

# Hodgkin Lymphom

## Medizinische Leitlinie

Tumorzentrum Oberösterreich

Leitlinie erstellt von:	Michaela Binder (OKL); Stefanie Kreissl (OKL); Alexander Andorfer (RI)
Leitlinie geprüft von:	Michael Girschikofsky (OKL), Jörn Decker (RO), Natalia Rotter (OKL); Gregor Aschauer (OKL), Beatrix Murauer (SK), Lukas Scagnetti (KWG), Ansgar Weltermann (TZ)
Fachliche Freigabe:	Michaela Binder, Stefanie Kreissl Revision v. 13.08.2024

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

## Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines.....	3
2	Diagnostik und Scoring.....	3
2.1	Klassifikation.....	3
2.2	Diagnostisches Prozedere .....	3
2.3	Staging und Risikostratifizierung.....	4
2.4	Weitere Voruntersuchungen.....	4
2.5	Fertilitätsprotektive Maßnahmen.....	5
2.6	Staging nach Cotswold-modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation.....	7
2.6.1	Lymphknotenregionen .....	8
2.6.2	Lymphknotenareale .....	8
2.7	Risikogruppen.....	9
3	Behandlungsplan.....	9
3.1.	Therapiealgorithmus des klassischen Hodgkin Lymphoms.....	9
3.1.1	Therapiealgorithmus des klassischen Hodgkin Lymphoms Alter < 60 Jahre.....	9
3.1.2.	Therapiealgorithmus des klassischen Hodgkin Lymphoms Alter > 60 Jahre und polychemotherapiefähig .....	11
3.2	Diagnostik und Therapie des Nodulären Lymphozytenprädominanten HL (NLPHL).....	12
3.3	Behandlung für rezidierte/refraktäre Hodgkin Lymphome.....	13
3.3.1	Diagnostik im Rezidiv.....	13
3.3.2	Behandlung für das primär refraktäre HL oder HL im 1. Rezidiv.....	13
3.3.3	Behandlungsmöglichkeiten beim r/r HL (ab 2. Therapielinie) .....	15
3.4	Responsebeurteilung .....	15
3.4.1	PET 5 – Point Scale (Deauville Criteria) .....	16
3.4.2	Responsekriterien .....	16
3.4.3	Assessment of treatment response .....	17
4	Besondere klinische Situationen .....	18
4.1	Supportivtherapie .....	18
4.2	Therapieaufschub und Dosisreduktion bei BEACOPP bzw ABVD.....	19
4.2.1	Dosisstufen BEACOPPesc.....	19
4.2.2	Beispiele für Dosisreduktionsstrategien bei BEACOPPesc.....	20
4.2.3.	Dosisstufen bei BrECADD .....	20
4.2.4.	Therapieaufschub und GCSF Einsatz unter ABVD .....	21
4.3	Spätfolgen .....	21
4.4	Therapie von Subgruppen .....	22
4.4.1	Therapie des HL bei schwangeren Patientinnen.....	22
4.4.2	HIV-assoziiertes Hodgkin Lymphom (HIV-HL) .....	22
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	23
6	Dokumentation und Qualitätsparameter .....	25
7	Literatur/Quellenangaben.....	25
	Anhang: Therapieprotokolle .....	28
	Anhang: Laufende Studien .....	31
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional).....	31

## 1 Allgemeines

Grundlagen der Leitlinie sind die aktuellen Empfehlungen von Onkopedia, GHSG, NCCN, EORTC, S3 und ESMO.

## 2 Diagnostik und Scoring

### 2.1 Klassifikation

#### WHO/REAL- Klassifikation (Edition 5)<sup>1</sup>

- **Klassisches HL (cHL): 95%** (CD30+, CD15+, EBV-/+, CD20-/+, J-Kette-)
  - **noduläre-sklerosierender Typ (NS)**
  - **Mischtyp (MC)**
  - **lymphozytenreicher Typ (LR)**
  - **lymphozytenarmer Typ (LD)**
  - **mediastinales Grauzonen- Lymphom (MGZL)**
- **Noduläres Lymphozytenprädominantes HL (NLPHL): 5%**  
(konstante Expression von CD20 und CD79a, J-Kette bei Abwesenheit von CD30, CD15 und EBV)


### 2.2 Diagnostisches Prozedere

**Histologie:** repräsentatives Material gewonnen mittels chir. Resektion oder Lymphknotenbiopsie, Zytologie nicht ausreichend; bei initialem Befund „reaktive Veränderung“ und klinischer Progredienz erneute Biopsie anstreben!

Zur Überprüfung der primären histologischen Diagnose sollte eine Beurteilung durch einen Pathologen mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet der Lymphom-Diagnostik (Referenzpathologen) angestrebt werden.

#### gemäß Onkopedia:

- PET-positive Herde sollten ggf. biopsiert werden, falls sich daraus eine Änderung des Stadiums und somit eine Therapiekonsequenz ergeben würden.
- Die Durchführung einer Leberbiopsie ist nur bei Verdacht auf einen diffusen Leberbefall (z. B. unklare 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), ist ein Befall zu unterstellen.

 Nach histologischer Diagnosesicherung sollen die Ausbreitungsdiagnostik und die Organfunktionsdiagnostik sowie eventuelle fertilitätserhaltende Maßnahmen spätestens **innerhalb von 4 Wochen** abgeschlossen sein. Insgesamt sollte jedoch angestrebt werden, dass die Diagnostik **nach 2 Wochen** abgeschlossen ist. (S3 LL Vs 3.2; 3.6)

<sup>1</sup> [The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms; Alaggio et al., Leukemia. 2022 Jul;36\(7\):1720-1748.](#)

### 2.3 Staging und Risikostratifizierung

Untersuchungen zum initialen Staging	Anmerkungen
Anamnese	B- Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber</li> <li>• Nachtschweiß (mit Wechsel der Wäsche)</li> <li>• ungewollter Gewichtsverlust (&gt;10% des KG in 6 Monaten)</li> </ul>
Status	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tastbare Lymphknoten</li> <li>• Hepatosplenomegalie</li> </ul>
Labor	BB, Diff. (Ausstrich), BSG, LDH, Gluk., AP, GOT, GPT, yGT, Albumin, NFP, Hsr., TSH, Serologie bzgl. bakterieller und viraler Differentialdiagnosen (Tbc, Toxo., HSV, CMV, EBV, HBV, HCV, HIV)
Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PET-CT (Beurteilung mittels Deauville-Score) <b>MIT Kontrastmittel (=diagnostisches CT)</b> Hals/Thorax/Abdomen</li> <li>• CAVE: wenn nicht gleichzeitig in einem Untersuchungsvorgang möglich, dann zweizeitig PET/CT UND diagnostisches KM-CT mit möglichst kurzem zeitlichen Abstand (innerhalb einer Woche)</li> <li>• Röntgen Thorax (zur Evaluierung der Risikofaktoren)</li> <li>• Ergänzende Bildgebung (Sonographie, MRT) je nach Befall</li> </ul>
Knochenmarksbiopsie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytologie und Histologie - bei PET/CT Negativität verzichtbar! *</li> </ul>

\* Durch eine PET/CT im initialen Staging lassen sich Knochenmarksbefälle gut und sicher detektieren. Sie erscheinen meist als fokale FDG-positive Anreicherung ohne eindeutig abzugrenzendes CT morphologisches Korrelat (El-Galaly, d'Amore, et al. 2012; Weiler-Sagie et al. 2014; Chen-Liang et al. 2015)

Bei Durchführung eines PET-CTs soll bei unauffälligem Befund hinsichtlich des Skelettsystems und des Knochenmarks auf die Knochenmarkspunktion verzichtet werden. Der negativ-prädiktive Wert der PET liegt bei 99% (Adams et al. 2014a).<sup>2</sup>

### 2.4 Weitere Voruntersuchungen

Voruntersuchungen / Empfehlungen zur Toxizität	Anmerkungen
Echokardiographie, EKG	
Lungenfunktion	mit DLCO; strenge Nikotinkarenz während Chemotherapie und Bestrahlung <sup>3</sup>
Schilddrüsendiagnostik	TSH, T3, T4
Vitamin D-Status	Vitamin D Substitution empfohlen bei Vitamin D Mangel
Gonadenfunktion	Frauen: Dokumentation des Zyklusanamnese, LH, FSH, Estradiol, AMH Männer: LH, FSH, Testosteron, Inhibin B, ggfs. Spermogramm
HNO	bei Lymphadenopathie in der Halsregion
Impfungen	bei Milzbestrahlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIF</li> <li>• Pneumokokken (sequenzielle Impfung mit Prevenar-13® und Pneumovax®)</li> <li>• Meningokokken</li> </ul>
Covid 19	COVID-19 Schutzimpfung: <a href="#">Impfempfehlung — Onkopedia</a>

<sup>2</sup> Lt S3 LL Vers 3.2; Cheson BD et al. 2014; Purz S, et al. 2011; Richardson SE et al. 2011; Bednaruk-Mlynski E et al. 2015; Hutchings M et al. 2006; Voltin CA et al. 2018.

<sup>3</sup> S3 LL Vers. 3.2, Verhaltensempfehlungen Kapitel 10.13 -> Bis zu 20-fach erhöhtes Risikos für sekundäre solide Tumore, insbesondere Bronchialkarzinome; Travis et al. 2002.

## 2.5 Fertilitätsprotektive Maßnahmen

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sollte **unabhängig vom Stadium und Geschlecht** eine Aufklärung über die Risiken der therapieinduzierten Infertilität/Prämenopause sowie die Möglichkeiten einer Fertilitätsprotektion stattfinden.

Eine Vorstellung in einem Fertilitätszentrum/Kinderwunschzentrum sowie die Einleitung fertilitätsprotektiver Maßnahmen sollten möglichst frühzeitig erfolgen, um den Beginn der Therapie nicht unnötig zu verzögern.<sup>4</sup>

In einer retrospektiven Analyse von 1323 HL Patientinnen und Patienten aller Stadien (HD13-HD15) wurde für 90% der Patientinnen in frühen Stadien eine Erholung des Menstruationszyklus innerhalb eines Jahres nach Therapieende beobachtet. Unter einer intensiveren Therapie in fortgeschrittenen Stadien zeigte sich jedoch eine deutlich schlechtere Erholung des Menstruationszyklus in Abhängigkeit vom Alter (82% <30 vs. 45% >30 Jahre) sowie ein hoher Anteil an Patientinnen mit schweren prämenopausalen Symptomen.<sup>5</sup>

Folgende medikamentöse und reproduktionsmedizinische Verfahren sollten erwogen werden<sup>6</sup>:

1. Medikamentöse Maßnahmen:
  - Gonadotropin releasing hormone (GnRH)- Analoga **zusammen mit hormonellen kombinierten Kontrazeptiva**
2. Reproduktionsmedizinische Verfahren
  - Kryokonservierung von befruchteten/unbefruchteten Eizellen/Spermien
  - Einfrieren von Ovar-Gewebe

GnRH Analoga: Die Empfehlungen zum Einsatz von GnRH Analoga zur Ovarialprotektion unter Chemotherapie bei Hodgkin Patientinnen beziehen sich lediglich auf retrospektive Daten. GnRH Analoga können jedoch das Risiko für eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz und eine langfristige Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe senken (Goserelin (Zoladex®) 3.6 mg subkutan alle 4 Wochen).

