

Mantelzell-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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	4
4 Klinisches Bild	4
4.1 Symptome	4
5 Diagnose	4
5.1 Diagnostik bei Erstdiagnose	4
5.3 Klassifikation	5
5.3.1 Stadien	5
5.4 Risikogruppen	5
6 Therapie	6
6.1 Therapiestruktur	6
6.1.1 Erstlinientherapie	6
6.1.2 Rezidiv / Progress / Refraktärität	8
6.1.3 Konsolidierung / Erhaltung	9
6.2 Therapiemodalitäten	9
6.2.3 Medikamentöse Therapie	9
6.2.3.1 Bendamustin	9
6.2.3.2 Bortezomib	9
6.2.3.3 CAR-T-Zellen	9
6.2.3.4 Cyclophosphamid	10
6.2.3.5 Cytarabin	10
6.2.3.6 Dexamethason	10
6.2.3.7 Doxorubicin	10
6.2.3.8 Ibrutinib	11
6.2.3.9 Lenalidomid	11
6.2.3.10 Prednison / Prednisolon	11
6.2.3.11 Rituximab	11
6.2.3.12 Temsirolimus	12
6.2.3.13 Venetoclax	12
6.2.3.14 Vincristin	12
7 Rehabilitation	12
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	12
8.1 Verlaufskontrolle	12
9 Literatur	13

11 Therapieprotokolle	15
12 Studienergebnisse.....	16
13 Zulassungsstatus	16
14 Links.....	16
15 Anschriften der Verfasser	16
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	17

Mantelzell-Lymphom

ICD-10: C83.1

Stand: Juni 2023

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Martin Dreyling, Christian Buske, Anne Cairoli, Georg Heß, Eva Hoster, Ulrich J. M. Mey, Melanie Nowak, Christiane Pott, Markus Raderer

Vorherige Autoren: Johannes Drach, Michael Herold, Mathias J. Rummel

1 Zusammenfassung

Das Mantelzell - Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert, zeigt einen heterogenen, bei einem Teil der Patientinnen und Patienten (Pat.) aggressiven Verlauf. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit konsekutiver Überexpression von Cyclin-D1.

Die große Mehrzahl der Pat. wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) bzw. etablierter biologischer Faktoren (blastische Variante, Ki-67, p53-Alteration (Mutationen in PCR oder NGS, Überexpression in der Immunhistochemie) abgeschätzt werden. Der MIPI-c führt die klinische Prognoseabschätzung mit dem biologischen Marker Ki-67 zusammen, und erlaubt eine differenziertere Risikoabschätzung, zusätzlich fordert die aktuelle WHO-Klassifikation die Bestimmung des TP53-Mutationsstatus. Die mediane Überlebenszeit lag historisch bei etwa 5 Jahren, mit erheblichen Unterschieden in den verschiedenen Risikogruppen. Der Einfluss neuer Therapieergebnisse lässt eine Verbesserung der Prognose der aktuellen Patientengeneration erwarten.

Der Therapieanspruch bei Pat. mit Mantelzell-Lymphom ist das Erreichen einer Langzeitremission mit Verlängerung der Überlebenszeit. Die Therapie orientiert sich vor allem am Allgemeinzustand. Jüngere Pat. werden mit einer intensiven, Cytarabin-haltigen Chemotherapie in Kombination möglichst mit Ibrutinib (off label) plus/minus autologer Stammzelltransplantation mit anschließender Ibrutinib/Rituximab-Erhaltungstherapie behandelt. Bei älteren Pat. wird eine Immunchemotherapie mit anschließender Rituximab-Erhaltungstherapie empfohlen.

Im Krankheitsrückfall erfolgt eine individuelle Abschätzung der geeigneten Therapie unter Berücksichtigung klinischer und biologischer Faktoren und dem Krankheitsverlauf (POD24). Optionen umfassen erneute Immunchemotherapie, zielgerichtete Therapien, Transplantationsverfahren und bei Ibrutinib-Versagen die CAR-T-Zell-Therapie. Im Rezidiv innerhalb der ersten 24 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie (POD 24) ist dabei der BTK-Inhibitor Ibrutinib konventionellen Therapien überlegen.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Das Mantelzell-Lymphom wird unter den indolenten Lymphomen geführt, zeigt jedoch in einem Teil der Fälle einen rasch voranschreitenden Verlauf.

2.2 Epidemiologie

Fünf bis 7% der malignen Lymphome werden in Europa als Mantelzell - Lymphome klassifiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Etwa 75% der Pat. sind männlich.

2.3 Pathogenese

Das Mantelzell-Lymphom ähnelt den reifen B-Lymphozyten der Mantelzone [1, 2]. Pathognomonisch ist eine chromosomale Translokation zwischen dem Immunglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem Cyclin-D1-Gen auf Chromosom 11. Die Translokation t(11;14) (q13;q32), die sich in ca. 95% aller Pat. findet, führt zur aberranten Überexpression von Cyclin-D1 und zur Aktivierung des Zellzyklus. Zusätzliche genetische Aberrationen beeinflussen das Krankheitsbild, dabei spielen TP53-Mutationen und Deletionen eine zentrale Rolle. Bei Patienten ohne Cyclin-D1-Überexpression finden sich häufig Veränderungen von Cyclin-D2 oder -D3.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Das klinische Bild ist heterogen, in aller Regel ist die Erkrankung bei Erstdiagnose bereits im generalisierten Stadium. Beim sogenannten leukämischen, non-nodalen, eher indolenten (SOX11-negativen) Mantelzelllymphom steht die leukämische Erkrankung mit Splenomegalie im Vordergrund. Bei der klassischen Form sind Lymphknotenvergrößerungen häufig, Splenomegalie und Lymphozytose kommen ebenfalls vor. In ca. 80 - 90% liegt eine Knochenmarkinfiltration vor, mit leukämischer Ausschwemmung bei 20 - 30% der Fälle. Extranodale Manifestationen (z.B. Darmbefall) sind häufiger als bei anderen indolenten Lymphomen [3].

