rezidivrisiko und damit schlechteres PFS entsteht (81,6% vs. 98,1%), wohingegen der in der HD17 Studie verwendete Grenzwert DS3 keinen prognostischen Einfluss hat. Der PFS Unterschied für Pat. mit DS4 nach 2+2 Chemotherapie hatte keinen Unterschied im Gesamtüberleben zur Folge, so dass hieraus aktuell keine Konsequenzen im Alltag gezogen werden müssen.

Aufgrund dieser Gesamtergebnisse stellt die PET-adaptierte Therapie mittels „2+2“ mit Beschränkung der konsolidierenden Radiotherapie nur auf Pat. mit DS4 den empfohlenen Therapiestandard für intermediäre Stadien dar. 84% dieser Patientengruppe müssen somit nicht mehr konsolidierend bestrahlt werden, sondern sind mit der alleinigen Chemotherapie ausreichend behandelt.

### **6.1.1.3 Fortgeschrittene Stadien**

Neuer Standard für das klassische Hodgkin Lymphom in fortgeschrittenen Stadien ist eine Chemotherapie mit 4-6 Zyklen BrECADD gefolgt von einer Bestrahlung PET-positiver Reste (siehe [Medikamentöse Tumorthherapie Protokolle](#)).

Die Empfehlung zur Chemotherapie mit BrECADD basiert auf den Ergebnissen der HD21 Studie. Diese Studie verglich die Therapie mit 4-6 Zyklen BrECADD mit dem vorherigen Standard 4-6 Zyklen BEACOPP-escalated. In beiden Armen wurde die Therapie anhand des PET/CT Ergebnisses nach 2 Zyklen gesteuert: Pat. mit einer metabolischen Komplettremission (PET-negativ, DS 0-3) erhielten insgesamt 4 Zyklen; PET-positive Pat. (DS 4, 5) insgesamt 6 Zyklen. Ende 2022 wurde

bereits über eine hochsignifikante und klinisch sehr relevante Verringerung der therapieassoziierten Morbidität berichtet. Insbesondere die gonadale Toxizität, die Polyneuropathie und die hämatologische Toxizität waren stark vermindert [12]. Die Zwischenanalyse (IA) des progressionsfreien Überlebens (PFS) mit 40 Monaten medianem follow-up konnte die Nichtunterlegenheit bereits sicher zeigen. Die Studie hat somit vorzeitig ihren primären Endpunkt erreicht [13].

Das 3-Jahres-PFS betrug 92,3 % für BEACOPP-eskaliert und 94,9 % für BrECADD, der entsprechende Punktschätzer für die HR lag bei 0,63 (99 % KI 0,37-1,07) und damit deutlich unterhalb der vordefinierten Grenze für die Interim Analyse zur Nicht-Unterlegenheit (HR 1,02). Eine Progression oder ein frühes Rezidiv des Hodgkin Lymphoms  $\leq 1$  Jahr wurde bei 37 Pat. im BEACOPP-eskaliert-Arm (5 %) und bei 16 Patient\*innen im BrECADD-Arm (2,2 %) dokumentiert. Die Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren betrug in beiden Gruppen 98,5 %. Für die GHSG ist daher BrECADD aufgrund der besseren Verträglichkeit und der mindestens nicht-unterlegenen Wirksamkeit der neue Behandlungsstandard für erwachsene Pat. mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem HL bis zu 60 Jahren.

Im Rahmen der HD15-Studie der GHSG wurde geprüft, ob die Bestrahlung auf die Pat. beschränkt werden kann, die nach Ende der Chemotherapie noch PET-positive Restlymphome hatten [14]. Es zeigte sich, dass die Patienten mit PET-negativen Restlymphomen auch ohne konsolidierende Bestrahlung eine gleich gute Prognose hatten wie die Pat., bei denen nach Ende der Chemotherapie eine CR/CRu vorlag. Der negative prädiktive Wert (NPV) der PET liegt in dieser Situation bei 94%.

#### **6.1.1.4 Therapie für Patienten >60 Jahre**

Patienten, die älter als 60 Jahre sind, sollten aufgrund der erhöhten Toxizität nicht mit BEACOPP-eskaliert behandelt werden [15]. Es wird empfohlen, diese Pat. Stadien-adaptiert mit 2, 4 bzw. 6 Zyklen A(B)VD zu behandeln. Bei älteren Pat. sollen aufgrund der Lungentoxizität maximal zwei Zyklen mit Bleomycin verabreicht werden. Sind weitere Zyklen erforderlich, sollte AVD verabreicht werden.