Wichtig: Start mind. **1 Woche vor dem 1. Zyklus Chemotherapie** (NICHT zeitgleich wegen Flare-Up) bis 2 Wochen vor oder nach Ende des letzten Zyklus Chemotherapie.

**Kryokonservierung von Ovarialgewebe:** Die Kryokonservierung von laparoskopisch entnommenem Ovarialgewebe ist ein neuer, experimenteller Ansatz. Aufgrund der mit dem Alter abnehmenden Follikeldichte im Ovar wird diese fertilitätsprotektive Technik nur bei Frauen bis zu einem Alter von 35 Jahren empfohlen. Die Maßnahme ist partnerunabhängig und würde bei einem späteren erfolgreichen Angehen des Transplantates auch die endokrinologische Situation der Patientin verbessern. Der Zeitbedarf beträgt ca. 2 Tage.

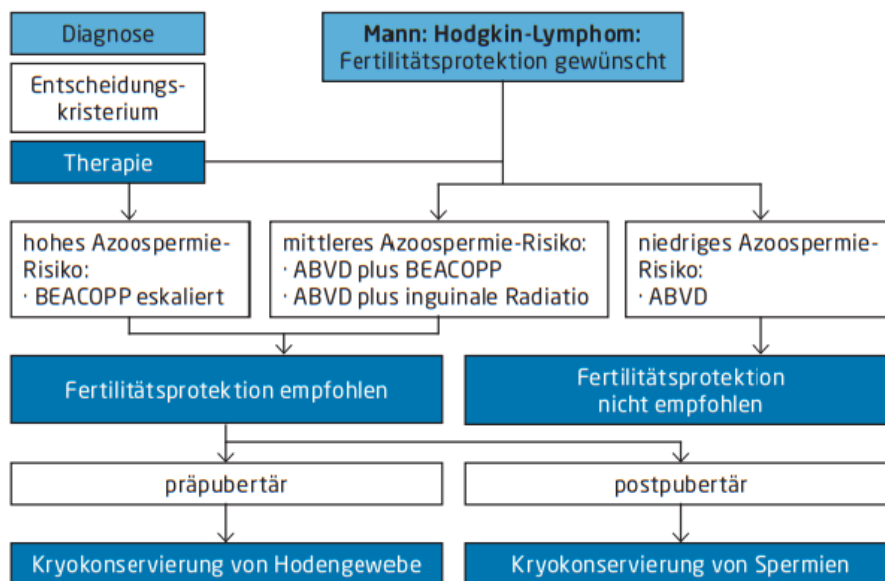
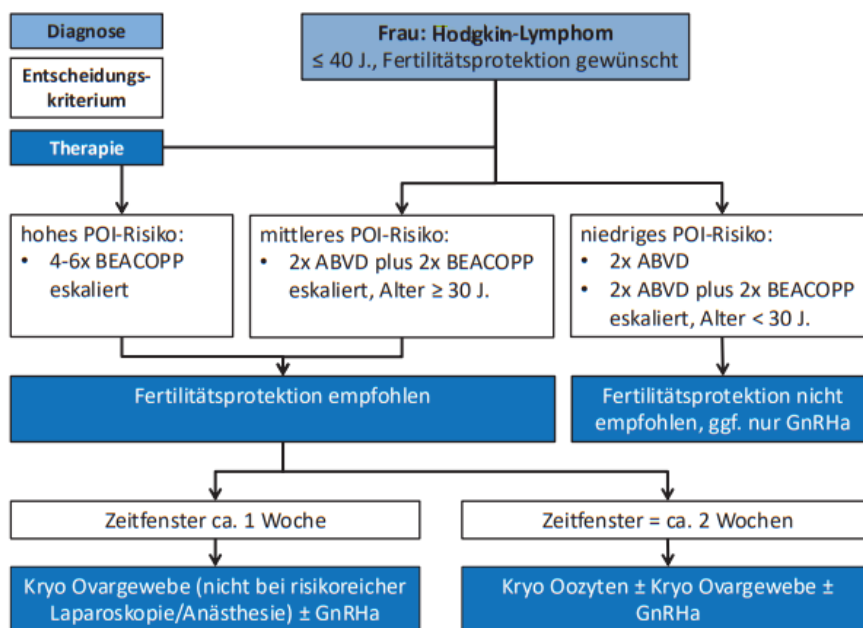
Kontakt: Kepler Universitätsklinikum, Kinderwunsch Zentrum Tel.: 0043 (0)5 7680 84 – 24630.

---

<sup>4</sup> Für detaillierte Informationen wird an dieser Stelle unter anderem auf die Empfehlungen von FertiPROTEKT („Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen“, Balcerak et al. 2016) sowie auf die S3-Leitlinie verwiesen.

<sup>5</sup> Behringer et al. 2013.

<sup>6</sup> S3 LL Vers. 3.2. Verhaltensempfehlungen Kap. 10.6.



### Verhütungsempfehlungen unter laufender Therapie

Unter laufender Therapie soll eine doppelte Verhütung durchgeführt werden.

➔ z.B. orales Verhütungsmittel durch die Frau und Kondomnutzung durch den Mann

## 2.6 Staging nach Cotswold-modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation

<b>Stadium I</b>	Befall einer Lymphknotenregion <b>oder</b> Ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems
<b>Stadium II</b>	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells <b>oder</b> lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
<b>Stadium III</b>	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
<b>Stadium IV</b>	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischen Gewebe
<b>Zusatz A</b>	Es liegen keine B-Symptome vor
<b>Zusatz B</b>	Es liegen B Symptome (Fieber > 38°C u./o. Nachtschweiß u./o. Gewichtsverlust) vor

Zur Vereinfachung ist in den „Cheson- Kriterien“ eine von der Lokalisation unabhängige Grenze von

- > 1,5 cm für nodale
- > 1 cm für extranodale

Lymphom-Manifestation definiert worden, ab der ein Lymphknoten als befallen gilt.

Zum lymphatischen System werden gezählt: die Lymphknoten, die Milz, der Thymus, der Waldeyer-Rachenring, der Blinddarm und die Peyer-Plaques.

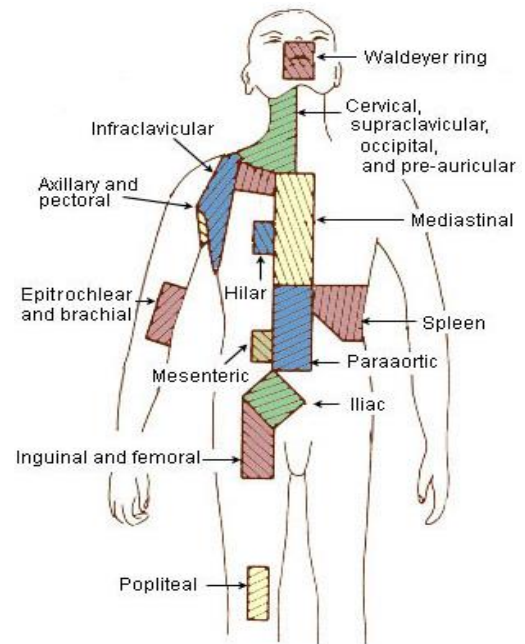
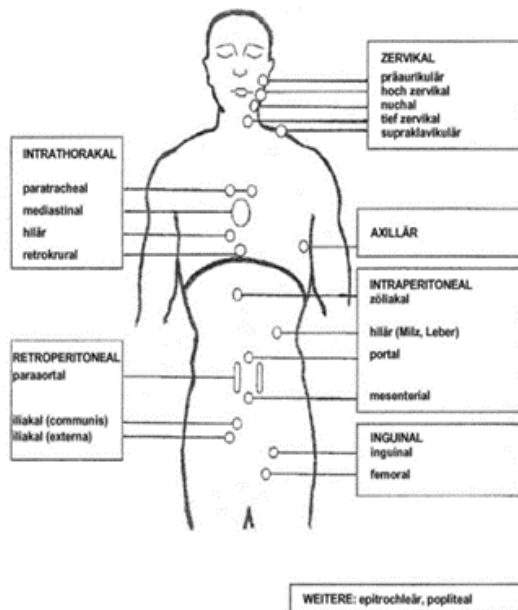
Die benutzte Definition von **Lymphknoten-AREALEN** deckt sich nicht mit der Definition von **Lymphknoten-REGIONEN** nach *Ann Arbor (siehe unten)*, sondern fasst z.T. mehrere Lymphknotenregionen zusammen. Dies ist bei der Bestimmung des Risikofaktors ( $\geq 3$  LK-Areale) unbedingt zu beachten!

Ergänzung der „Criteria for Involvement of Site“ der revidierten Cheson Recommendations

Tissue Site	Clinical	FDG Avidity	Test	Positive Finding
Lymph nodes	Palpable	FDG-avid histologies Nonavid disease	PET-CT CT	Increased FDG uptake Unexplained node enlargement
Spleen	Palpable	FDG-avid histologies Nonavid disease	PET-CT CT	Diffuse uptake, solitary mass, miliary lesions, nodules > 13 cm in vertical length, mass, nodules
Liver	Palpable	FDG-avid histologies Nonavid disease	PET-CT CT	Diffuse uptake, mass Nodules
CNS	Signs, symptoms		CT MRI CSF assessment	Mass lesion(s) Leptomeningeal infiltration, mass lesions Cytology, flow cytometry
Other (eg, skin, lung, GI tract, bone, bone marrow)	Site dependent		PET-CT*, biopsy	Lymphoma involvement

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography.  
\*PET-CT is adequate for determination of bone marrow involvement and can be considered highly suggestive for involvement of other extralymphatic sites. Biopsy confirmation of those sites can be considered if necessary.

## 2.6.1 Lymphknotenregionen

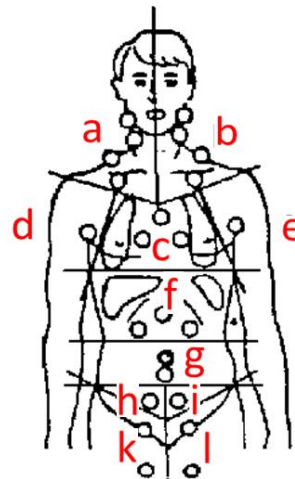


## 2.6.2 Lymphknotenareale

Die Lymphknotenareale werden benötigt zur Risikostratifizierung gemäß GHSG: bei 3 oder mehr befallenen Lymphknotenarealen liegt mindestens ein intermediäres Risiko vor.