5 Diagnose

5.1 Diagnostik bei Erstdiagnose

Die Diagnostik beruht auf der histologischen Untersuchung des befallenen Lymphknotens. Im charakteristischen, zytologischen Bild stellt sich der Zellkern unregelmäßig und mit einer Einkerbung dar, das Chromatin ist dicht, das Zytoplasma schmal. Daneben gibt es ein ganzes Spektrum von Varianten, bei denen die Lymphomzellen eher lymphozytisch (wie bei der CLL), pleomorph oder blastär imponieren. Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>. Zur Abgrenzung von anderen Lymphomentitäten ist der immunhistochemische Nachweis einer Cyclin-D1-Überexpression oder einer t(11;14) in der Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH) obligat. Ki-67 sollte obligat bestimmt werden, die aktuelle WHO/ICC-Klassifikation fordert zudem eine p53-Immunhistochemie oder Mutationsanalyse [1, 2].

Da die Therapie des Mantelzell-Lymphoms vom Ausbreitungsstadium abhängt, ist eine ausführliche Diagnostik vor Therapiebeginn essentiell (Staging). Hierzu gehören (Erstuntersuchung):

- Anamnese, insbesondere von B-Symptomen
- Körperliche Untersuchung
- Blutbild, Differenzialblutbild
- LDH, β_2 -Mikroglobulin
- Immunglobuline quantitativ und Eiweiß-Elektrophorese i.S., Immunfixation bei V.a. auf ein monoklonales Immunglobulin

- Hepatitis-, HIV-Serologie
- Immunphänotypisierung peripheres Blut (nur bei leukämischem Verlauf)
- Knochenmarkzytologie, Knochenmarkhistologie, Immunphänotypisierung (KM)
- CT Hals/Thorax/Abdomen
- (alternativ: Sonographie zur Verlaufskontrolle)
- Fertilitätsberatung
- Endoskopische Diagnostik wird nur bei eindeutiger klinischer Symptomatik empfohlen

Die Durchführung einer 18F-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT) wird bei geplanter lokaler Strahlentherapie in frühen Stadien aufgrund der therapeutischen Konsequenzen empfohlen (CAVE: Ein PET-CT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung, die Kostenübernahme ist daher nicht gesichert).

Je nach geplanter Therapie sind Untersuchungen der Lungenfunktion (Hochdosis-Konsolidierung) und der Herzfunktion (CHOP, Ibrutinib) vor Therapiebeginn obligat.

5.3 Klassifikation

5.3.1 Stadien

Die Stadieneinteilung erfolgt in Stadium I bis IV nach der Ann-Arbor/Lugano-Klassifikation. Aufgrund des häufigen KM-Befalls liegt jedoch in den meisten Fällen ein generalisiertes Stadium vor.

I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder Vorliegen eines einzigen, lokalisierten extranodalen Herdes
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Die Stadien erhalten den Zusatz „A“ bei Fehlen, „B“ bei Vorliegen von

- nicht erklärbares Fieber $>38^{\circ}\text{C}$
- nicht erklärbares Nachtschweiß (mit Kleiderwechsel)
- nicht erklärbarer Gewichtsverlust ($>10\%$ des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)

5.4 Risikogruppen

Der etablierte klinische Risiko-Score (MIPI: MCL International Prognostic Index) schließt den Allgemeinzustand und das Patientenalter sowie LDH- und Leukozytenwerte ein [4]. Für die Berechnung steht auch eine Internet-basierte Version zur Verfügung (<https://german-lymphoma-alliance.de/Scores.html>) [5]. Zusätzlich besitzt der Proliferationsmarker Ki-67 ($>30\%$, in Kombination mit dem MIPI: MIPI-c) und das Vorliegen von TP53-Alterationen (Mutationen oder eine Überexpression in der Immunhistochemie) eine hohe prognostische Relevanz für einen ungünstigen Verlauf [5, 6, 7]. Die indolente Form des MCL kann anhand einzelner Parameter nicht identifiziert werden. Anamnestische Hinweise zum Krankheitsverlauf, eine niedrige Proliferation (Ki-67) und ein typisches Manifestationsmuster grenzen jedoch diese Variante ein. SOX11 kann unterstützend evaluiert werden. [1, 2, 8].