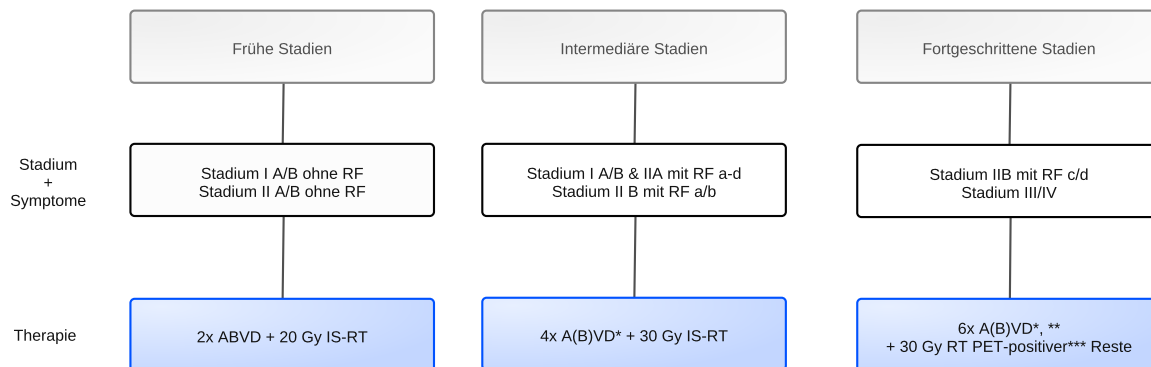
Zugelassen bei Pat. im Stadium IV ist auch die Kombination von Brentuximab Vedotin mit AVD, die im Rahmen der ECHELON-1 Studie eine Verbesserung der Tumorkontrolle gegenüber ABVD gezeigt hat. In der Subgruppe der älteren Pat. kann der Einsatz dieser Kombination erwogen werden. Ein PFS-Vorteil konnte in dieser Subgruppe allerdings nicht gezeigt werden, wobei die Studie dafür auch nicht ‚gepowert‘ war und eine abschließende Beurteilung daher nicht möglich ist.

Alternativ kann in intermediären oder fortgeschrittenen Stadien eine Therapie mit 6-8 Zyklen PVAG (siehe Anhang Medikamentöse Tumortherapie Protokolle) eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen gegen einzelne Bestandteile des ABVD Regimes vorliegen [16].

Pat. in frühen und intermediären Stadien sollten in jedem Fall eine zusätzliche Involved-Site Radiotherapie erhalten. In fortgeschrittenen Stadien sollte eine lokale Bestrahlung auf PET-positive residuelle Lymphome erfolgen.

Ein Algorithmus für die Therapie außerhalb von Studien bei Pat. über 60 Jahren ist in [Abbildung 4](#) dargestellt.

**Abbildung 4: Algorithmus für die stadienadaptierte Therapie bei Erstdiagnose von Patienten über 60 Jahren (außerhalb von Studien)**



**Legende:**

RF: Risikofaktoren, IS-RT: involved-site Radiotherapie, BEACOPPesc: BEACOPP-escaliert, \* 2 Zyklen ABVD, dann AVD.

\*\* Zugelassen ist in dieser Indikation auch 6x BV-AVD, allerdings ohne PFS Vorteil in dieser Altersgruppe (Echelon-1 Studie)

\*\*\*  $DS \geq 4$

**Risikofaktoren:**

a:  $\geq 3$  LK-Areale

b: hohe BSG

c: großer Mediastinaltumor (MT)

d: Extranodal-Befall (E-Befall)

**ABVD:** Doxorubicin 25mg/m<sup>2</sup> d1/d15; Bleomycin 10mg/m<sup>2</sup> d1/d15; Vinblastin 6mg/m<sup>2</sup> d1/d15; DTIC 375mg/m<sup>2</sup> d1/d15

**BEACOPPesc:** Cyclophosphamid 1250mg/m<sup>2</sup> d1; Doxorubicin 35mg/m<sup>2</sup> d1; Etoposid(-phosphat) 200mg/m<sup>2</sup> d1-3; Procarbazin 100mg/m<sup>2</sup> d1-7; Prednison 40mg/m<sup>2</sup> d1-14; Vincristin 1,4mg/m<sup>2</sup> (max 2mg) d8; Bleomycin 10mg/m<sup>2</sup> d8; peg. G-CSF 6mg d4

**6.1.1.5 Therapie des NLPHL**

Pat. mit nodulärem lymphozytenprädominantem Hodgkin Lymphom (NLPHL) im frühen oder intermediären Stadium sollten Stadien-adaptiert analog den Therapieempfehlungen für das cHL behandelt werden. Die Prognose im lokalisiertem Stadium (Stadium IA) ohne Risikofaktoren ist hervorragend. Für diese Pat. ist eine alleinige Strahlentherapie mit 30Gy im IF (involved field) ausreichend. Für das NLPHL in fortgeschrittenen Stadien bleibt weiterhin die Therapie mit 4-6 Zyklen BEACOPP-escaliert gefolgt von einer Bestrahlung PET-positiver Reste analog der HD18 Studie der Standard. Hintergrund ist, dass Brentuximab Vedotin aufgrund fehlender CD30 Expression beim NLPHL nicht wirksam und nicht zugelassen ist. Für Patienten mit Rezidiv eines NLPHL kommt neben den Empfehlungen für das cHL aufgrund der CD20 Expression auch der Einsatz eines anti-CD20 Antikörper (Off-Label Use) in Betracht [17].