### Lymphknotenareale

- a: rechts cervikale + rechts infra-/supraclav./ nuchale Lymphknoten
- b: links cervikale + links infra-/supraclav./nuchale Lymphknoten
- c: rechts/links hiläre + mediastinale Lymphknoten
- d: rechts axilläre Lymphknoten
- e: links axilläre Lymphknoten
- f: obere abdominelle Lymphknoten (coeliakale Lymphknoten, Milzhilus, Leberhilus)
- g: untere abdominelle Lymphknoten (paraaortale und mesenteriale Lymphknoten)
- h: rechts iliakale Lymphknoten
- i: links iliakale Lymphknoten
- k: rechts inguinale + rechts femorale Lymphknoten
- l: links inguinale + links femorale Lymphknoten



## 2.7 Risikogruppen

Einteilung in 3 Prognosegruppen nach Lymphomausbreitung und Risikofaktoren:

- **Frühes Stadium**
- **Intermediäres Stadium**
- **Fortgeschrittenes Stadium**

Anlehnung an die GHSG:

		Ann-Arbor-Stadium			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Risikofaktoren	ohne RF	Frühe (limitierte) Stadien		Fortgeschrittene Stadien	
	≥ 3 befallene LK-Areale	Intermediäre Stadien			
	hohe BSG				
	großer Mediastinaltumor				
	E-Befall				

**Risikofaktoren gemäß GHSG:**

- Befall von ≥ 3 Lymphknotenarealen
- hohe BSG (1Std. ≥ 50 mm ohne B- Symptomen, ≥ 30 mit B- Symptome)
- Großer Mediastinaltumor (≥ 1/3 des maximalen Thoraxquerdurchmessers im konventionellen Thorax-Röntgen)
- Extranodaler Befall – jede Ausbreitung des Tumors, die über die Lymphknoten, die Milz, den Thymus, den Waldeyer-Rachenring, den Blinddarm und die Peyer- Plaques hinausgeht.

## 3 Behandlungsplan

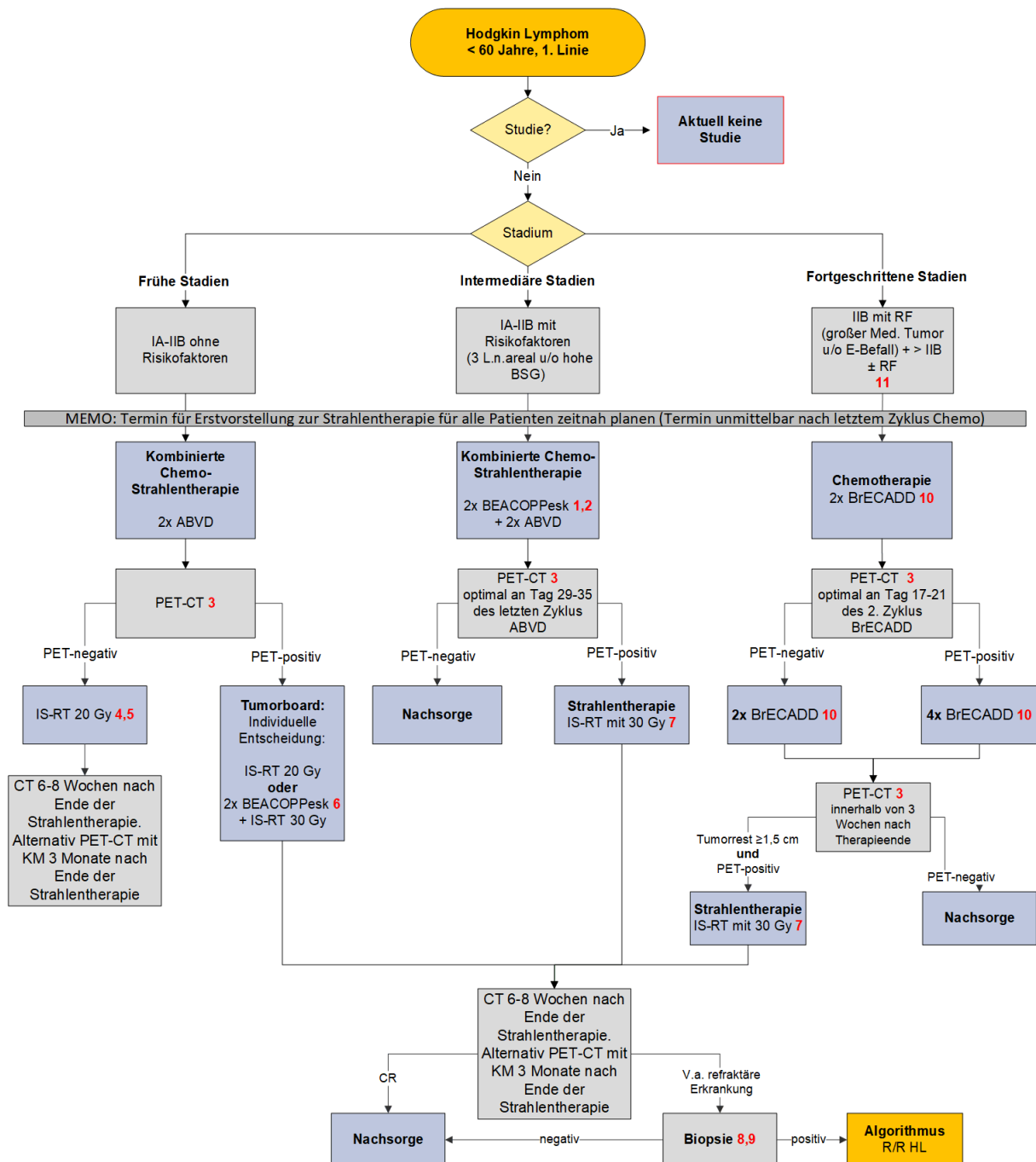
Die stadienadaptierte Therapie bestehend aus Polychemotherapie +/- konsolidierender Radiotherapie ist verbunden mit über 80%igen langfristigen Heilungsraten.

Wenn immer möglich, sollten Patienten mit HL im Rahmen von Studien behandelt werden.

### 3.1. Therapiealgorithmus des klassischen Hodgkin Lymphoms

#### 3.1.1 Therapiealgorithmus des klassischen Hodgkin Lymphoms Alter < 60 Jahre

Patienten ab 18 Jahre; < 18 Jahre Behandlung KUK Medcampus IV in Anlehnung an pädiatrische Regime.



**1** diagn. CT nach 2 Zyklen zum Ausschluss eines Progresses

**2** Alternativ: 4 Zyklen ABVD → geringere POI-Rate (siehe Kapitel 2.5 Fertilitätserhaltung). Nach 2 Zyklen PET-CT: bei Deauville Score 4-5 Eskalation auf 2 x BEACOPPesk; Achtung: Ein Auslassen der Strahlentherapie gilt nicht für Patienten, die nur ABVD erhalten haben!

**3** PET-CT immer mit diagnostischem CT. „PET positiv“ definiert ist als DS ≥ 4.

**4** Barrington SF, J Clin Oncol 2019, 37: 1732-41 (RAPID Study), Fuchs M, J Clin Oncol 2019;37(31):2835-2845 (HD16-trial): 5-Jahres-PFS 93,4% (CHT + IF-RT) vs. 86,1% (alleinige CHT)

**5** PET-CT basierte Entscheidung zu Strahlentherapie bei jungen (< 30 J.) weiblichen Patientinnen mit frühem Stadium und Lokalisation des Rxfeldes im Bereich der Mammæ aufgrund deutlich erhöhtem Risiko für sekundäre Mammakarzinome (Veit-Rubin 2012, Schaapveld 2015; S3-Leitlinie Version 3.0 (2020) Kapitel 5.1.4, S. 46ff; Specht L, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014 Jul 15;89(4):854-62

**6** analog H10F eine Eskalation bei jungen fitten Patienten diskutieren Andre MP, J Clin Oncol 2017; 35: 1786-94, S3-Leitlinie Version 3.0 (2020) Kapitel 5.13.: „Im Falle einer positiven PET/CT sollte eine Therapieintensivierung in Form von zwei zusätzlichen Zyklen BEACOPPeskaliert erwogen werden.“

**7** Die Bestrahlung sollte nach Erholung des Blutbildes etc, spätestens aber innerhalb von 6 Wochen nach Ende der Chemotherapie gestartet werden.

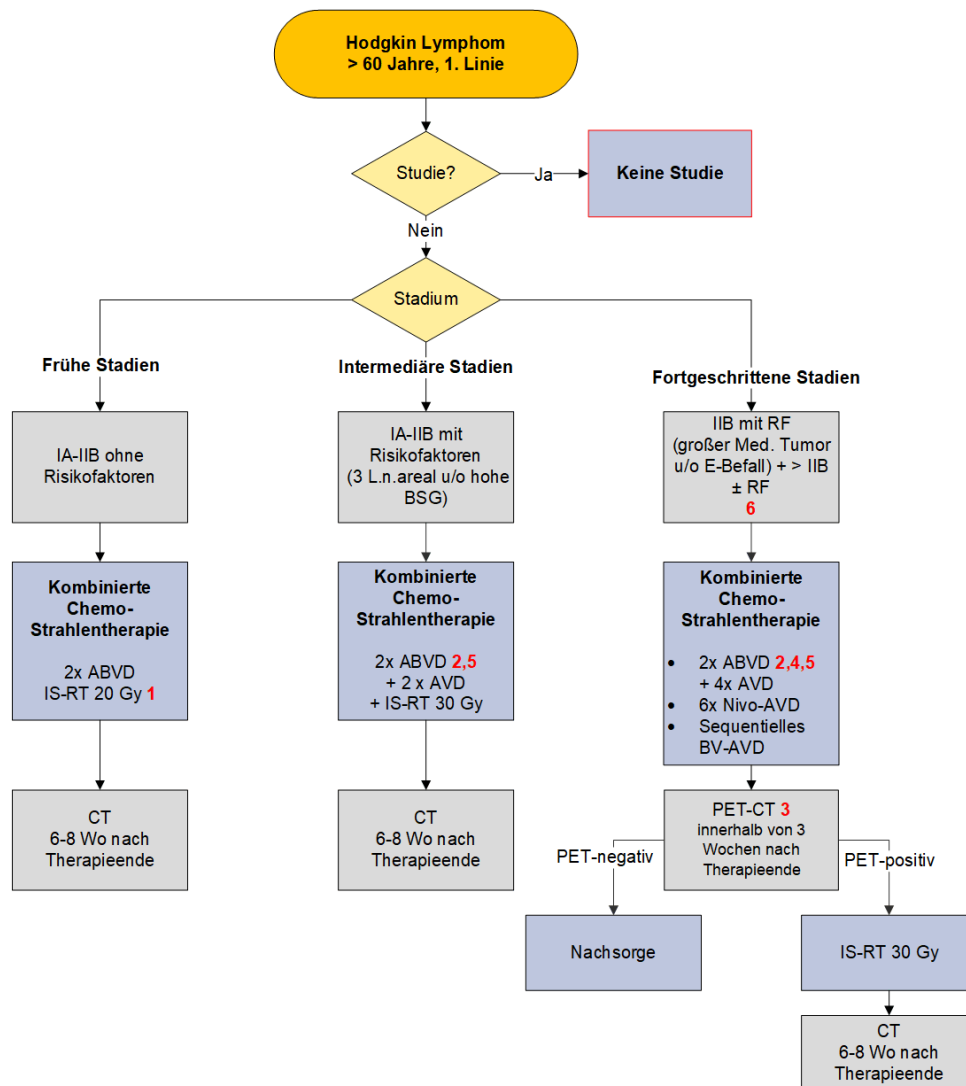
**8** S3-Leitlinie Version 3.0 (2020) Kapitel 9.2

**9** Kobe C, Blood 2008, 112: 3989-94; Engert A, ASH Annual Meeting Abstracts 2011, 118: 589 (The GHSG HD15 Final Results)

**10** Gemäß den Ergebnissen der HD21-Studie der GHSG für fortgeschrittene Stadien ist das BrECADD-Schema neuer Standard für Patienten < 60 Jahren.