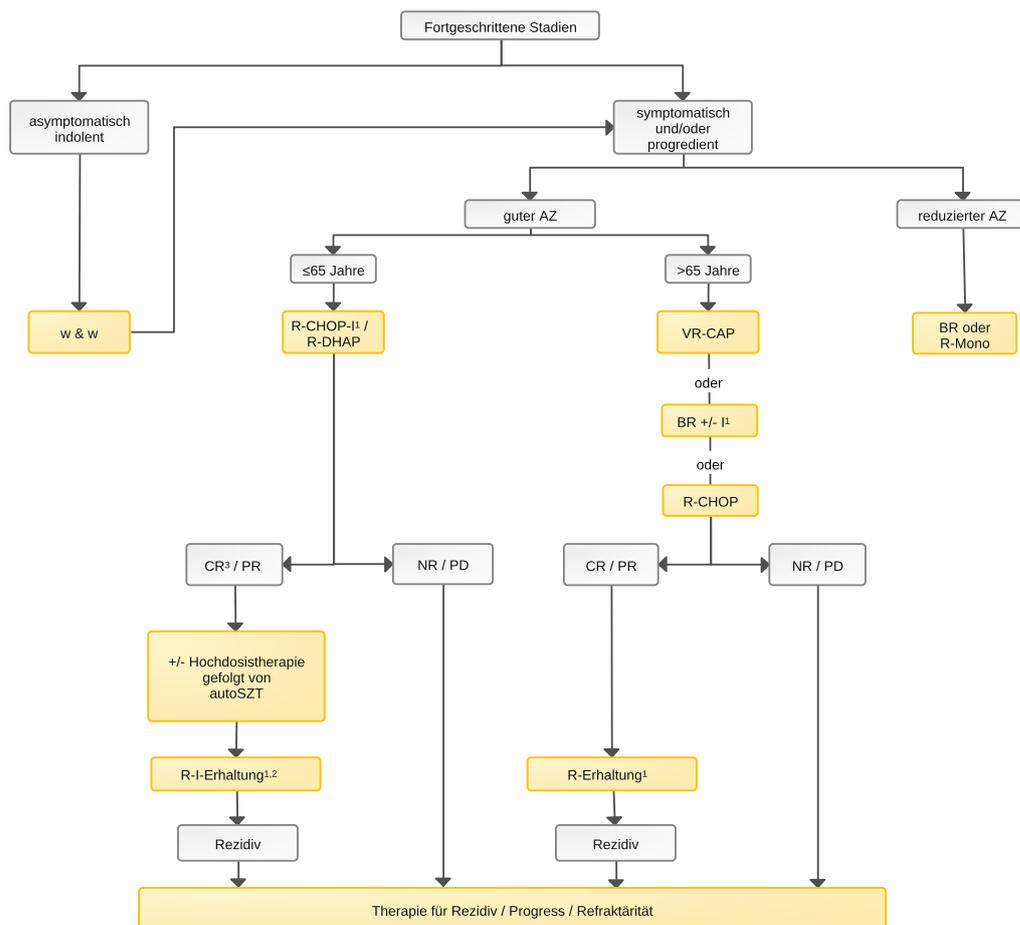
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphomen sollten, wenn immer möglich, im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Die Therapiealgorithmen sind in den [Abbildungen 1 und 2](#) dargestellt.

6.1.1 Erstlinientherapie

Abbildung 1: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie



Legende:

AZ - Allgemeinzustand; w&w - abwarten (watch & wait); R-CHOP - Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison; I-Ibrutinib, R-DHAP - Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin; VR-CAP - Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Bortezomib/Prednison; BR - Bendamustin/Rituximab; autoSZT - autologe Stammzelltransplantation; CR - komplette Remission; NR - keine Remission (Non Response); PR - partielle Remission;

¹I - Ibrutinib, R (Rituximab)-Erhaltung off label

²die Dauer der R-Erhaltung beträgt 3 Jahre, von Ibrutinib 2 Jahre

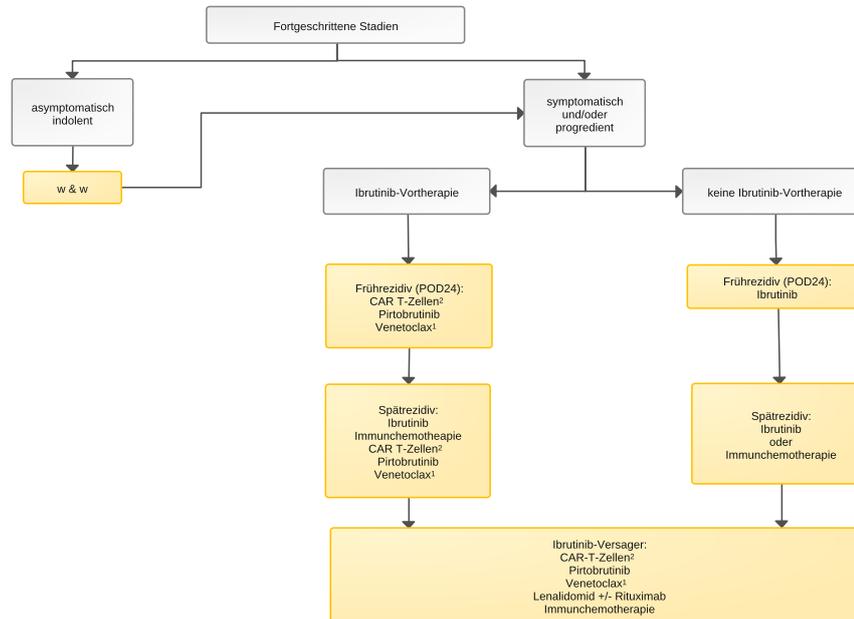
1. Für die Minderheit der Pat., die in einem limitierten Stadium I-II mit geringer Tumorlast diagnostiziert werden, können eine verkürzte Immunchemotherapie mit konsolidierender Strahlentherapie oder eine alleinige Bestrahlung diskutiert werden. Pat. im Stadium I-II mit hoher Tumorlast sollten wie Pat. in fortgeschrittenen Stadien behandelt werden.
2. Bei indolentem klinischen Verlauf mit niedriger Tumorlast, leukämischer Präsentation ohne nodalen Befall) oder biologischem Niedrigrisiko (Ki-67 <10%) kann zunächst eine engmaschige „watch & wait“ Strategie verfolgt werden und erst bei Progress eine Therapie eingeleitet werden [3].