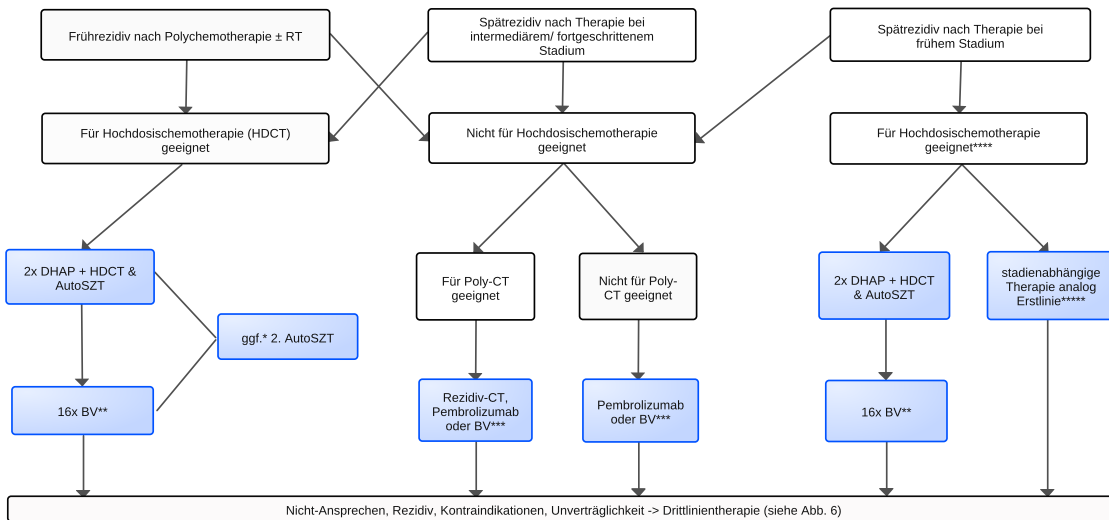
**6.1.2 Therapie im Rezidiv**

Generell wird auch bei Pat. mit Rezidiv eine Heilung mittels Therapieintensivierung angestrebt. Für die meisten Pat. im 1. Rezidiv stellt eine Reinduktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl dar, sofern sie sich für eine Hochdosis-Therapie eignen. Diese ist der alleinigen konventionellen Chemotherapie hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens überlegen [18]. Zur Reinduktion und Stammzellmobilisierung können Chemotherapieregime wie DHAP [19], oder ICE [20] und andere (z.B. IGEV [21]) zum Einsatz kommen. Für andere Therapien gibt es keine Evidenz-basierten Empfehlungen.

In der Rezidivsituation erlaubt nach den Resultaten einer großen multivariaten Analyse der GHSG eine Reihe von Risikofaktoren (RF) die Abschätzung der individuellen Prognose: Stadium IV im Rezidiv, Rezidiv  $\leq 3$  Monate nach Ende der Erstlinientherapie, ECOG  $\geq 1$ , Bulky disease  $\geq 5$

cm, schlechtes Ansprechen auf die Salvage Therapie <PR [22]. Patienten mit mindestens einem RF sollten mit einer Hochdosis-Chemotherapie und anschließender Brentuximab Vedotin Erhaltungstherapie behandelt werden, sofern sie sich für eine Hochdosis-Therapie eignen. Ein Algorithmus für die Rezidivtherapie außerhalb von Studien bei Patienten im Rezidiv ist in [Abbildung 5](#) und [6](#) dargestellt.

**Abbildung 5: Algorithmus für die Therapie im ersten Rezidiv (außerhalb von Studien)**



Legende:

**CT: Chemotherapie, HDCT: Hochdosischemotherapie, AutoSZT: autologe Stammzelltransplantation**

**Frührezidiv:** 3-12 Monate nach Therapieende

**Spätrezidiv:** >12 Monate nach Therapieende

Risikofaktoren für Hochrisikopat. mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom:

**Stadium IV,** Time to relapse ≤ 3 Monate, Bulk ≥ 5cm, ECOG ≥ 1, Nicht-Ansprechen auf Salvage-Therapie (< PR/ PET-Positivität)

(Kapitel [6.1.2](#) und [6.1.3](#))

\* nur bei ≥ 2 RF für Hochrisikopat. + < 45 Jahren;