**11** Großzügiger Einsatz einer Cortisonvorphasetherapie über 4 Tage, bei Patienten > 40 Jahre unbedingt empfohlen.

### 3.1.2. Therapiealgorithmus des klassischen Hodgkin Lymphoms Alter > 60 Jahre und polychemotherapiefähig



Bei nicht polychemotherapiefähigen Patienten individuelle Therapieentscheidung (Monotherapie, Immuntherapie, Brentuximab etc).

**1** Barrington SF, J Clin Oncol 2019, 37: 1732-41 (RAPID Study), Fuchs M, J Clin Oncol 2019;37(31):2835-2845 (HD16-trial): 5-Jahres-PFS 93,4% (CHT + IF-RT) vs. 86,1% (alleinige CHT)

**2** diagn. CT nach 2 Zyklen zum Ausschluss eines Progresses

**3** PET-CT immer mit diagnostischem CT. „PET positiv“ definiert ist als DS  $\geq$  4.

**4** Zugelassen ist bei älteren Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IV) auch eine Tx mit Brentuximab vedotin + AVD (A-AVD) analog ECHOLON 1 (Ansell S et al, NEJM 2022). Alternativ kann auch auf 6x Nivo-AVD gemäß den Daten der SWOG S1826 Studie (Yasenchak et al., HemaSphere | 2023;7(S3) ASH 2023) zurückgegriffen werden. Zugelassen ist bei älteren Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IV) auch eine Tx mit Brentuximab vedotin + AVD (A-AVD) analog ECHOLON 1 (Ansell S et al, NEJM 2022), wobei dies bevorzugt als sequentielle Therapie mit Brentuximab vedotin gefolgt von AVD analog Evens et al erwogen werden (Evens AM et al, JCO 2018).

**5** Liegen KI gegen A(B)VD vor kann alternativ eine Therapie nach dem PVAG-Schema (Boll B et al, Blood 2011) gefolgt von einer lokalisierten RTx auf Lymphomreste > 1,5cm durchgeführt werden.

**6** Cortisonvorphase über 4 Tage bei Patienten > 60 im fortgeschrittenen Stadium empfohlen.

Entweder Prednisolon 100mg, alternativ bei hohem Therapiedruck auch 40mg Dexa über 4 Tage möglich

### 3.2 Diagnostik und Therapie des Nodulären Lymphozytenprädominanten HL (NLPHL)

Bei der histologischen Diagnostik des NLPHL gewinnt die genaue Angabe des Wachstumsmusters zunehmend an Bedeutung. Insgesamt werden 6 unterschiedliche Wachstumsmuster beim NLPHL beschrieben. Pattern A+B werden als „typical growth-patterns“ bezeichnet, Pattern C-E als „variant growth patterns“. Die verschiedenen Wachstumsmuster unterscheiden sich in ihrer Biologie hinsichtlich des Krankheitsstadiums sowie der Rezidivwahrscheinlichkeit. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem variant growth pattern öfter im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden und häufiger innerhalb der ersten 5 Jahre Rezidive entwickeln, wohingegen Rezidive bei Patienten mit einem typical growth pattern deutlich später auftreten.

Bis dato wird auf Basis der Wachstumsmuster keine Therapieentscheidung getroffen. In Einzelfällen, insbesondere bei Patienten mit Rezidiv, kann die Kenntnis des Wachstumsmusters jedoch durchaus Einfluss auf die Wahl der Therapieintensität nehmen.<sup>7</sup> Auf die Angabe des Wachstumsmusters sollte zukünftig bei Erhalt des finalen histologischen Befundes geachtet werden.

Patienten mit lokalisiertem Stadium (Stadium IA) ohne Risikofaktoren haben eine sehr gute Prognose und werden mit alleiniger Strahlentherapie mit 30Gy in IS-Technik behandelt. Alle anderen NLPHL-Patienten werden Stadien-adaptiert analog den Therapieempfehlungen für das cHL behandelt.

Im Rezidiv sollte die Therapie in Abhängigkeit vom Alter und ECOG des Patienten, vom Zeitpunkt des Rezidivs, vom Stadium, von den Vortherapien und vom klinischen Verlauf getroffen werden. Möglichkeiten sind: Rituximab (CAVE off-label), Radiotherapie bei lokalisiertem Rezidiv und Strahlenreserve, konventionelle Chemotherapie oder Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

Stadium IA ohne Risikofaktoren <sup>8</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>IS-RT (30Gy) oder lokale Rx</li> </ul>
Restliche Stadien
<ul style="list-style-type: none"> <li>Therapie analog dem klassischen HL</li> <li>Im fortgeschrittenen Stadium kann alternativ zu BEACOPPesc R-CHOP +/- RT diskutiert werden. Insbesondere bei älteren Patienten &gt; 60 Jahre (gute Verträglichkeit und Wirksamkeit bei gleichzeitig relevanter Rate an Rezidiven und Transformationen unter ABVD)<sup>9</sup></li> </ul>
Therapiestrategien im Rezidiv
Es gibt keinen allgemein gültigen Therapiestandard im Rezidiv - Möglichkeiten:
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> wöchentlich für 1 Monat (off-label-use)<sup>10</sup></li> <li>Radiotherapie (bei lokalisiertem Befall und Strahlenreserve)</li> <li>Konventionelle Chemotherapie (je nach Vortherapie)</li> <li>Hochdosischemotherapie + autologe SZT</li> </ul>

Besteht der Verdacht auf ein NLPHL-Rezidiv, sollte unbedingt eine erneute Diagnosesicherung mittels Lymphknotenbiopsie erfolgen, da das Risiko für eine Transformation des NLPHL in ein aggressives Non-Hodgkin Lymphom nach 20 Jahren bei bis zu 30% liegt und damit höher ist als lange Zeit angenommen<sup>11</sup>.

<sup>7</sup> Hartmann S et al. 2019; Younes S et al. 2021; Eichenauer DA et al. 2021

<sup>8</sup> S-3 LL Version 3.2, Kapitel 8.4

<sup>9</sup> Xing KH et al., Blood 2014

<sup>10</sup> Younes S et al. 2012: Objekt. RR 75, OS 40,5 mo

<sup>11</sup> Al-Mansour 2010

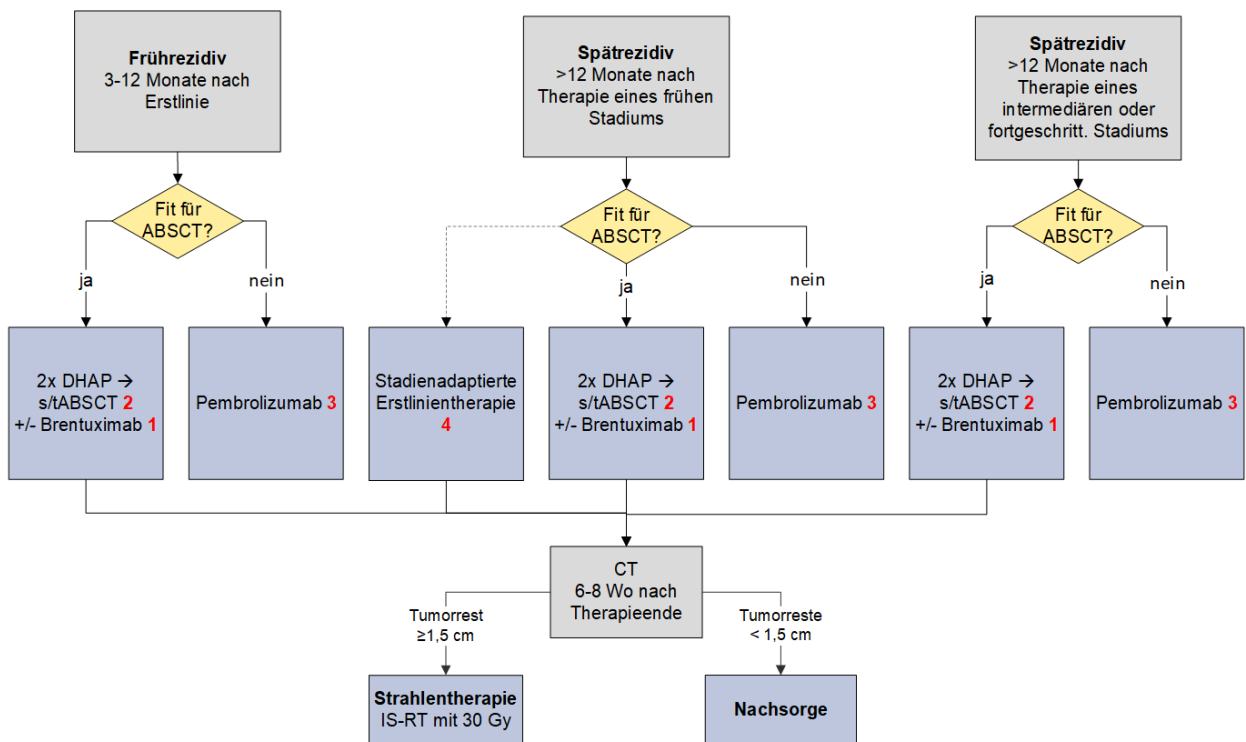
### 3.3 Behandlung für rezidierte/refraktäre Hodgkin Lymphome

#### 3.3.1 Diagnostik im Rezidiv

Bei V.a. Rezidiv ist zwecks Stadienbestimmung eine PET/CT mit diagnostischem CT (mit KM) durchzuführen. Eine histologische Sicherung des Rezidivs sollte angestrebt werden.<sup>12</sup>

#### 3.3.2 Behandlung für das primär refraktäre HL oder HL im 1. Rezidiv

- Für Patienten <60 in gutem Allgemeinzustand stellt eine **Reinduktionstherapie** gefolgt von einer **Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation** die Therapie der Wahl im 1. Rezidiv dar.
- Bei Patienten > 60 Jahre in gutem körperlichen Zustand und ohne relevante Vorerkrankungen kann eine **Hochdosischemotherapie + ASCT im Einzelfall diskutiert** werden.
- **Therapieoptionen** für Patienten, die **NICHT Hochdosis-geeignet** sind, sind in nachfolgender Abbildung aufgelistet:



1 BV Konsolidierung (16 Zyklen) ab  $\geq 1RF$  (\*RF=Stadium IV bei Rezidiv, primärer Progress (Rezidiv  $\leq 3$  Monate), ECOG  $\geq 1$ , Bulk  $\geq 5$ cm und schlechtes Ansprechen auf die Salvagetherapie (<PR/PET+))

2 ggfs. tandem-ASCT bei sehr hohem Risiko ( $\geq 3$  RF und junges Patientenalter (<45 Jahre))

3 Pembro (1. Wahl), BV, Chemotherapie

4 Individuelle Therapieentscheidung: stadienabhängige Therapie analog Erstlinie abhängig von Zeit bis zum Rezidiv, Vortherapie, Alter, Strahlenreserve)