3. Bei jüngeren Pat. (≤ 65 Jahre) führt eine Cytarabin-haltige Induktionstherapie (R-CHOP/R-DHAP) gefolgt von autologer Stammzelltransplantation zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zu R-CHOP, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (SZT) [9]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab über 3 Jahre nach autologer SZT verlängert das progressionsfreie (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) [10]. In einer randomisierten Studie führte die zusätzliche Gabe von Ibrutinib (off label) während der Induktion (mit R-CHOP) und für 2 Jahre in der Erhaltung zu einem signifikant verbesserten progressionsfreien und tendenziell auch Gesamtüberleben [11]. Ob eine autologe SZT zusätzlich zu Ibrutinib den Langzeitverlauf verbessert, ist zurzeit nicht gesichert, kann aber vorzugsweise bei hohem Risiko (Ki-67 $\geq 30\%$) diskutiert werden [12, 13].
4. Bei älteren Pat. sind mögliche Kombinationsregime VR-CAP, R-Bendamustin+/- Ibrutinib (off label) oder R-CHOP (siehe Anhang [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#)):
 - Die Gabe von Bortezomib anstelle von Vincristin (VR-CAP) führt zu einer Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens [14].
 - R-Bendamustin hat eine relativ gute Verträglichkeit (keine Alopezie). Es erzielt langanhaltende Remission in den eher indolenten Fällen. Die Hinzunahme einer Ibrutinib-Dauertherapie verbessert das PFS, aber nicht das OS [15].
 - Bei sehr fitten Pat. mit hohem Risikoprofil kann das R-BAC-500 Regime diskutiert werden [16].
5. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab führt nach R-CHOP oder BR zu einer signifikanten Verlängerung der Remissionsdauer und der Gesamtüberlebenszeit [17]. Der Vorteil einer R-Erhaltung nach R-Bendamustin ist in retrospektiven und prospektiven (nicht randomisierten) Analysen belegt [15, 18]. Üblicherweise wird eine Rituximab-Erhaltungstherapie für 2 Jahre durchgeführt (+/-Ibrutinib-Dauertherapie), nach einer autologen SZT für 3 Jahre (+ Ibrutinib für 2 Jahre).

Informationen zum Zulassungsstatus sind in [Mantelzell-Lymphom Zulassung](#) zusammengefasst.

6.1.2 Rezidiv / Progress / Refraktärität

Abbildung 2: Therapiealgorithmus Rezidiv, Progress oder Refraktärität



Legende:

w&w - abwarten (watch & wait); POD24 - Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren.

¹off label,

²eine allogene Transplantation sollte bei jüngeren Patienten in der Regel erst nach CAR-T-Zellen diskutiert werden.

1. Speziell bei Frührezidiven (POD 24) scheint Ibrutinib einer erneuten Chemotherapie überlegen zu sein [19, 20, 21]. Zu beachten ist die Therapiesequenz, wenn eine CAR-T-Zell-Therapie perspektivisch in Frage kommt.
2. Auch im Rezidiv ist die Immunchemotherapie, insbesondere bei initialer Remissionsdauer ≥ 24 Monate eine Behandlungsoption. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie.
3. Bei Rezidiven nach einem BTK-Inhibitor (BTKi) ist häufig ein aggressiver Verlauf zu beobachten. Die kürzlich zugelassene CAR-T-Zell-Therapie erzielt in diesem Patientengut lange anhaltende Remissionen [22]. Bei älteren Pat. kann (das für MCL nicht zugelassene) Venetoclax in bis zur Hälfte der Fälle eine Remission erzielen [23], allerdings ist die Ansprechdauer begrenzt. Pirtobrutinib erzielt z.T. langanhaltende Remissionen in ca. der Hälfte der BTKi-Versager [24]. In frühen Studien erzielt auch der bispezifische Antikörper Glofitamab in Kombination mit Obinutuzumab in der Mehrheit der BTKi-Versager Remissionen [25].
4. Bei Pat. mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung ist Lenalidomid ebenfalls einer Chemotherapie überlegen [26], allerdings sind die Ergebnisse einer BTK-Inhibitortherapie unterlegen, zudem sind die Ansprechraten nach einer BTKi-Therapie moderat. Die Kombination mit Rituximab führt zu höheren Ansprechraten bei vergleichbarer Verträglichkeit [27].
5. Der Proteasomeninhibitor Bortezomib erzielt in der Monotherapie ebenfalls nur kurze Remissionen, je nach Vortherapie kann das VR-CAP-Regime oder R-HAD-Bortezomib diskutiert werden [14, 28, 29].
6. Der mTOR-Inhibitor Temsirolimus erzielt bei Pat. mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nur eine kurze Remissionsdauer (Median 2,9 Monate) [30], siehe [Mantelzell-Lymphom - Zulassung](#); ggf. kann eine Kombination z.B. mit Bendamustin-Rituximab erwogen werden [31]. Allerdings liegen wenige Ergebnisse nach einer BTK-Therapie vor.

6.1.3 Konsolidierung / Erhaltung

1. Frühe Studien lassen einen Vorteil einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Rituximab-unvorbehandelten Pat. vermuten [32].
2. Wenn die autologe Transplantation bei fitten Pat. nicht bereits in der Primärtherapie eingesetzt worden ist, kann sie im ersten Rezidiv diskutiert werden.
3. Bei Hochrisikopat. (TP53-Alteration, Ki67>30%, blastoides MCL) ist unter einem BTK-Inhibitor nur eine kurzzeitige Remission zu erwarten, eine allogene Transplantation sollte bei jüngeren Pat. in der Regel erst nach CAR-T-Zellen diskutiert werden [3, 33].

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.3 Medikamentöse Therapie

Informationen über den Zulassungsstatus der für die Therapie des Mantelzell-Lymphoms geeigneten Medikamente sind in [Zulassungsstatus Mantelzell-Lymphom](#) für Deutschland, Österreich und die Schweiz aufgeführt.

6.2.3.1 Bendamustin

Bendamustin ist eine alkylierende Substanz und hat gleichzeitig Eigenschaften eines Purin-Antimetaboliten. In der Zulassungsstudie zum Vergleich von Bendamustin vs. CHOP, jeweils in Kombination mit Rituximab, waren 94 Pat. mit MZL eingeschlossen. Das mediane progressionsfreie Überleben war mit 35,1 vs. 22,1 Monaten signifikant gegenüber dem CHOP-Kontrollarm verlängert. In der BRIGHT-Studie waren 74 MZL-Pat. eingeschlossen. Die Remissionsrate war mit 94% im Bendamustin/ Rituximab-Arm ebenfalls hoch, Daten zur Überlebenszeit liegen noch nicht vor. Nebenwirkungen von Bendamustin im CTCAE Grad 3/4 betreffen die Blutbildung: Neutropenie (23%), Thrombozytopenie (12%), Anämie (2,5%). Sie erfordern Dosisanpassungen. Andere häufigere Nebenwirkungen sind Fieber, Übelkeit/Erbrechen und Hautexanthem. Die Applikation von Bendamustin erfolgt intravenös.