\*\* BV = Brentuximab Vedotin: nur bei ≥ 1 RF im Rezidiv

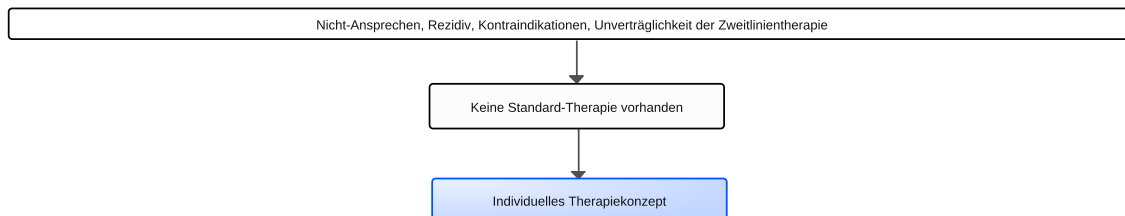
\*\*\* Auswahl richtet sich nach den Toxizitäts-Profilen

\*\*\*\* Berücksichtigung von Zeit bis Rezidiv, Vortherapie, Strahlenfeld; im Zweifel intensivere Therapieoption in kurativer Intention wählen

\*\*\*\*\* bei Stadium I ggf. alleinige Radiotherapie

Therapieschemata, siehe [Anhang Medikamentöse Tumorthherapie](#)

**Abbildung 6: Algorithmus für die Therapie im zweiten oder höheren Rezidiv (außerhalb von Studien)**



Legende:

**Mögliche Therapieoptionen:**

1. PD1-Inhibitor
2. Brentuximab Vedotin
3. Studie
4. Monotherapie, z.B. Gemcytabine
5. HDCT & AutoSZT
6. AlloSZT
7. Best Supportive Care

Die Endauswertung der HD-R2 Studie der GHSG zeigte, dass eine Therapieintensivierung über 2 Zyklen DHAP hinaus nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse führt. Daher sind 2 Zyklen Reinduktion gefolgt von HDCT/APBSCT (autologer periphere Blutstammzell-Transplantation) als Standard zu sehen. Dies gilt für Pat. mit einer CT-morphologischen CR, PR oder auch einer SD nach erfolgter Reinduktion [19].

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Phase II Studien publiziert, die den Stellenwert der PET vor der autologen Stammzelltransplantation untersucht haben [23]. Hierbei scheint eine positive PET vor der Transplantation mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit einherzugehen. Basierend auf dieser Feststellung wurden Konzepte zur Intensivierung der weiteren Therapie geprüft. Diese erfolgte entweder durch Gabe einer weiteren Induktionstherapie mit einem anderen Regime oder durch eine doppelte autologe HDCT. Für beide Konzepte liegen aktuell nur Phase II Daten vor, so dass eine generelle Empfehlung nicht ausgesprochen werden kann [24, 25].

Für eine kleine Untergruppe (Primärtherapie mit 2 Zyklen ABVD plus IF-RT, Spätrezidiv) kann eine konventionelle Chemotherapie analog der Erstlinienempfehlung in Betracht kommen. Hierbei sind insbesondere die Zeit bis zum Rezidiv, die Vortherapie und das Strahlenfeld zu berücksichtigen. Im Zweifel sollte die intensivere Therapieoption in kurativer Intention gewählt werden.

Eine alleinige Strahlentherapie kann bei Pat. mit lokalisiertem Rezidiv erwogen werden, die keine B-Symptome oder Anämie aufweisen und außerhalb des initialen Strahlenfeldes rezidivieren [26].

### **6.1.3 Erhaltungstherapie**

Im Rahmen der internationalen Phase-III AETHERA Studie wurde die Effektivität einer einjährigen Erhaltungstherapie mit Brentuximab Vedotin geprüft [27]. Eingeschlossen wurden primär refraktäre Pat. mit Hodgkin Lymphom oder Pat. im Rezidiv, die als „high-risk“ eingestuft wurden. Das mediane PFS konnte in der Verum-Gruppe auf 42,9 Monate gegenüber 24,9 Monate in der Placebogruppe verbessert werden. Basierend auf dieser Studie wurde Brentuximab Vedotin für die Erhaltungstherapie zugelassen. Weitere Informationen sind unter [Arzneimittelbewertung](#) zusammengefasst.

Neben den in der AETHERA-Studie verwendeten Risikofaktoren sind in verschiedenen Publikationen eine Reihe weiterer Risikofaktoren beschrieben worden. In einer großen multivariaten Analyse der GHSG konnten insgesamt fünf signifikante und nicht redundante Risikofaktoren gefunden werden (Stadium IV im Rezidiv, Rezidiv  $\leq$  3 Monate nach Ende der Erstlinientherapie, ECOG  $\geq$ 1, Bulky disease  $\geq$ 5cm, schlechtes Ansprechen auf die Salvage Therapie ( $<$ PR)) (siehe auch Kapitel 6.1.2) [22].

Pat. mit Rezidiv, bei denen mindestens ein oder mehrere Risikofaktoren vorliegen, sollen eine Erhaltungstherapie mit Brentuximab Vedotin erhalten.

### **6.1.4 Therapie des Rezidivs nach Hochdosistherapie**

Bei Pat. mit einem erneuten Rezidiv nach einer Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation liegt in der Regel eine palliative Situation vor. Die Auswahl der Therapie sollte den Gesamtzustand des/der Pat. sowie die bisherigen Therapien und vorliegende Begleiterkrankungen berücksichtigen.