## Erläuterungen

- Die **Standardtherapie** des **ABSCT-fitten** Patienten ist:
  - 2x DHAP gefolgt von BEAM /ASCT<sup>13</sup>
  - zusätzliche Konsolidierung nach HD-CHT/ASCT in Hochrisikosituationen ( $\geq 1$  Risikofaktor) mit Brentuximab Vedotin bzw. ( $\geq 3$  RF) Tandem-ASCT in Einzelfällen
- Bei Hochrisikopatienten mit  $\geq 1$  Risikofaktor soll eine **Konsolidierungstherapie** mit **Brentuximab Vedotin** nach der Hochdosischemotherapie erwogen werden. Die fünf Risikofaktoren Stadium IV bei Rezidiv, primärer Progress (Rezidiv  $\leq 3$  Monate), ECOG 1, Bulk  $\geq 5$ cm und schlechtes Ansprechen auf die Salvagetherapie zeigten einen ähnlichen Einfluss auf das PFS.<sup>14</sup>
- Bei sehr hohem Risiko im Rezidiv ( $\geq 3$  RF) und jungem Patientenalter kann in Einzelfällen weiterhin eine Tandem-Transplantation diskutiert werden.
- Da auch ein großer Anteil der Patienten mit positivem PET/CT nach der Salvagetherapie geheilt werden kann und Daten zur Überlegenheit anderer Strategien fehlen, soll ein positives PET/CT vor der geplanten autologen Transplantation weder zu einem Abbruch der Transplantationsstrategie führen, noch Grundlage für eine allogene Transplantation sein.<sup>15</sup>
- Da Patienten mit erneutem Rezidiv nach Therapie eine schlechte Prognose haben, sollten Patienten mit Tumorestern nach der Stammzelltransplantation eine konsolidierende Bestrahlung erhalten, um das Rezidivrisiko zu senken. In den aktuellen Leitlinien der International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG)<sup>16</sup> wird eine Dosis von 30-36Gy empfohlen<sup>17</sup>.
- **PD nach Salvagetherapie:** 2. Salvage-Therapie vor Hochdosistherapie bestehend aus nicht kreuzresistenten Substanzen: zb. GVD, ICE oder IGEV<sup>18</sup>; alternativ Pembro-GVD oder Nivo-ICE<sup>19</sup>.

### Therapieoptionen:

- **Tandem-auto** 5-y FFSF/OS: 73% und 85% bei intermediärem Risiko (1 RF) und 46% bzw. 57% bei hohem Risiko<sup>20</sup>
  - primär refraktär
  - 3 oder mehr RF zum Zeitpunkt des Rezidivs (TTP or TTR < 12 mo, Stad III oder IV bei Rezidiv und Rezidiv in vorbestrahlten Regionen (>30Gy) nach CHT)
- **Brentuximab-Vedotin:** PFS at 2 ys: 63% vs. 51%<sup>21</sup>

<sup>13</sup> HDR2-Studie; Josting 2010

<sup>14</sup> S3 LL S93; Brockelmann 2017

<sup>15</sup> S3 LL S93; Brockelmann 2017; Jabbour 2007; Castagna 2009; Moccikova 2010; Moskowitz 2010

<sup>16</sup> Specht et al.

<sup>17</sup> S3 LL

<sup>18</sup> Brandwein 1990; Stewart 1991; Moskowitz 2012

<sup>19</sup> Moskowitz A et al. 2021; Mei et al. 2022

<sup>20</sup> Morschhauser F 2008

<sup>21</sup> Moskowitz CH 2015

### 3.3.3 Behandlungsmöglichkeiten beim r/r HL (ab 2. Therapielinie)

<b>Zweitlinien-Therapien</b>	
<b>Salvageprotokolle für TX geeigneten Patienten</b>	
<b>DHAP (Standard)</b>	<i>Dexamethason, Cisplatin, HD- Cytarabin</i> ; ORR 89%, 21% CR
<b>GVD (+/- Pembr.)</b>	<i>Gemcitabine, Vinorelbine, lipos. Doxorubicin (Moskowitz A et al, JCO 2021)</i>
ICE	<i>Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid</i> ; ORR: 80%, 20% CR
ICE +/- Pembrolizumab/Nivolumab	<i>Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid +/- Pembrolizumab</i> ; (Locke J et al; ASH abstr. 229; Blood 2021, Volume 138, Issue Supplement 1; Mei et al Blood 2022)
IGEV	<i>Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin</i>
<b>Brentuximab vedotin</b>	als 2. Linie vor HDT/ASCT um Toxizität einzusparen (Viviani et al, EHA 2015, Poster, Abstr. #E1142 (n = 20, ASCT ineligibile; ORR: 75%, CR: 40% , OS (2y): 70%))
Brentuximab vedotin + Nivolumab	Advani et al; blood 2021; Aug.   Volume 138, Number 6 437
BV + Bendamustin	
<b>Therapien für nicht TX geeignete Patienten</b>	
<b>Pembrolizumab</b>	Chen 2017; KEYNOTE- 204, Kuruvilla J et al.; Lancet Oncology, 2021 Apr;22(4):512-524
<b>Brentuximab vedotin</b>	Viviani, EHA 2015 #E1142 (n = 20, ASCT ineligibile; ORR: 75%, CR: 40% , OS (2y): 70%)
<b>Strahlentherapie</b>	
<b>Drittlinien-Therapien</b>	
<b>RIC allo TX (BEAM-Flu/Cy)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chemosensitive junge Patienten im 1. Rezidiv -&gt; SCT in CR2 diskutieren!</li> <li>Bei partieller Remission auf Letztherapie und gutem Allgemeinzustand eine experimentelle Option (!) nach ASCT, da kein eindeutig besseres OS im Vgl zu anderen Salvagemaßnahmen Martinez C, Ann Oncol 2013; Sureda, Haematologica 2012</li> </ul>
<b>Pembrolizumab</b>	Chen R et al, Blood (2019) 134 (14): 1144-1153. ORR 71.9%, CRR 27.6%, PR 44.3%; KEYNOTE- 204, Kuruvilla J et al.; Lancet Oncology, 2021 Apr;22(4):512-524
<b>Brentuximab vedotin</b>	Chen R 2015 ORR 75%; Younes 2012a mPFS 9,3Mo, mOS 40,5 Mo
<b>Nivolumab</b>	Younes, N Engl J Med 2015
<b>GemOx</b>	<i>Gemcitabin, Oxaliplatin</i>
Mini- BEAM	<i>Carmustin, Cytarabin, Etoposid, Melphalan</i>
ESHAP	<i>Etoposid, Methylprednisolon, HD- Cytarabin, Cisplatin</i>
C- MOPP	<i>Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon</i>
MINE	<i>Etoposid, Ifosfamid, Mesna, Mitoxantrone</i>
Bendamustin	Moskowitz, J Clin Oncol 2013: ORR (ITT): 53%, CR: 33%, PR: 19%
Everolimus	Johnston, Am J Hematol. 2010: ORR: 47% (95% CI: 24-71%), med.TTP: 7.2 mo
Lenalidomid	Fehniger, Blood 2011: objective ORR (CR+ PR): 19%, cytostatic ORR (CR+ PR+ SD): 33%; median duration of CR/PR: 6 mo., median TTF (CR/PR/SD ≥ 6 months): 15 mo

fett gedruckt sind bevorzugte Protokolle

### 3.4 Responsebeurteilung<sup>22</sup>

- Abseits von Studien Durchführung eines konventionellen CTs 6-8 Wochen nach Strahlentherapieabschluß.
- Eine PET/CT Kontrolle innerhalb von 3 Wochen nach Chemotherapieende zur Evaluierung der Bestrahlungsindikation.

<sup>22</sup> S3 LL Version 3.2, Kapitel 9.1 – 9.3

Bei pathologisch erhöhtem FDG-Uptake von im PET persistierender Lymphomherde müssen falsch positive Ergebnisse (z. B. Folgen der Radiotherapie, Entzündungen oder Autoimmunerkrankungen) ausgeschlossen werden. Bei Deauville-Werten >3 oder unklaren Situationen ist eine histologische Sicherung anzustreben.<sup>23</sup>

### 3.4.1 PET 5 – Point Scale (Deauville Criteria)<sup>24</sup>

Score	PET/CT scan result
1	No uptake
2	Uptake ≤ mediastinum
3	Uptake > mediastinum but ≤ liver
4	Uptake moderately higher than liver
5	Uptake markedly higher than liver and/or new lesions
X	New areas of uptake unlikely to be related to lymphoma

### 3.4.2 Responsekriterien<sup>25</sup>

Response and Site	PET-CT–Based Response	CT-Based Response
<b>Complete</b> Lymph nodes and extralymphatic sites	Complete metabolic response Score 1, 2, or 3 with or without a residual mass on 5PS <sup>+</sup> It is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiologic uptake or with activation within spleen or marrow (eg, with chemotherapy or myeloid colony-stimulating factors), uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, complete metabolic response may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiologic uptake	Complete radiologic response (all of the following) Target nodes/nodal masses must regress to ≤ 1.5 cm in LDI No extralymphatic sites of disease
Nonmeasured lesion	Not applicable	Absent
Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
New lesions	None	None
Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative
<b>Partial</b> Lymph nodes and extralymphatic sites	Partial metabolic response Score 4 or 5 <sup>+</sup> with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size At interim, these findings suggest responding disease  At end of treatment, these findings indicate residual disease	Partial remission (all of the following) ≥ 50% decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites When a lesion is too small to measure on CT, assign 5 mm × 5 mm as the default value When no longer visible, 0 × 0 mm For a node > 5 mm × 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation
Nonmeasured lesions	Not applicable	Absent/normal, regressed, but no increase
Organ enlargement	Not applicable	Spleen must have regressed by > 50% in length beyond normal
New lesions	None	None
Bone marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a	Not applicable

<sup>23</sup> S3 LL; Jerusalem 2003; Zinzani 2007; Lee 2010; Mocikova 2010

<sup>24</sup> Barrington SF et al 2014

<sup>25</sup> Cheson BD et al. 2014

Response and Site	PET-CT–Based Response	CT-Based Response
	nodal response, consideration should be given to further evaluation with MRI or biopsy or an interval scan	
<b>No response or stable disease</b>	No metabolic response	Stable disease
Target nodes/nodal masses, extranodal lesions	Score 4 or 5 with no significant change in FDG uptake from baseline at interim or end of treatment	< 50% decrease from baseline in SPD of up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for progressive disease are met
Nonmeasured lesions	Not applicable	No increase consistent with progression
Organ enlargement	Not applicable	No increase consistent with progression
New lesions	None	None
Bone marrow	No change from baseline	Not applicable
<b>Progressive disease</b>	Progressive metabolic disease	Progressive disease requires at least 1 of the following PPD progression:
Individual target nodes/nodal masses	Score 4 or 5 with an increase in intensity of uptake from baseline and/or	PPD progression:
Extranodal lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment	An individual node/lesion must be abnormal with: LDi > 1.5 cm and Increase by ≥ 50% from PPD nadir and An increase in LDi or SDi from nadir 0.5 cm for lesions ≤ 2 cm 1.0 cm for lesions > 2 cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by > 50% of the extent of its prior increase beyond baseline (eg, a 15-cm spleen must increase to > 16 cm). If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline New or recurrent splenomegaly New or clear progression of preexisting nonmeasured lesions Regrowth of previously resolved lesions A new node > 1.5 cm in any axis A new extranodal site > 1.0 cm in any axis; if < 1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma
Nonmeasured lesions	None	New or recurrent splenomegaly
New lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than another etiology (eg, infection, inflammation). If uncertain regarding etiology of new lesions, biopsy or interval scan may be considered	Regrowth of previously resolved lesions A new node > 1.5 cm in any axis A new extranodal site > 1.0 cm in any axis; if < 1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma
Bone marrow	New or recurrent FDG-avid foci	New or recurrent involvement

Abbreviations: SPS, 5-point scale; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; IHC, immunohistochemistry; LDi, longest transverse diameter of a lesion; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; PPD, cross product of the LDi and perpendicular diameter; SDi, shortest axis perpendicular to the LDi; SPD, sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions.