6.2.3.2 Bortezomib

Der Proteasomeninhibitor Bortezomib wurde zuerst für die Therapie von Pat. mit Multiplem Myelom zugelassen. Seine Wirksamkeit bei Pat. mit Mantelzell-Lymphom wurde in einer Reihe von Phase II-Studien in Kombination mit Zytostatika, Steroiden und Rituximab gezeigt. In einer Phase-III-Studie war Bortezomib anstelle von Vincristin als Teil eines R-CHOP-Regimes wirksamer als Vincristin in Bezug auf Remissionsrate, progressionsfreies und Gesamt-Überleben, siehe [Mantelzell-Lymphom Studienergebnisse](#) [12]. In dieser Studie wurde Bortezomib intravenös appliziert, die subkutane Gabe ist ebenfalls von der EMA zugelassen. Besondere Nebenwirkungen der Monotherapie sind Thrombozytopenie und periphere Neuropathie. Letztere tritt seltener nach subkutaner als nach intravenöser Applikation auf. Weitere Nebenwirkungen sind Reaktivierung des Varizella zoster-Virus (Aciclovir-Prophylaxe empfohlen) und pulmonologische Komplikationen wie Pneumonitis, interstitielle Pneumonie.

6.2.3.3 CAR-T-Zellen

Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die unter oder nach Therapie mit BTK-Inhibitoren eine Krankheitsprogression zeigen, haben eine ausgesprochen schlechte Prognose. Wie in einer multizentrischen Phase II-Studie (ZUMA II) gezeigt werden konnte, erzielte

eine gegen das Oberflächenantigen CD19 gerichtete Therapie mit CAR-T-Zellen (KTE-X19, Brexucabtagene autoleucl) bei diesen prognostisch ungünstigen Verläufen hohe Ansprechraten und anhaltende Remissionen. Die Therapie mit Brexucabtagene autoleucl wurde im Januar 2021 durch die EMA für das rezidierte oder refraktäre Mantelzell-Lymphom zugelassen. Die zum Teil ernsten und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen entsprachen dem, was auch bei anderen CAR-T-Zell Therapien beobachtet wurde [22]).

6.2.3.4 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid hat eine Wirkung als Monosubstanz bei indolenten Lymphomen, wird beim Mantelzell-Lymphom aber vor allem in Kombinationen mit Doxorubicin, Vincristin, Prednison und Rituximab (R-CHOP) eingesetzt. Hauptnebenwirkung von Cyclophosphamid ist die Hämatotoxizität. Bei höheren Dosierungen (>1.000 mg) kann eine hämorrhagische Zystitis auftreten, die durch die prophylaktische Gabe von Uromitexan vermeidbar ist. Cyclophosphamid wird in den gängigen Lymphom-Schemata intravenös appliziert.

6.2.3.5 Cytarabin

Cytarabin gehört zu den Nukleosid-Analoga. Es ist seit mehr als 40 Jahren Standard in der Induktionstherapie von Pat. mit akuter myeloischer Leukämie (AML). In einer Phase-III-Studie bei jüngeren Patienten mit Mantelzell-Lymphom war die Kombination R-DHAP x 3 (Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin) in Kombination mit R-CHOP x 3 einer reinen R-CHOP Therapie in Bezug auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben überlegen [9]. Nebenwirkungen von hochdosiertem Cytarabin sind vor allem Hämatotoxizität, Übelkeit/Erbrechen, Mukositis und Alopezie. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktionen steigt das Risiko für Neurotoxizität.

6.2.3.6 Dexamethason

Dexamethason ist ein hochwirksames Steroid. Beim Mantelzell-Lymphom wird es in der Induktionstherapie bei jüngeren Pat. beim R-DHAP-Regime eingesetzt (siehe Kapitel 6.2.3.5, Cytarabin). Nebenwirkungen entsprechen denen anderer Steroide (siehe Kapitel 6.2.3.10, Prednison/Prednisolon).

6.2.3.7 Doxorubicin

Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazykline. Es wird beim Mantelzell-Lymphom vor allem in Kombination mit Doxorubicin, Vincristin, Prednison (CHOP) und Rituximab (R-CHOP) eingesetzt. In der bisher größten Studie zur Therapie des Mantelzell-Lymphoms führte die Therapie mit R-CHOP zu Remissionsraten von 86%, einem mittleren progressionsfreien Überleben von 28 Monaten und zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit gegenüber einer Kombination von Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab [17]. In zwei kleineren randomisierten Studien wurde gezeigt, dass die Kombination Bendamustin/Rituximab dem R-CHOP mindestens gleichwertig ist in Bezug auf Remissionsraten und progressionsfreies Überleben ist. Hauptnebenwirkungen von Doxorubicin sind Übelkeit/Erbrechen, Alopezie und die Hämatotoxizität. Kritische Langzeitnebenwirkung ist eine Kardiomyopathie, speziell oberhalb einer kumulativen Dosis von 550 mg/m². Nebenwirkungen von CHOP im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Pat. auftreten, sind Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Alopezie und Infektionen. Doxorubicin muss strikt intravenös appliziert werden. Paravasate erfordern sofortige Gegenmaßnahmen.