Im Jahr 2012 wurde in Europa das Antikörper-Drug-Konjugat (ADC) Brentuximab Vedotin für die Rezidivtherapie nach autologer Stammzelltransplantation zugelassen [28]. In der zulassungsre-

levanten Phase-II-Studie sprachen 86% der zum großen Teil intensiv vorbehandelten Pat. auf die Therapie an, bei über 30% konnte eine CR erreicht werden.

Im Rahmen der randomisierten Phase-III Studie Keynote-204 wurde Pembrolizumab mit Brentuximab Vedotin verglichen. Eingeschlossen waren Pat. mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation und Pat., die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet waren. Für die Gesamtgruppe zeigte sich ein statistisch signifikant besseres PFS für Pembrolizumab von 13,2 vs. 8,3 Monaten. Obwohl die Ergebnisse der Studie bisher nicht als Volltext publiziert wurden, erscheinen die Ergebnisse so überzeugend, dass Pembrolizumab für Pat. mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation als neuer Standard angesehen werden sollte (off-label use). Gleiches gilt für Pat., die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind [29].

### **6.1.5 Weitere Therapiemöglichkeiten im Rezidiv**

Alternativ kann bei Pat., die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, Brentuximab Vedotin schon in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden (Off-Label Use). Eine langanhaltende Remission konnte jedoch nur bei einem kleinen Teil der Fälle erreicht werden.

In palliativer Therapieintention werden lokale Strahlentherapie, Monotherapien mit Gemcitabin (Off-Label Use), Vinblastin, Vinorelbin (Off-Label Use), niedrigdosiertem Etoposid allein oder in Kombination mit Steroiden eingesetzt.

Die PD-1 Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind für die Rezidivtherapie des klassischen Hodgkin Lymphoms nach Therapie mit Brentuximab Vedotin zugelassen. Die zulassungsrelevanten Daten aus Phase II Studien zeigten ein gutes Ansprechen mit Response Raten von 60-75%. Die Rate der kompletten Remissionen lag je nach Vortherapie bei 9-23% [30]. Insgesamt scheinen die behandelten Pat. recht lange von der Therapie zu profitieren, so dass bisher keine maximale Therapiedauer festgelegt wurde. Therapiezeiträume von bis zu drei Jahren sind beschrieben worden. Unter welchen Bedingungen eine anti-PD-1 Therapie sicher abgesetzt werden kann, wird derzeit geprüft. In einigen Fällen konnte bei einem Progress unter PD-1 Inhibitoren und fortgesetzter Therapie auch ein erneutes Ansprechen beobachtet werden. Weitere Informationen sind unter [Arzneimittelbewertung](#) zusammengefasst.

Für Pat. mit einem Spätrezidiv nach autologer Stammzelltransplantation kann eine erneute Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologer Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden [31].

Die allogene Stammzelltransplantation ist kein Standard für HL Patienten mit einem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation. Sie kann jedoch bei jungen, Chemotherapie-sensiblen Patienten in gutem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden (II-III, B) und sollte vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden. Eine wichtige Voraussetzung ist eine sehr gute (idealerweise komplette) Remission vor Beginn der Konditionierung. Durch die Einführung der Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung (RIC-allo) konnte die transplantationsassoziierte Mortalität deutlich gesenkt werden, jedoch sind die weiterhin hohen Rezidivraten unbefriedigend [32].

Grundsätzlich sollte bei diesem relativ jungen Patientenkollektiv im Rezidiv nach Hochdosis-Chemotherapie auch die Behandlung im Rahmen von Studien erwogen werden, um hierüber Zugang zu Innovationen zu verschaffen. Im Gegensatz zu den aggressiven B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen ist die CAR T-Zelltherapie beim klassischen HL noch in einem sehr frühen Entwicklungsstadium [33] und derzeit in Deutschland nicht verfügbar (Stand 09/2023).

## **8 Verlaufskontrolle und Nachsorge**

### **8.1 Verlaufskontrolle**

Die PET-CT ist heute eine entscheidende Untersuchung für die Kontrolle des Ansprechens. Sie sollte jedoch immer von einer zusätzlichen CT mit Kontrastmittel begleitet werden.

In frühen Stadien sollte nach zwei Zyklen ABVD eine PET/CT erfolgen. Im Falle einer positiven PET (DS4), kann in Einzelfällen eine Intensivierung der Therapie erwogen werden.

In intermediären Stadien sollte eine PET/CT nach Ende der Chemotherapie mit 2x BEACOPPeskaliert und 2xABVD erfolgen. Nur Patienten mit einer positiven PET (DS4) sollten eine zusätzliche Bestrahlung (involved-site) erhalten.