\*A score of 3 in many patients indicates a good prognosis with standard treatment, especially if at the time of an interim scan. However, in trials involving PET where de-escalation is investigated, it may be preferable to consider a score of 3 as inadequate response (to avoid undertreatment). Measured dominant lesions: Up to six of the largest dominant nodes, nodal masses, and extranodal lesions selected to be clearly measurable in two diameters. Nodes should preferably be from disparate regions of the body and should include, where applicable, mediastinal and retroperitoneal areas. Non-nodal lesions include those in solid organs (eg, liver, spleen, kidneys, lungs), GI involvement, cutaneous lesions, or those noted on palpation. Nonmeasured lesions: Any disease not selected as measured, dominant disease and truly assessable disease should be considered not measured. These sites include any nodes, nodal masses, and extranodal sites not selected as dominant or measurable or that do not meet the requirements for measurability but are still considered abnormal, as well as truly assessable disease, which is any site of suspected disease that would be difficult to follow quantitatively with measurement, including pleural effusions, ascites, bone lesions, leptomeningeal disease, abdominal masses, and other lesions that cannot be confirmed and followed by imaging. In Waldeyer's ring or in extranodal sites (eg, GI tract, liver, bone marrow), FDG uptake may be greater than in the mediastinum with complete metabolic response, but should be no higher than surrounding normal physiologic uptake (eg, with marrow activation as a result of chemotherapy or myeloid growth factors).

†PET SPS: 1, no uptake above background; 2, uptake ≤ mediastinum; 3, uptake > mediastinum but ≤ liver; 4, uptake moderately > liver; 5, uptake markedly higher than liver and/or new lesions; X, new areas of uptake unlikely to be related to lymphoma.

### 3.4.3 Assessment of treatment response

- **Complete response (CR): scores 1, 2 or 3** together with the *absence of FDG-avid* bone marrow lesion(s) are interpreted as complete metabolic response (**CMR**), irrespective of a persistent mass on CT
- **Partial response (PR):** a Deauville score of **4 or 5**, provided:
  - uptake is decreased compared with baseline and
  - absence of structural progression development on CT
- **Stable disease (SD)**, also called *no metabolic response*: a Deauville score of **4 or 5 without significant change in FDG uptake from baseline**.
- **Progressive disease (PD):** a Deauville score of **4 to 5 with increasing intensity** compared to baseline or any interim scan and/or *any new FDG-avid focus* consistent with malignant lymphoma.

## 4 Besondere klinische Situationen

### 4.1 Supportivtherapie

Siehe auch „[Leitlinie für Antimikrobielle Prophylaxe](#)“

**Antibiotische Prophylaxe mit oraler AB (z.B. Ciprofloxacin 2x 500mg/d; Amoclav) an d6-12 (bis Ende der Aplasie) bei**

- BEACOPPesc./BrECADD und/oder
- Neutropenie auf vorangegangene Therapiezyklen sowie
- Z. n. neutropenischem Fieber

Prophylaxe der hämorrhagischen Zystitis (Cyclophosphamid!) mit **Uromitexan**, Harnalkalisierung sowie ausreichende Flüssigkeitsaufnahme (i.v./oral) von mindestens 2,5l/Tag.

**Allopurinol** 300mg/die oder 150mg/die im Falle einer Nierenfunktionseinschränkung im 1. Behandlungszyklus mit hoher Tumorlast erwägen.

- Pegfilgrastim/Lipegfilgrastim am Tag 4 des BEACOPP esc. / Tag 5 BrECADD (langwirksames G-CSF bevorzugt)
- Falls Regenerationsbeschwerden Filgrastim 1x täglich s.c. ab Tag 4 des BEACOPP esc. des 2. Zyklus bis Leukozyten nach Durchschreiten des Nadirs an 3 aufeinanderfolgenden Tagen über 1000/mm<sup>3</sup> liegen.
- Zurückhaltender Einsatz von G-CSF bei ABVD: “In patients older than 40 years, the risk of bleomycin therapy seems heightened, with a higher rate of BPT and pulmonary death. Our data suggest that G-CSF may contribute to BPT risk”<sup>26</sup>
- Primäre GCSF-Gabe bei AAVD<sup>27</sup>
- (Evt.) Mycostatin-Prophylaxe bei Steroidgabe (14d)
- Pneumozystis jirovecii Prophylaxe bei BEACOPPesc/BrECADD. bis mind. 1-3 Monate nach Therapieende bzw, bis CD4+ T-Zellen > 200-250/ul.<sup>28</sup>

---

<sup>26</sup> Martin et al. 2005

<sup>27</sup> Conners JM et al. 2018

<sup>28</sup> ECIL Guidelines: Maertens J et al. 2016

## 4.2 Therapieaufschub und Dosisreduktion bei BEACOPP bzw ABVD

in Anlehnung an HD 15, HD16 und HD 18 Studie

Dosisreduktion für BEACOPPesc. folgt einem **festgelegten Deeskalationsschema**, welches sich nach dem Auftreten von toxischen Ereignissen in den jeweils vorangegangenen Zyklen richtet. Ein einmal erreichtes, reduziertes Dosisniveau wird im weiteren Verlauf der Therapie nicht wieder gesteigert.

### Toxische Ereignisse:

- Leukopenie CTC Grad 4 für mehr als 4 Tage (Leukozyten  $<1.000\text{mg}/\text{mm}^3$ )
- Thrombopenie CTC Grad 4 an einem oder mehreren Tagen (Thrombozyten  $<25.000/\text{mm}^3$ )
- Infektion CTC Grad 4
- Andere Toxizität CTC Grad 4, z.B. Mukositis
- Therapieverzögerung um mehr als 2 Wochen wegen unzureichender Blutbilderholung

Bei Auftreten von einem der 5 toxischen Ereignisse wird die Dosierung der Substanzen in allen folgenden Chemotherapiezyklen um eine Dosisstufe gesenkt! Tritt in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen mindestens 1 toxisches Ereignis auf, so wird die Dosierung auf die Basisstufe reduziert (BEACOPP basis).

### 4.2.1 Dosisstufen BEACOPPesc.

#### Stufe 4

Cyclophosphamid	1250mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1
Adriamycin	35mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1
Etoposid	200mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-3

#### Stufe 3

Cyclophosphamid	1100mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1
Adriamycin	35mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1
Etoposid	175mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-3

#### Stufe 2

Cyclophosphamid	950mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1
Adriamycin	35mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1
Etoposid	150mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-3

#### Stufe 1

Cyclophosphamid	800mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1
Adriamycin	35mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1
Etoposid	125mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-3

#### BEACOPP Basis

Cyclophosphamid	650mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1
Adriamycin	25mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1
Etoposid	100mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-3

## 4.2.2 Beispiele für Dosisreduktionsstrategien bei BEACOPPesc.

### 1. Beispiel

Zyklus	1	2	3	4	5	6	7	8
Dosisstufe	4	4	4	3	3	3	3	3
Toxizität	nein	Nein	Ja	nein	nein	nein	nein	nein

### 2. Beispiel

Zyklus	1	2	3	4	5	6	7	8
Dosisstufe	4	4	4	3	3	2	2	2
Toxizität	nein	Nein	Ja	nein	ja	nein	nein	nein

### 3. Beispiel

Zyklus	1	2	3	4	5	6	7	8
Dosisstufe	4	4	4	3	3	2	<b>Basis</b>	Basis
Toxizität	nein	Nein	Ja	nein	ja	ja	nein	nein

## 4.2.3. Dosisstufen bei BrECADD

### Volle Dosisstufe 4

Cyclophosphamide	1250 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2
Adriamycin	40 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2
Etoposid	150 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2-4

### Stufe 3

Cyclophosphamid	1100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2
Adriamycin	40 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2
Etoposid	125 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2-4

### Stufe 2

Cyclophosphamid	950 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2
Adriamycin	40 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2-4

### Stufe 1

Cyclophosphamid	800 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2
Adriamycin	40 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2-4

### baseline BrECADD

Cyclophosphamid	650 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2
Doxorubicin	35 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2-4

#### 4.2.4. Therapieaufschub und G-CSF Einsatz unter ABVD

(in Anlehnung an die GHSG HD 16 Studie)

Die **Therapie** wird entsprechend dem Zeitplan **in voller Dosis fortgesetzt**, wenn am Tag der geplanten Therapiefortsetzung

- die **Leukozyten  $\geq 2.500/\text{mm}^3$  oder**
- die **neutrophilen Granulozyten  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  und**
- die **Thrombozyten  $\geq 80.000/\text{mm}^3$**

bei **ansteigender** Tendenz betragen (nach Durchschreiten des Nadir). Werden diese Werte nicht erreicht, so wird wie unten angeführt vorgegangen.

Der routinemäßige Einsatz von G-CSF ist **nicht** vorgesehen.

Absetzen von G-CSF, wenn die Leukozyten nach Durchschreiten des Nadirs an 3 aufeinanderfolgenden Tagen über  $1.000/\text{mm}^3$  liegen. Fortsetzung der CHT frühestens 48 Std. nach Absetzen von G-CSF.

Falls die **Grenzwerte** am Tag der Therapiefortsetzung (Tag 15 bzw. 29) **nicht erreicht** sind, wird die **Therapie ausgesetzt** und das BB alle 3-4 Tage erneut kontrolliert. Sobald die oben angegebenen Mindestwerte erreicht sind, wird die Therapie fortgesetzt.

Bei Auftreten von schweren nicht hämatologischen Nebenwirkungen WHO Grad 3 und 4 sollte die vollständige Erholung abgewartet werden, bevor die Therapie fortgesetzt wird.

##### Dosisreduktion:

- Verzögerung wegen unzureichender BB Erholung **bis zu 2 Wochen** → **keine Dosisreduktion**
- Verzögerung wegen unzureichender BB Erholung **um mehr als 2 Wochen** → **Dosisreduktion** wie folgt:
  - **Adriamycin auf 75%**
  - **DTIC auf 75%**
  - **Vinblastin auf 75%**
  - **Bleomycin auf 100% (keine Reduktion)**

### 4.3 Spätfolgen

Im Rahmen der Nachsorge sollten potentielle Spätfolgen im Sinne von Organtoxizitäten sowie cancer-related fatigue sowie Einschränkungen der Lebensqualität systematisch gescreent und erfasst werden.

Zudem sollten die Patienten auf die Durchführung von alters- und geschlechtsspezifischen Vorsorgeuntersuchungen hingewiesen werden bzw. je nach individuellem Risikoprofil diesbezüglich beraten werden.