6.2.3.8 Ibrutinib

Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B-Lymphozyten. Ibrutinib führte in einer multizentrischen, randomisierten Studie gegenüber Temsirolimus zu einer Steigerung der Remissionsraten auf 72%, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,43; Median 8,4 Monate), zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten krankheitsassoziierter Symptome und zur Senkung der Nebenwirkungen. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens war statistisch nicht signifikant, möglicherweise auch beeinflusst durch Switching vom Kontroll- in den Ibrutinib-Arm [15]. Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie in der Studie MCL3001 vom Schweregrad CTCAE 3/4 waren Neutropenie (13%), Thrombozytopenie (9%), Anämie (8%), Fatigue (4%), Diarrhoe (3%) und Fieber (1%). Schwere Nebenwirkungen trugen signifikant seltener als im Temsirolimus-Arm auf. Ibrutinib wird oral appliziert.

6.2.3.9 Lenalidomid

Lenalidomid ist eine immunmodulatorisch wirksame Substanz. Bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom führte es in einer multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie gegenüber einer Therapie nach Wahl des Arztes zur Erhöhung der Remissionsrate von 11 auf 40% und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,61; Median 3,5 Monate) [26]. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenie, Anämie, Fatigue, Thrombozytopenie, Diarrhoe und Obstipation. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei $\geq 5\%$ der Pat. auftraten, waren Neutropenie (44%), Thrombozytopenie (18%), Anämie (8%) und febrile Neutropenie (6%). Lenalidomid wird oral appliziert.

6.2.3.10 Prednison / Prednisolon

Prednison oder Prednisolon sind häufig eingesetzte Glukokortikoide. Sie sind fester Bestandteil des CHOP-Regimes und seiner Modifikationen. Kurzfristige Nebenwirkungen der Glukokortikoide sind Flush, innere Unruhe und Störungen des Glukose-Stoffwechsels. Mittel- und längerfristige Nebenwirkungen entsprechen den Symptomen des Cushing-Syndroms u. a. Osteoporose und Veränderung des Körperbildes. Kritische Nebenwirkungen insbesondere bei CLL-Pat. sind Infektionen, vor allem auch viraler und fungaler Genese, aufgrund Verstärkung der Immunsuppression. Glukokortikoide können oral und intravenös appliziert werden.

6.2.3.11 Rituximab

Rituximab ist ein chimärer Anti-CD20 Antikörper. Die Kombination mit Chemotherapie-Regimen wie CHOP führt zu einer Steigerung der Remissionsraten und zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit im Vergleich zur Chemotherapie allein, siehe [Mantelzell-Lymphom Studienergebnisse](#). Nach erfolgreicher Induktionstherapie mit R-CHOP verlängert eine Rituximab-Erhaltungstherapie die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit [17]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Rituximab sind unmittelbar infusionsbedingt mit Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl. Ein Zytokin-Release-Syndrom kann (speziell bei ausgeprägter leukämischer Ausschwemmung) zu schwerer Hypotonie mit hohen Temperaturen, Hypoxie und Intensivpflichtigkeit führen. Rituximab kann intravenös und subkutan appliziert werden.

6.2.3.12 Temsirolimus

Temsirolimus ist ein mTOR Kinase - Inhibitor. Zuerst wurde es für die Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen. Die Wirksamkeit beim Mantelzell-Lymphom wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie bei Pat. mit Rezidiv/Refraktarität im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes/Zentrums belegt [31]. Temsirolimus führte zu einer Remissionsrate von 22% und zu einer statistisch signifikanten Verbesserung von progressionsfreiem Überleben, siehe [Mantelzell-Lymphom Studienergebnisse](#). Bei über 5% der Pat. in der Phase-III-Studie aufgetretene schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) bei Mantelzell-Lymphom waren Thrombozytopenie (59%), (Anämie (20%), Neutropenie (15%), Asthenie (11%), Infektionen (9%), Diarrhoe (7%), Exanthem (7%), Dyspnoe (7%) und Mukositis (6%). Seltener, aber belastende Nebenwirkung von mTOR Kinase-Inhibitoren ist eine Pneumonitis. Temsirolimus wird intravenös appliziert.

6.2.3.13 Venetoclax

Venetoclax ist ein Arzneimittel der Wirkstoffklasse der B-Cell-Lymphoma-2-Protein (Bcl-2)-Hemmer. Durch Blockade des antiapoptotisch wirksamen Bcl-2 induziert es den programmierten Zelltod. Mittels einer Monotherapie mit Venetoclax konnte in einer Phase I Studie in der Subgruppe von Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom ein vielversprechendes Gesamtansprechen bei 75% der Pat. mit einer CR-Rate von 21% erzielt werden [23]. Darüber hinaus wurden kürzlich Ergebnisse einer Phase II Studie publiziert, die hohe Effektivitätsraten für die Kombinationstherapie von Ibrutinib mit Venetoclax zeigten. Häufigste Nebenwirkungen von Venetoclax sind Neutropenie, Diarrhoe, Übelkeit, Anämie, Infekte der oberen Luftwege, Fatigue und eine Erhöhung von Phosphat im Blut. Als schwere Nebenwirkungen können febrile Neutropenie, Pneumonie und ein initiales Tumorlyse-Syndrom auftreten. Venetoclax wird oral appliziert.

6.2.3.14 Vincristin

Vincristin gehört zu den Vinca-Alkaloiden. Beim Mantelzell-Lymphom ist es Bestandteil von Kombinationsregimen wie R-CHOP. Spezifische Nebenwirkung ist neben der Hämatotoxizität vor allem eine Polyneuropathie, beginnend als sensorische Missempfindungen der Akren. Vincristin wird intravenös appliziert. Paravasate erfordern sofortige Gegenmaßnahmen.

7 Rehabilitation

Nach einer Dosis-intensivierten Therapie (autologe oder allogene Transplantation) sollten mit den Pat. spezielle Rehabilitationsmaßnahmen diskutiert werden.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

1. Unter und unmittelbar nach Therapie (Therapiekontrolle, Erkennung von Komplikationen und Nebenwirkungen)

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Zellzählung, Differenzialblutbild, LDH
- ggf. weitere Labordiagnostik zur Therapieüberwachung und Komplikationskontrolle

2. Therapiebewertung (Zytoreduktion, Nebenwirkungen) nach der Hälfte der Therapiezyklen und nach Abschluss einer zytostatischen Therapie sowie bei Verdacht auf Progression oder Komplikation:

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Bildgebende Diagnostik (CT, Sonographie)
- Ausschluss von Therapiekomplikationen (Labor; ggf. Echokardiographie, Lungenfunktion)

3. Verlaufskontrollen nach Abschluss der Therapie in 3-monatigen, ab dem dritten Jahr in 6-bis12-monatigen Abständen als Nachsorge (Remissionsüberwachung, Erkennung von Langzeittoxizität):

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Zellzählung, Differenzialblutbild
- LDH
- Bildgebende Diagnostik (Sonographie; Schnittbildverfahren) bei unklarer Situation und therapeutischer Konsequenz
- weiterführende Diagnostik in Abhängigkeit von den initial und im Verlauf erhobenen Befunden

4. Bestimmung der ‚minimalen Resterkrankung‘ (MRD) nur innerhalb von Studien.

9 Literatur

1. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*140:1229-1253, 2022. [DOI:10.1182/blood.2022015851](https://doi.org/10.1182/blood.2022015851)
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1720-1748, 2022. [DOI:10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
3. Dreyling M, Campo E, Hermine O et al.: ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28 Suppl 4:iv62-iv71, 2017. [DOI:10.1093/annonc/mdx223](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx223)
4. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al.: A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 111:558-565, 2008. [DOI:10.1182/blood-2007-06-095331](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095331)
5. <https://german-lymphoma-alliance.de/Scores.html>
6. Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A, et al.: Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. *Blood* 131:417-420, 2018. [DOI:10.1182/blood-2017-07-797019](https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-797019)

7. Hoster E, Rosenwald A, Berger F et al.: Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 34:1386-1389, 2016. [DOI:10.1200/JCO.2015.63.8387](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.8387)
8. Martin P, Chadburn A, Christos P et al.: Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 27:1209-1213, 2009. [DOI:10.1200/JCO.2008.19.6121](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6121)
9. Hermine O, Jiang L, Walewski J, et al.: High-Dose Cytarabine and Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-Up of the Randomized Mantle Cell Lymphoma Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 41: 479-484, 2023. [DOI:10.1200/JCO.22.01780](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01780)
10. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al.: Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 377:1250-1260, 2017. [DOI:10.1056/NEJMoa1701769](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701769)
11. Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, et al.: Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network, 64th ASH Annual Meeting, Abstract #1
12. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al.: Early consolidation with myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression - free survival in mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 105:2677-2684, 2005. [DOI:10.1182/blood-2004-10-3883](https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-3883)
13. Zoellner, Unterhalt M, Stilgenbauer S, et al.: Autologous Stem Cell Transplantation in First Remission Significantly Prolongs Progression-Free and Overall Survival in Mantle Cell Lymphoma: 15-ICML 2019 Lugano, Juni 2019, Abstract #013
14. Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al.: Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study.. *Lancet Oncol* 19:1449-1458, 2018;. [DOI:10.1016/S1470-2045\(18\)30685-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30685-5)
15. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Jun 30;386(26):2482-2494. [DOI:10.1056/NEJMoa2201817](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201817)
16. Visco C, Chiappella A, Nassi L et al.: Rituximab, bendamustine, and low dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 4: e15-e23, 2017. [DOI:10.1016/S2352-3026\(16\)30185-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30185-5)
17. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al.: Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol* 38:248-256, [DOI:10.1200/JCO.19.01294](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01294)
18. Salles G, Wang M, Kumar A et al.: Role of maintenance rituximab (MR) after first-line bendamustine + rituximab or R-CHOP in patients with mantle cell lymphoma from a large US real-world cohort. EHA 2022: EP 785
19. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al.: Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 387:770-778, 2016. [DOI:10.1016/S0140-6736\(15\)00667-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00667-4)
20. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-1342. [DOI:10.1056/NEJMoa1914347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347)

21. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, et al.: Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia* 35:787-795, 2021. [DOI:10.1038/s41375-020-01013-3](https://doi.org/10.1038/s41375-020-01013-3)
22. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1331-1342. [DOI:10.1056/NEJMoa1914347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347)
23. Davids MS, Roberts AW, Kenkre VP, et al.: Long-term Follow-up of Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Venetoclax in a Phase I, First-in-Human Study. *Clin Cancer Res* 27:4690-4695, 2021. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-4842](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4842)
24. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al.: Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* 397:892-901, 2021. [DOI:10.1016/S0140-6736\(21\)00224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00224-5)
25. Phillips TJ, Dickinson M, Morschhauser F, et al.: Glofitamab Monotherapy Induces High Complete Response Rates in Patients with Heavily Pretreated relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ASH 2022, Abstract 74.
26. Trneny M, Lamy T, Walewski J et al.: Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 17:319-331, 2016. [DOI:10.1016/S1470-2045\(15\)00559-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00559-8)
27. Ruan J, Martin P, Shah B et al.: Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 373: 1835-1844, 2015. [DOI:10.1056/NEJMoa1505237](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505237)
28. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al.: Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 Pinnacle study. *Ann Oncol* 20:520-525, 2009. [DOI:10.1093/annonc/mdn656](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn656)
29. Dreyling M, Hoster E, Bouabdallah K, et al.: R-High Dose Cytarabine/Dexamethasone (R-HAD) Plus Bortezomib Is Superior to R-HAD Only in Relapsed Mantle Cell Lymphoma: A Randomized Phase 3 Trial of the European MCL Network, ASH Meeting 2021. Abstract #383
30. Hess G, Romaguera J, Verhoef G, et al.: Phase 3 study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with Temsirolimus compared with investigator's choice therapy. *J Clin Oncol* 27:3822-3829. 2009. [DOI:10.1200/JCO.2008.20.7977](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7977)
31. Hess G, Wagner K, Keller U, et al.: Final Results of a Phase I/II Trial of the Combination Bendamustine and Rituximab With Temsirolimus (BeRT) in Relapsed Mantle Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma. *Hemasphere* 4:e398, 2020. [DOI:10.1097/HS9.0000000000000398](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000398)
32. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al.: Maintenance therapy with Rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 108:4003-4008, 2006. [DOI:10.1182/blood-2006-04-016725](https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-016725)
33. Munshi PN, Hamadani M, Kumar A, et al.: ASTCT, CIBMTR, and EBMT clinical practice recommendations for transplant and cellular therapies in mantle cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 27:720-728, 2021. [DOI:10.1016/j.jtct.2021.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.03.001)