In fortgeschrittenen Stadien sollte eine PET/CT Kontrolle nach zwei Zyklen BEACOPPeskaliert erfolgen, um die Dauer der Chemotherapie festzulegen (weitere 2 Zyklen bei negativer PET, weitere 4 Zyklen bei positiver PET). Am Ende der Chemotherapie sollte eine erneute PET/CT Kontrolle erfolgen. Nur Patienten mit positiver PET (DS4) sollten eine zusätzliche Bestrahlung auf PET-positive Reste erhalten.

Nach Abschluss der Behandlung kann ein pathologisch erhöhter FDG-Uptake in der PET persistierende Lymphomherde anzeigen, jedoch müssen falsch positive Ergebnisse (z. B. Folgen der Radiotherapie, Entzündungen oder Autoimmunerkrankungen) ausgeschlossen werden. In der Regel kann hier eine CT-morphologische Verlaufskontrolle erfolgen, in Zweifelsfällen ist eine histologische Sicherung anzustreben.

Eine regelmäßige Bildgebung (alle 3-6 Monate) unter einer fortgesetzten Therapie mit PD-1 Inhibitoren sollte innerhalb der ersten zwei Jahre erfolgen, da schwere Nebenwirkungen auch noch Monate nach Therapiebeginn auftreten können und Prognose unter PD-1 Inhibitoren häufig asymptomatisch verlaufen. Es sollte als Basisuntersuchung mindestens eine diagnostische CT erfolgen, welche bei Unklarheiten durch eine PET-CT ergänzt werden kann. Alternativ kann auch direkt eine PET-CT durchgeführt werden. Die CT kann sich, falls klinisch geboten, auf die initial befallenen Areale beschränken.

### **8.2 Nachsorge**

Neben der Entdeckung eines Rezidivs dient die Nachsorge auch zur Feststellung von Spättoxizitäten oder Sekundärmalignomen.

Im ersten Jahr sollten die Nachsorgeuntersuchungen alle 3 Monate, bis zum 4. Jahr alle 6 Monate und später jährlich erfolgen.

Im Rahmen der Nachsorge sollten eine körperliche Untersuchung und Laborwertbestimmungen erfolgen (Differentialblutbild, BSG, klinische Chemie). Darüber hinaus sollte die Schilddrüsenfunktion, insbesondere nach einer Bestrahlung der Halsregion regelmäßig überwacht werden (1, 2 und 5 Jahre nach Therapie). Eine Bildgebung mittels CT sollte einmalig ca. 3 Monate nach Ende der Therapie für alle Pat. durchgeführt werden, die nicht in kompletter Remission sind (CRu, PR, SD). Weitere CTs sollten nur bei klinischem Verdacht eines Rezidivs erfolgen.

Regelmäßige PET/CT oder CT-Untersuchungen werden bei Pat. nicht routinemäßig empfohlen. Es gibt keine Daten, dass hierdurch Rezidive früher gefunden oder die Prognose der Patienten verbessert wird.

Meist werden Rezidive durch die Pat. selbst bemerkt. Bei Verdacht auf ein Rezidiv wird eine erneute Bildgebung mittel PET/CT und diagnostischer CT empfohlen. Zur Diagnosestellung eines Rezidivs ist eine histologische Sicherung nötig.

Die gezielte Befragung der Pat. nach Spätschäden vor allem von Herz und Lunge sowie nach Fatigue-spezifischen Symptomen, ist zu empfehlen. Insbesondere sollten die Pat. auf eine Nikotinkarenz hingewiesen werden, da sich die Risiken des Rauchens und der Spättoxizitäten der Chemo-Radiotherapie überadditiv summieren. Auch Pat. mit Fettstoffwechselstörungen sollten engmaschig überwacht werden, da ihr kardiovaskuläres Risiko deutlich erhöht ist.

Die Pat. sollten regelmäßig an den angebotenen Krebsfrüherkennungsprogrammen teilnehmen.

## 9 Literatur

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al.: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 32:3059-3068, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800
2. El-Galaly TC, d'Amore F, Mlam KJ et al.: Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 30:4508-4514, 2012. DOI:10.1200/JCO.2012.42.4036
3. Hamilton R, Andrews I, McKay P, Leach M: Loss of utility of bone marrow biopsy as a staging evaluation for Hodgkin lymphoma in the positron emission tomography-computed tomography era: a West of Scotland study. *Leuk Lymph* 55:1049-1052, 2014. DOI:10.3109/10428194.2013.821201
4. Engert A, Franklin B, Eich HT et al.: Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Plus Extended-Field Radiotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in Early Favorable Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the GHSG HD7 Trial. *J Clin Oncol* 25:3495-3502, 2007. DOI:10.1200/JCO.2006.07.0482
5. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt J et al.: Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 357:1916-1927, 2007. DOI:10.1056/NEJMoa064601
6. Engert A, Plütschow A, Eich HT et al.: Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 357:1916-1927, 2007. DOI:10.1056/NEJMoa1000067
7. Behringer K, Goergen H, Hitz F et al.: Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 385:1418-1427, 2015. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61469-0
8. Raemakers JM, Andre MP, Federico M et al.: Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 32:1188-1194, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.51.9298
9. Fuchs M, Goergen H, Kobe C et al.: Positron emission tomographie-guided treatment in early-stage favourable Hodgkin Lymphoma: Final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 37 (31):2835-2845, 2019 DOI:10.1200/JCO.19.00964
10. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al.: Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable

- Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 28:4199-4206, 2010. DOI:10.1200/JCO.2010.29.8018
11. Von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M et al.: Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 30:907-913, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.38.5807
  12. Borchmann P, Moccia A, Greil R et al. (2022) Treatment Related Morbidity in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma: Results of the Ongoing, Randomized Phase III HD21 Trial By the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 771-773. DOI:10.1182/blood-2022-165917
  13. Borchmann, P, Moccia, A, Greil, R et al. (2023), BRECADD IS NON-INFERIOR TO EBEACOPP IN PATIENTS WITH ADVANCED STAGE CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA: EFFICACY RESULTS OF THE GHSG PHASE III HD21 TRIAL. *Hematological Oncology*, 41: 881-882. DOI:10.1002/hon.3196\_LBA
  14. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al.: Reduced intensity of chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 379:1791-1799, 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61940-5
  15. Wongso D, Fuchs M, Plütschow A et al.: Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the German hodgkin study group. *J Clin Oncol* 31:2819-2824, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.47.9774
  16. Böll B, Bredenfeld H, Görge H, et al.: Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 118:6292-6298, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-07-368167
  17. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al.: Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 111:109-111, 2008. DOI:10.1182/blood-2007-03-078725
  18. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al.: Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 359:2065-2071, 2002. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08938-9
  19. Josting A, Müller H, Borchmann P et al.: Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 28:5074-5080, 2010. DOI:10.1200/JCO.2010.30.5771
  20. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD et al.: A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 97(3): 616-623, 2001 DOI:10.1182/blood.v97.3.616
  21. Santoro A, Magagnoli M, Spina M et al.: Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 92: 35-41, 2007. DOI:10.3324/haematol.10661
  22. Bröckelmann P, Müller H, Casasnovas O et al. (2017) Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma *Ann Oncol* 28(6):1352-1358, 2017 DOI:10.1093/annonc/mdx072
  23. Morschhauser F, Brice P, Fermé C et al.: Risk-Adapted Salvage Treatment with Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. *J Clin Oncol* 26:5980-5987, 2008. DOI:10.1200/JCO.2007.15.5887

24. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD et al.: Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 119:1665-1670, 2012. DOI:[10.1182/blood-2011-10-388058](https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-388058)
25. Josting A, Nogova L, Franklin J et al.: Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 23:1522-1529, 2005. DOI:[10.1200/JCO.2005.05.022](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.022)
26. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al.: Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 385:1853-1852, 2015. DOI:[10.1016/S0140-6736\(15\)60165-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60165-9)
27. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 363:1812-1821, 2010. DOI:[10.1056/NEJMoa1002965](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002965)
28. Zinzani PL, Ramchandren R, Santoro A et al.: Phase 3, randomized, open-label study of Pembrolizumab (Pembro) versus Brentuximab Vedotin (BV) for treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin Lymphoma (r/r cHL): Keynote-204. EHA25 Virtual Meeting, EHA Library. Zinzani P. 06/12/20; 303389; LB2600
29. Younes A, Santoro A, Shipp M et al.: Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1283-1294, 2016. DOI:[10.1016/S1470-2045\(16\)30167-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30167-X)
30. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al.: Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 35:2125-2132, 2017. DOI:[10.1200/JCO.2016.72.1316](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1316)
31. Smith SM, van Besien K, Carreras J et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 904-912, 2008. DOI: [10.1016/j.bbmt.2008.05.021](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.05.021)
32. Sureda A, Robinson S, Canals C et al.: Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 26:455-462, 2008. DOI:[10.1200/JCO.2007.13.2415](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.2415)
33. Ramos CA, Grover NS, Beaven AW et al.: Anti CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 38:3794-3804, DOI:[10.1200/JCO.20.01342](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01342)

## 10 Aktive Studien

[www.ghsg.org/studien](http://www.ghsg.org/studien)

## 11 Therapieprotokolle

- [Hodgkin Lymphom - Medikamentöse Tumorthherapie](#)

## 13 Zulassungstatus

- [Hodgkin Lymphom - Zulassungstatus von Medikamenten](#)

## 14 Links

### **Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome**

<https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/home/>

### **Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.**

[www.leukaemie-hilfe.de](http://www.leukaemie-hilfe.de)

### **Deutsche Hodgkin Studiengruppe**

[www.ghsg.org](http://www.ghsg.org)

## 15 Anschriften der Verfasser

### **Prof. Dr. med. Peter Borchmann**

Uniklinik Köln  
Klinik I für Innere Medizin  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
[peter.borchmann@uk-koeln.de](mailto:peter.borchmann@uk-koeln.de)