Diesbezüglich dürfen wir auf die aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie, Kapitel 11, verweisen.

Cancer-related fatigue (CRF) ist ein häufiges und klinisch relevantes Problem bei Hodgkin Lymphom Patienten. Viele Patienten berichten schon vor Einleitung der Therapie schwere CRF, wobei das Ausmaß der Fatigue mit fortschreitendem Stadium, also der Krankheitslast, zunimmt. Sie kann für viele Jahre nach Diagnose des Lymphoms persistieren. Die erfolgreiche Therapie des Hodgkin Lymphoms kann zum vollständigen Verschwinden der CRF führen. Die Chemotherapie-Intensität selber trägt laut Studien nicht zur Entwicklung von persistierender Fatigue bei.

Wichtigster prognostischer Faktor für den Verlauf und den Schweregrad der Langzeit-Fatigue ist die Fatigue zum Zeitpunkt der Diagnose. Unabhängig vom Stadium lässt das Vorhandensein von schwerer Fatigue zum Zeitpunkt der Diagnose auch auf schwere Fatigue im langfristigen Verlauf schließen.<sup>29</sup>

Neben der Einschränkung der Lebensqualität hat das Leiden an Fatigue auch relevante sozioökonomische Folgen. Die Zahl der Überlebenden mit Fatigue, die sich nach fünf Jahren in einem festen Beschäftigungsverhältnis oder in Ausbildung befinden, ist fast 30% niedriger verglichen mit Überlebenden ohne Fatigue. Auch die Rate der Arztkontakte ist bei Patienten mit Fatigue dauerhaft erhöht.<sup>30</sup>

CRF sollte deshalb systematisch erfasst und als eigenständige Diagnose dokumentiert werden. Körperliche Trainingsprogramme sowie verhaltenstherapeutische Maßnahme konnten bislang Erfolge in der Therapie von CRF zeigen.

## 4.4 Therapie von Subgruppen

### 4.4.1 Therapie des HL bei schwangeren Patientinnen

- S3 LL Version 3.2, Kapitel 8.5. bzw.
  - optional Kontaktaufnahme mit [ABCIP](#) (Advisory Board on Cancer, Infertility and Pregnancy)
- Es handelt sich um eine Kollaboration diverser nationaler Advisory Boards um Expertise im Bereich Malignombehandlung und Schwangerschaft zu teilen. Es werden **online** Fragen über **Therapiemöglichkeiten in der SS** (Chemo-, Strahlentherapie), sowie über **fertilitätserhaltende Maßnahmen** entgegengenommen und innerhalb von 4-7 Tagen beantwortet.

### 4.4.2 HIV-assoziiertes Hodgkin Lymphom (HIV-HL)

Behandlung gemäß den Empfehlungen der S3 LL Version 3.2, Kapitel 8.3.

---

<sup>29</sup> Kreissl S et al. 2016

<sup>30</sup> Kreissl S et al. 2016; Behringer K et al. 2016.

**5 Verlaufskontrolle und Nachsorge**

Follow Up in Anlehnung an NCCN-Guidelines und „Kompetenznetz Maligne Lymphome“

	Jahr 1			Jahr 2-5	ab Jahr 5
	Monat 3	Monat 6/9	Monat 12	alle 6 Monate	jährlich
<b>Status</b>	x	x	x	x	x
<b>Anamnese</b>	x	x	x	x	x
<b>Laboruntersuchungen:</b> BB/Diff; Chemie; BSG, CRP	x	x	x	x	x
<b>TSH</b>	x	x	x	x	x
<b>Fertilität</b> (Hormonanalyse, Zyklusanamnese, Spermiogramm)			x	x	x
<b>Echokardiographie</b>			x	Anamnese, großzügig 1x/Jahr	Anamnese/Status
<b>EKG, RR-Kontrollen</b>			x		Anamnese
<b>Ergometrie</b> (nach Anthrazyklinen und Rx)			x	Anamnese	Anamnese
<b>CT</b> (falls Cru**)	x				
<b>Lungenfunktion</b>			x	Anamnese	Anamnese
<b>Abdomensonographie*</b>		x	x		Anamnese/Status
<b>Lebensqualität/Fatigue</b> ***	x	x	x	x	x

\* in den ersten 3 Jahren alle 6 Monate im Falle eines zervikalen, axillaren oder abdominellen Befalls (S3-LL)

\*\* Cru Komplette Remission „unconfirmed“: wenn keine CR nach Abschluss der Erstlinientherapie. Der routinemäßige regelmäßige Einsatz der PET in der Nachsorge/ Follow up ist derzeit nicht klar und wird daher nicht empfohlen.<sup>31</sup>

\*\*\* Systematische Erhebung z.b. anhand EORTC-QLQ-C30 Fragebogen

**Bitte beachten:**

- Patienten, die mit einer **Bestrahlung von  $\geq 20$  Gy im Bereich des Mediastinums** behandelt wurden, sollten **alle 3 Jahre einer Lipidbestimmung** unterzogen werden.<sup>32</sup>
- Bei **asymptomatischen** Patienten im **Alter  $< 45$  Jahren** zum Zeitpunkt der Diagnose, mit **keinem oder einem kardialen Risikofaktor**, **Bestrahlung von  $\geq 20$  Gy** im Bereich des Mediastinums und Behandlung **mit/ohne Anthrazyklinen** sollte nach **fünf/10 Jahren** eine Echokardiographie und EKG durchgeführt werden. **Nach 10 Jahren** sollte auch eine Untersuchung auf KHK durchgeführt werden.

<sup>31</sup> S3 LL Version 3.2

<sup>32</sup> Chen 2009, Mulrooney 2012

- **Frauen**, die bei Erstdiagnose **< 30 Jahre** alt waren und bei denen im Bereich des **Thorax oder der Axillen bestrahlt** wurde, sowie Frauen, die eine **Mantelfeld, subtotale, totalnodale oder Ganzkörperbestrahlung** erhalten haben, sollten **ab 8 Jahre** nach Therapie regelmäßig auf das Vorliegen eines Mammakarzinoms untersucht werden. Hierbei soll sich an den aktuell geltenden Leitlinien für das Mammakarzinom orientiert werden.<sup>33</sup>
- Die **Früherkennungsuntersuchung** sollte für **Frauen ab dem 25. Lebensjahr** eine halbjährliche Tastuntersuchung und hochauflösende Ultraschalluntersuchung der weiblichen Brust und eine jährliche Magnetresonanz (MR)-Mammographie umfassen.<sup>34</sup>
- Die **Früherkennungsuntersuchung** für Frauen, die **nach dem 30. Lebensjahr** an einem Hodgkin Lymphom erkranken sollte **basierend auf den vorhandenen Risikofaktoren** individuell gestaltet werden.

---

<sup>33</sup> Lee 2008; Howell 2009; Swerdlow 2012; Schellong 2014; S3 LL 132

<sup>34</sup> Saslow 2007; Howell 2009

**6 Dokumentation und Qualitätsparameter**

Dokumentation in celsius37, Akte Hämoblastosen.

**7 Literatur/Quellenangaben**

Grundlage der Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie sind die zum Zeitpunkt der Freigabe aktuell gültigen internationalen Empfehlungen von Onkopedia, AWMF S3-Leitlinie; ESMO Clinical Practice Guidelines und NCCN sowie Übersichtsarbeiten, u.a. aus UpToDate. Die nachfolgenden Quellenangaben zur Leitlinie stellen nur eine Auswahl der Literaturquellen dar, die für die Erkrankung bedeutsam sind. Weitere Literaturquellen sind den internationalen Leitlinien zu entnehmen.

**Quellen 1**

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Kurzversion 3.2, 2022; AWMF Registernummer: 018/029 OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/> (abgerufen am: 11.04.2023).

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues; Swerdlow S, Campo E, Harris NL et al; The 2016 revision: *Blood*.2016 May 19; 127(20): 2375-2390

Juweid ME, Stroobants S et al; Use of Positron emission tomography for response assessment of lymphoma: *JClinOncol* 2007 Feb10;25(5):571-578

Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v168–v171, 2010/ 2011.

Adams, H. J., T. C. Kwee, B. de Keizer, R. Fijnheer, J. M. de Klerk, A. S. Littooi, and R. A. Nievelstein. 2014a. 'Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary?', *Annals of Oncology*, 25: 921-7.

Bednaruk-Mlynski, E.et. 2015. 'Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma', *Leuk Lymphoma*, 56: 377-82.

Hutchings, M. et al, 2006. 'Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma', *Haematologica*, 91: 482-9.

Voltin, C. A. et al, 2018. 'Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18', *Annals of Oncology*, 29: 1926-31.

Hartmann S et al; The time to relapse correlates with the histopathological growth pattern in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma; *Am J Hematol* 2019 Nov;94(11):1208-1213. doi: 10.1002/ajh.25607. Epub 2019 Aug 21

Younes S et al: Pitfalls in the Diagnosis of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma: Variant Patterns, Borderlines and Mimics; *Cancers (Basel)*, 2021 Jun 16;13(12):3021. doi: 10.3390/cancers13123021

Eichenauer et al: Histopathological growth patterns in patients with advanced nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma treated within the randomized HD18 study: a report from the German Hodgkin Study Group; *BJH* 2021, Short report

Boll B et al. 2011. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 118(24): 6292-6298.

Katherine H Xing et al: Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: a matched pair outcome analysis; *Blood*. 2014 Jun 5;123(23):3567-73. doi: 10.1182/blood-2013-12-541078. Epub 2014 Apr 8.

Ferdinandus, J. et al. (2023), Toxicities at one year follow-up in patients with advanced stage classical Hodgkin Lymphoma: results from the randomized phase III HD21 trial by the German Hodgkin Study Group. *Hematological Oncology*, 41: 363-364. [https://doi.org/10.1002/hon.3164\\_261](https://doi.org/10.1002/hon.3164_261).

**Literatur: Fertilitätserhaltung**

ISFP Practice Committee & Kim S.S. et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet* (2012) 29:465–468.

Harel S. et al. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2011, 96 (11)20.  
Balcerek, M., K. Behringer, A. Borgmann-Staudt, C. Bürkle, T. Fehm, M. Fey, A. Germeyer, M. Goeckenjan, J. Henes, M. Henes, S. Kliesch, M. Korell, J. Liebenthron, F. Nawroth, P. Sager, A. Schüring, M. von Wolff, and P. Wimberger. 2016. "Perspektive Fertilität Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Massnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen.

Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials; *J Clin Oncol.* 2013 Jan 10;31(2):231-9.doi: 10.1200/JCO.2012.44.3721. Epub 2012 Nov 13.

### Literatur: RT

Eich HT, Müller R-P, Engert A et al (2005) Comparison of 30 Gy versus 20 Gy involved field radiotherapy after two versus four cycles ABVD in early stage Hodgkin's lymphoma: interim analysis of the German Hodgkin Study Group Trial HD10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(2)(Suppl 1):1.

### Literatur: Rezidivtherapie

Sureda A, Constans M, Iriando A, et al. *Ann Oncol* 2005; 16: 625–33.

Josting et al., HD-R2: *J Clin Oncol* 2010;28(34):5074-5080.

Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al., HD-R1: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065-2071.

Montanari F, Diefenbach C. Relapsed Hodgkin Lymphoma: Management Strategies. *Curr Hematol Malig Rep* 2014;9(3):284-93.

Morschhauser F et al, Risk- adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008;26:5980-7.

Moskowitz CH 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(9980): 1853-1862. 2015.

Martinez C et al, Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stemcell transplantation. *Annals of Oncology* 2013; 24:2430–2434.

Sureda et al, Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study – a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/ Transplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012;97:310-17.

Boll B et al, German Hodgkin study group phase I trial of doxorubicin, vinblastin, dacarbazine and lenalidomide (AVD-Rev) for older hodgkin lymphoma patients. *Blood* 2013;122:3054.

Viviani et al, Brentuximab vedotin (BV) an effective treatment for transplant ineligible patients with relapsed/refractory (R/R) Hodgkin lymphoma (HL). EHA 2015, Poster, Abstr. #E1142.

Moskowitz et al, Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:456-460.

Johnston et al, A Phase II Trial of The Oral Mtor Inhibitor Everolimus in Relapsed Hodgkin Lymphoma. *Am J Hematol.* 2010 May ; 85(5): 320–324.

Fehniger et al, A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;118(19):5119-25.

Younes A et al, Panobinostat in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma After Autologous Stem-Cell Transplantation: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20;30(18):2197-203.

Josting et al; Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease, *Ann Oncol.* 2002 Oct;13(10):1628-35.

Younes A et al; Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30- Positive Lymphomas. *New England Journal of Medicine* 2010;363:1812-1821.

Chen RW et al; Results from a pivotal phase II study of brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL). *ASCO Meeting Abstracts* 2011;29:8031.

N. Schmitz et al; Long-term follow up in relapsed Hodgkin's disease (HD): Updated results of the HD-R1 study comparing conventional chemotherapy (cCT) to high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous haematopoietic stem cell transplantation (ASCT) of the German Hodgkin Study Group (GHSg) and the Working Party Lymphoma of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), ASCO 2005, abstract 6508.

A. J. Moskowitz; Novel Agents in Hodgkin Lymphoma. *Corr Oncol.Rep* DOI 10.1007/s11912-012-0251-y, Springer Science+Business Media, LLC 2012.

### **Literatur: Responsebeurteilung**

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* 2014 32:3059-3067.

Cheson BD et al; Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma, *J Clin Oncol* 25:579-586.

### **Literatur: Folgeschäden / Sekundärmalignome**

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

Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.*2007;109(5):1878-1886.

Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin Pulmonary Toxicity Has a Negative Impact on the Outcome of Patients With Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.*2005;23(39):7614-762

Travis et al 2002. 'Lung Cancer Following Chemotherapy and Radiotherapy for Hodgkin's Disease', *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 94: 182-92.

Kreissl et al., Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group, *The Lancet. Oncology* 17(10): 1453-1462.

Behringer et al., Cancer-Related Fatigue in Patients With and Survivors of Hodgkin Lymphoma: The Impact on Treatment Outcome and Social Reintegration, *J Clin Oncol* . 2016 Dec 20;34(36):4329-4337.

**Anhang: Therapieprotokolle**

**ABVD**<sup>35</sup>: Adriamycin kann gegen liposomales Doxorubicin (Myocet) bei kardialer Komorbidität ausgetauscht werden.

Adriamycine	25mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1 + 15
Bleomycin	10mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1 + 15
Vinblastine	6mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1 + 15
Dacarbazine	375mg/m <sup>2</sup> i.v.		Tag 1 + 15

Wiederholung: Tag 29

**A-AVD**<sup>36</sup> (6 Zyklen)

Brentuximab Vedotin	1,2 mg /kg KG	i.v.	Tag 1 + 15
Adriamycine	25mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1 + 15
Vinblastine	6 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1 + 15
Dacarbazine	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1 + 15

**Sequential A-AVD**<sup>37</sup>

Brentuximab Vedotin	1,2 mg /kg KG	i.v.	Tag 1 + 15 (Zyklus 1-2 und Zyklus 9-12)
Adriamycine	25mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1 + 15 (Zyklus 3-8)
Vinblastine	6 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1 + 15 (Zyklus 3-8)
Dacarbazine	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1 + 15 (Zyklus 3-8)

**BEACOPP baseline/esc**<sup>38</sup>: Deeskalationsschema beachten

	base	esk	Appl	Schema
Bleomycin	10mg/m <sup>2</sup>	10mg/m <sup>2</sup>	i.v.	8
Etoposid	100mg/m <sup>2</sup>	200mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-3
Adriamycin	25mg/m <sup>2</sup>	35mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
Cyclophosphamid	650mg/m <sup>2</sup>	1250mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
Vincristin	1,4*mg/m <sup>2</sup>	1,4*mg/m <sup>2</sup>	i.v.	8
Procarbazin	100mg/m <sup>2</sup>	100mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-7
Prednison	40mg/m <sup>2</sup>	40mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-14
G-CSF	-	+	s.c.	4-14

\* maximal 2,0mg

**Brentuximab-Vedotin**<sup>39</sup>:

Medikament	Dosis	Route	Schema
Brentuximab Vedotin	1,8mg/kg KG	i.v.	1

Wiederholung Tag 21

<sup>35</sup> Engert et al; J Clin Oncol 2007

<sup>36</sup> Conners JM et al., N Engl J Med 2018; 378:331-344

<sup>37</sup> Evans AM, J Clin Oncol 2018; 36:3015-3022

<sup>38</sup> Diehl et al; J Clin Oncol 2009

<sup>39</sup> Jounes A. et al., J Clin Oncol 30:2183ff, 2012

### Brentuximab Vedotin, Nivolumab <sup>40</sup>

Medikament	Dosis	Route	Schema
Brentuximab Vedotin	1,8mg/kg KG	i.v.	1
Nivolumab	3mg/kg	i.v.	1

Wiederholung Tag 21

### ICE <sup>41</sup>

Medikament	Dosis	Route	Schema
Ifosfamid	5g/m <sup>2</sup>	i.v. cont. 24h	2
Mesna	adäquat	i.v. cont. 24h	2
Carboplatin	AUC 5 max 800mg	i.v.	2
Etoposid	100mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-3
G-CSF		s.c.	5-12

Wh. Tag 21

### ICE – Pembrolizumab <sup>42</sup>

Medikament	Dosis	Route	Schema
Ifosfamid	5g/m <sup>2</sup>	i.v. cont. 24h	2
Mesna	adäquat	i.v. cont. 24h	2
Carboplatin	AUC 5 max 800mg	i.v.	2
Etoposid	100mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-3
Pembrolizumab	200mg	i.v.	1
G-CSF		s.c.	5-12

Wh. Tag 21

### DHAP <sup>43</sup>

Dexamethason: Bei Gabe von Akynzeo Dosisreduktion von Dexamethason um 50% (=20mg Fortecortin Tag 1-4)

Medikament	Dosis	Route	Schema
Dexamethason	40mg	i.v.	1-4
Cisplatin	100mg/m <sup>2</sup>	i.v. cont. 24h	1
Cytarabin	2x 2g/m <sup>2</sup>	i.v. (3h)	2
Bewässerung	250ml/h		ab 2h vor Cispl.
G-CSF		s.c.	bis L > 2,5 G/μl

Wh. Tag 21 oder 29

<sup>40</sup> Advani et al.; Blood. 2021 Aug 12;138(6):427-438.

<sup>41</sup> Moskowitz et al; J Clin Oncol 1999

<sup>42</sup> Locke J et al; Blood (2021) 138 (Supplement 1): 229.

<sup>43</sup> Josting et al; Ann Oncol 2002

#### IGEV<sup>44</sup>

Medikament	Dosis	Route	Schema
Ifosfamid	2000mg/m <sup>2</sup>	i.v. (2h)	1-4
Bewässerung (NaCl)	2000ml	i.v.	1-4
Mesna	2600mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-4
Gemcitabine	800mg/m <sup>2</sup>		1, 4
Vinorelbine	20mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
Prednisolon	100mg/m <sup>2</sup>		1-4
G-CSF		s.c.	7-12

Wh. Tag 22

#### Pembrolizumab<sup>45</sup>

Medikament	Dosis	Route	Schema
Pembrolizumab	200mg	i.v.	1
Wiederholung Tag 21			
Pembrolizumab	400mg	i.v.	1

Wiederholung Tag 43

#### Pembrolizumab-GVD<sup>46</sup>

Medikament	Dosis	Route	Schema
Doxorubicin pegyliert liposomal (Caelyx)	15mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1,8
Gemcitabine	1000mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1,8
Vinorelbine	20mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1,8
Pembrolizumab	200mg	i.v.	1

Wiederholung Tag 21

#### Nivolumab<sup>47</sup>

Medikament	Dosis	Route	Schema
Nivolumab	240mg	i.v.	1

Wiederholung Tag 21

#### BrECADD<sup>48</sup>

Medikament	Dosis	Route	Schema
Brentuximab vedotin	1,8mg/kg	i.v.	1
Cyclophosphamid	1250mg/m <sup>2</sup>	i.v.	2
Doxorubicin	40mg/m <sup>2</sup>	i.v.	2
Etoposide oder Etoposide phosphate	150mg/m <sup>2</sup>	i.v.	2-4
Dacarbazine	250mg/m <sup>2</sup>	i.v.	3-4
Dexamethason	40mg	p.o.	2-5
Peg. G-CSF recommended (e.g. Neulasta®)	6mg	s.c.	5

Wiederholung Tag 22

<sup>44</sup> Santoro et al; Haematologica 2007

<sup>45</sup> Chen R, Blood 2019;134(14): 1144-1153; Kuruvilla J et al.; Lancet Oncology, 2021 Apr;22(4):512-524

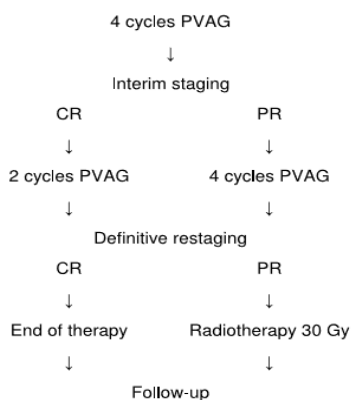
<sup>46</sup> A.J. Moskowitz et al.: J.Clin. Oncol.2021 Jun 25.

<sup>47</sup> Younes A, Lancet Oncol. 2016;17(9):1283

<sup>48</sup> Ferdinandus, J. et al. 2023; Hematological Oncology, 41: 363-364

**PVAG**<sup>49</sup>

PVAG scheme			
Prednisone	40 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	day 1-5
Vinblastine	6 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	day 1
Doxorubicine	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	day 1
Gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	day 1
Recycle day 22			
Dose reduction scheme*			
Prednisone	40 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	day 1-5
Vinblastine	5 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	day 1
Doxorubicine	40 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	day 1
Gemcitabine	800 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	day 1



**Figure 2. PVAG: drug doses, schedules, and therapy scheme.** \*Applied if leukocyte count < 2000/ $\mu$ L and platelets < 75 000/ $\mu$ L until day 14 after first control or in case of leukopenia WHO grade IV for more than 4 days

**Anhang: Laufende Studien**

---

**Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)**

---

<sup>49</sup> Boll B et al., Blood 2011