11 Therapieprotokolle

- [Mantelzell-Lymphom - Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#)

12 Studienergebnisse

- [Mantelzell-Lymphom - Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)

13 Zulassungsstatus

- [Mantelzell-Lymphom - Zulassungsstatus der Medikamente](#)

14 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome

<http://www.lymphome.de/>

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.

<http://www.leukaemie-hilfe.de/>

German Lymphoma Alliance

<https://www.german-lymphoma-alliance.de/>

Europäisches Mantelzell-Lymphom-Netzwerk

<http://www.european-mcl.net/>

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Christian Buske

Universitätsklinikum Ulm
Innere Medizin III
Inst. f. Experimentelle Tumorforschung
Albert-Einstein-Allee 11
89081 Ulm
christian.buske@uni-ulm.de

Dr. med. Anne Cairoli

Service d'hématologie et Laboratoire Central d'Hématologie
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV
Rue du Bugnon 46
CH-1011 LAUSANNE
anne.cairoli@chuv.ch

Prof. Dr. med. Martin Dreyling

Klinikum der Universität München
Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

Univ.-Prof. Dr. med. Georg Heß

Universitätsmedizin Mainz
III. Medizinische Klinik
Universitäres Centrum f. Tumorerkrankungen (UCT)
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
georg.hess@unimedizin-mainz.de

Prof. Dr. Eva Hoster

Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE)
Ludwig-Maximilians-Universität München
Marchioninstr. 15
81377 München
ehoster@ibe.med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Ulrich J. M. Mey

Kantonsspital Graubünden
Medizinische Onkologie und Hämatologie
Loestr. 170
CH-7000 Chur
ulrich.mey@ksgr.ch

Melanie Nowak

(für die Patientensicht)
mnowack@uni-bremen.de

Prof. Dr. Christiane Pott

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Medizinische Klinik II
Hämatologie / Onkologie
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 50
24105 Kiel
c.pott@med2.uni-kiel.de

Ao. Univ. Prof. Dr. Markus Raderer

Med. Universität in Wien
Universitätsklinik f. Innere Medizin I
Klinische Abt. für Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
markus.raderer@meduniwien.ac.at

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Buske, Christian	Universitätsklinikum Ulm	Ja Gilead Sciences, Janssen, Roche, Pfizer, BeiGene, Celltrion, AbbVie, Incyte, Regeneron, MorphoSys, Novartis, Sobi	Nein	Nein	Ja Roche/ Genentech, Janssen, BeiGene, Novartis, Pfizer, Incyte, AbbVie, Gilead Sciences, Celltrion, MorphoSys, Regeneron, Sobi	Ja Roche/ Genentech, Janssen, Celltrion, MSD, Pfizer, Amgen, AbbVie	Nein	Nein
Cairolì, Anne	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Dreyling, Martin	Freistaat Bayern, LMU Klinikum, Marchioninistrasse 15 81377 München	Ja scientific advisory board: Abbvie, AstraZeneca, Beigene, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Lilly/ Loxo, Novartis, Roche	Nein	Nein	Ja Vortragshonorare: AstraZeneca, Beigene, Gilead/Kite, Janssen, Lilly, Novartis, Roche	Ja institutionell: Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche	Ja Reisekosten (Kongress): Janssen, Celgene, Roche	Nein
Heß, Georg	Universitätsmedizin Mainz	Ja Abbvie, AstraZeneca, Beigene, Gilead/Kite, Janssen, Lilly, Roche	Ja vermutlich in Streufonds, keine spezifischen Fonds mit Fokus Pharmazie.	Nein	Ja Abbvie, AstraZeneca, Beigene, Gilead/Kite, Janssen, Lilly, Roche	Ja Abbvie, Gilead/Kite, Janssen	Nein	Nein
Hoster, Eva	Ludwig-Maximilians-Universität München	Nein	Nein	Nein	Ja Honorar für Podcast MedScape InDiscussion zum Thema Mantelzell-Lymphom für WebMD LLC	Nein	Nein	Nein
Mey, Ulrich J. M.	Kantonsspital Graubünden Loestrasse 170 7000 Chur Schweiz	Ja Advisory Board Tätigkeit für Janssen-Cilag, AbbVie, Roche, Celgene/BMS, Lilly, Amgen	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Reisekostenunterstützung (Kongress) durch Janssen-Cilag, Abbvie, Roche, Celgene/BMS, AstraZeneca, Amgen	Nein
Nowak, Melanie	LHM München Sozialreferat	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Pott, Christiane	Christian-Albrecht-Universität Kiel	Ja Firma Roche, Lilly, Kite/Gilead, Abbvie, Novartis	Nein	Nein	Ja Firma Janssen, Lilly, Kite/Gilead, Abbvie, Novartis	Ja Fa. Roche	Nein	Nein
Raderer, Markus	Medizinische Universität Wien	Nein	Nein	Nein	Ja Beigene, Celgene, Eli Lilly, Ipsen, Novartis, Gilead Galapagos, Roche	Nein	Nein	Nein

Legende:

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

² - 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

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - 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

⁶ - 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

⁷ - 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

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