### **Michael Fuchs**

Klinikum der Universität zu Köln  
Studienzentrale der Deutschen  
Hodgkin Studiengruppe (DHSG)  
Gleueler Str. 269  
50935 Köln  
[michael.fuchs@uk-koeln.de](mailto:michael.fuchs@uk-koeln.de)

### **Prim. Univ.-Prof. Dr. Richard Greil**

Landeskrankenhaus Salzburg  
Universitätsklinik f. Innere Medizin III  
Onkologisches Zentrum  
Müllner Hauptstr. 48  
A-5020 Salzburg  
[r.greil@salk.at](mailto:r.greil@salk.at)

### **PD Dr. Felicitas Hitz**

Kantonsspital St.Gallen  
Onkologie/Hämatologie  
Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)  
Rorschacher Str. 95  
CH-9007 St.Gallen  
[Felicitas.Hitz@kssg.ch](mailto:Felicitas.Hitz@kssg.ch)

### **Prof. Dr. med. Ralph Naumann**

Diakonie Klinikum GmbH  
Jung-Stilling-Krankenhaus  
Medizinische Klinik III  
Wichernstr. 40  
57074 Siegen  
[Ralph.Naumann@diakonie-sw.de](mailto:Ralph.Naumann@diakonie-sw.de)

**PD Dr. Stephanie Sasse**

Universitätsmedizin Essen

Klinik f. Hämatologie/Stammzelltransplantation

Westdeutsches Tumorzentrum

Hufelandstr. 55

45147 Essen

[stephanierosemarie.sasse@uk-essen.de](mailto:stephanierosemarie.sasse@uk-essen.de)

## **16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten<sup>8</sup></b>
Borchmann, Peter	Uniklinik Köln	<b>Ja</b> Takeda Oncology, BMS, Roche, Amgen, Novartis, Celgene, Miltenyi Biotech, Gilead, Incyte, MSD	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Takeda Oncology, Novartis, BMS, Roche, MSD, Celgene, Miltenyi Biotech, Gilead, Abbvie, Incyte	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Fuchs, Michael	Uniklinik Köln, Leiter der GHSG-Studienzentrale KARO GmbH, Geschäftsführer	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Vortragshonorare: Celgene, BMS, Takeda, Afimed, Lukon, Janssen	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Greil, Richard	Uniklinikum Salzburg, UK für Innere Medizin III	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Lilly, Novo Nordisk, MSD Regeneron	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hitz, Felicitas	Kantonsspital St.Gallen Onkologie/Hämatologie Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Rorschacher Strasse 95 CH-9007 St.Gallen	<b>Ja</b> Abbvie, Amgen, BMS, Takeda	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Naumann, Ralph	seit 05/2023 Diakonie Klinikum Jung-Stilling Siegen 2017-04/2023 Marien Kliniken Siegen	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Forum Medizin Fortbildung (FOMF), Hofheim Bildungsinstitut für Gesundheitsberufe Südwestfalen in Siegen (BIGS) GmbH	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

Autor*in	Anstellung <sup>1</sup>	Beratung / Gutachten <sup>2</sup>	Aktien / Fonds <sup>3</sup>	Patent / Urheberrecht / Lizenz <sup>4</sup>	Honorare <sup>5</sup>	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen <sup>6</sup>	Andere finanzielle Beziehungen <sup>7</sup>	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten <sup>8</sup>
		DSMB-Mitglied i.R. der klinischen Studie UC02-123, AvenCell (früher Cellex Patient Treatment GmbH) DSMB-Mitglied i.R. der klinischen Studie UC02-PS-MA-01, AvenCell (früher Cellex Patient Treatment GmbH) Beratung Simon Kucher & Partner Strategy & Marketing Consultant Amgen Celgene / Bristol-Myers Squibb Glaxosmithkline Janssen Oncopeptides Sanofi Takeda						
Sasse, Stephanie	aktueller Arbeitgeber: seit 10/2021 Kliniken Maria Hilf GmbH Klinik für Hämatologie, Onkologie und Gastroenterologie 41063 Mönchengladbach 01-06/2021: Klinik IV für Innere Medizin, RWTH Aachen 03-12/2020: Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie der Universitätsmedizin Göttingen	<b>Ja</b> Janssen (Beratertätigkeit: Informationjourney bzgl. Therapieplanung und Sequenz in der Hämatologie digital unterstützen)	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Reisekostenerstattung: Janssen, Amgen, Takeda	<b>Nein</b>

**Legende:**

<sup>1</sup> - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

<sup>2</sup> - Tätigkeit als Berater\*in bzw. Gutachter\*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>3</sup> - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

<sup>4</sup> - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

<sup>5</sup> - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor\*innen oder Koautor\*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>6</sup> - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter\*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>7</sup> - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

<sup>8</sup> - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft