

AKTUELLE THERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN HODGKIN-LYMPHOMS

PD Dr. med. Boris Böll
Universitätsklinikum Köln

VNR: 2760909011367260011 | Gültigkeit: 24.09.2021 – 24.09.2022

1 EINLEITUNG

Das Hodgkin-Lymphom (HL) zählt mit einer jährlichen Inzidenz von 3 Fällen pro 100.000 Personen zu den häufigsten Lymphomen der westlichen Welt und kann in zwei Hauptvarianten eingeteilt werden: das klassische Hodgkin-Lymphom (cHL), welches etwa 90 % der Fälle ausmacht, und das noduläre Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom (NLPHL). Das cHL kann in vier morphologische Subtypen unterteilt werden, die aber keine unterschiedliche Behandlung zur Folge haben. Diese sind: nodulär-sklerosierend, gemischt, lymphozytenreich und lymphozytenarm [Engert und Younes 2020, Kuppers et al. 2012]. Die Heilungsrate beträgt mehr als 90 % bei HL-Patienten mit Frühstadium [Dalal et al. 2020] und auch im fortgeschrittenen Stadium sind Raten von 90 % mit intensiverer Therapie möglich [Borchmann et al. 2017].

Das Auftreten von HL zeigt in westlichen Ländern eine bimodale Verteilung mit erhöhtem Auftreten bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sowie im hohen Alter [Engert und Younes 2020]. Bei etwa 70 % der Patienten präsentiert sich das HL mit einer schmerzlosen Lymphknotenschwellung. Besteht eine Lymphknotenschwellung über mehr als vier Wochen oder zeigt diese eine eindeutige Progredienz, wird empfohlen, diese mittels Exzision oder Biopsie und histologischer Untersuchung abzuklären [S3-Leitlinie 2020]. Bei ca. 40 % der Patienten treten außerdem sogenannte B-Symptome auf. Diese

umfassen ein nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38 °C, Nachtschweiß sowie einen Gewichtsverlust von mehr als 10 % Körpergewicht innerhalb von sechs Monaten [S3-Leitlinie 2020].

Die Tumorzellen beim HL (Hodgkin- und Reed-Sternberg-[HRS-]Zellen beim cHL beziehungsweise Lymphozyten-prädominante Zellen [LP-Zellen] beim NLPHL) machen nur etwa 0,1 – 2 % des Tumorgewebes aus. Beide haben ihren Ursprung in B-Zellen [Kuppers et al. 2012]. Die HRS-Zellen zeigen ein unterdrücktes B-Zellprogramm und eine unvollkommene Immunglobulin-Expression [Wang et al. 2019]. Die HRS-Zellen exprimieren nicht mehr die B-Zellmarker *Cluster of Differentiation* (CD) 19 und 20, stattdessen exprimieren sie CD15 und CD30 [Bienz et al. 2020].

Die Einteilung in die vier Krankheitsstadien des HL erfolgt nach der Cotswold-modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation unter Zuhilfenahme von Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Computertomographie (CT) [S3-Leitlinie 2020]. Die Stadien I und II ohne Risikofaktoren gelten in Europa als Frühstadien, I und II mit Risikofaktoren gelten als intermediäre Stadien und III und IV als fortgeschritten. Die Stadien können durch den Zusatz A (keine B-Symptome) oder B (Vorliegen von B-Symptomen) erweitert werden (Tabelle 1) [Dalal et al. 2020].

Tabelle 1: Stadieneinteilung des HL; modifiziert nach [S3-Leitlinie 2020].

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

2 ÄTIOLOGIE UND PATHOLOGIE

Die HRS-Zellen entstehen durch maligne Transformation von B-Zellen aus Keimzentren, welche in verschiedenen B-Zell-Entwicklungsstadien geschehen kann [Küppers et al. 1994]. Hierbei tragen häufig auftretende Chromosomen-Imbalances und Veränderungen der Kopienanzahl zu Mutationen und zur Beeinflussung mehrerer onkologischer Signalwege bei [Cirillo et al. 2019]. Bei HRS-Zellen sind die drei bekannten Signalwege *Nuclear Factor-κB* (NF-κB), *Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription* (JAK/STAT) und *Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase* (MAPK/ERK) aktiv, die das Überleben der Tumorzellen steigern [Bienz et al. 2020].

Es wird vermutet, dass eine vorangegangene Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) zur Entstehung des HL beitragen kann. So haben Personen mit durchgestandener infektiöser Mononukleose ein erhöhtes cHL-Risiko. Dabei ist das Risiko vom Zeitpunkt der Primärinfektion abhängig und beträgt im Mittel 2,9 Jahre. Es gibt drei EBV-codierte Proteine, die mit der Pathogenese von

cHL in Verbindung stehen: Das *Epstein-Barr Nuclear Antigen 1* (EBNA1) kann zum Wachstum und Überleben von HRS-Zellen beitragen, indem es den Proteintyrosinphosphatase-Rezeptor Typ K herunterreguliert. Das CD40-Rezeptorhomolog *Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein 1* (LMP1) induziert mehrere in HRS-Zellen aktivierte Signalwege wie NF-κB oder JAK/STAT und das Protein LMP2A imitiert den B-Zellrezeptor (BCR) und ermöglicht somit B-Zellentwicklung ohne BCR-Signale [Murray und Young 2019].

Beim HL existiert außerdem eine diverse Tumormikro-umgebung, die aus Lymphozyten, myeloiden Zellen und Stromazellen besteht [Bienz et al. 2020]. Die HRS-Zellen sekretieren Zytokine, die hauptsächlich regulatorische und Helfer-T-Zellen, aber auch Makrophagen, Mastzellen, neutrophile und eosinophile Granulozyten, B- und Plasmazellen sowie Fibroblasten anlocken. Diese Zellen tragen durch Sekretion von Zytokinen und Chemokinen zur Proliferation und zum Erhalt der HRS-Zellen bei [Cirillo et al. 2019].

3 THERAPIE FRÜHER UND INTERMEDIÄRER STADIEN (I+II)

Es wird empfohlen, dass soweit möglich alle Patienten im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden [S3-Leitlinie 2020]. Die Therapieempfehlungen der frühen und intermediären Stadien gemäß der deutschen Leitlinie sind in Tabelle 2 aufgeführt. Trotz hoher Heilungsraten nach Anwendung der Erstlinientherapie kommt es häufig zu Nebenwirkungen, die Langzeitfolgen nach sich ziehen können.

Dazu gehören unter anderem Myelosuppression und assoziierte Zytopenie, die mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergehen, außerdem Sterilität, Hypothyreoidismus, kardiovaskuläre Erkrankungen und insbesondere bei Bleomycin auch Lungentoxizitäten [Dalal et al. 2020].

Tabelle 2: Therapie des frühen und intermediären HL-Stadiums; modifiziert nach [Borchmann et al. 2021, S3-Leitlinie 2020].

Frühes Stadium	Therapie
cHL	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie • Zwei Zyklen Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin (ABVD) gefolgt von Strahlentherapie mit einer Verschreibungsdosis von 20 Gy • Anschließend PET/CT; falls positiv: Therapie mit zwei Zyklen der Kombinationstherapie BEACOPP_{eskaliert} (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin [Adriamycin], Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Predniso[lo]n)
NLPHL	<ul style="list-style-type: none"> • Beim Stadium IA soll nur eine Strahlentherapie mit 30 Gy erfolgen
Intermediäres Stadium	<ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten ≤ 60 Jahren bei Erstdiagnose: Chemotherapie mit zwei Zyklen BEACOPP_{eskaliert} gefolgt von zwei Zyklen ABVD (2+2); falls nicht möglich: vier Zyklen ABVD • Nach Anwendung des 2+2-Schemas soll eine PET durchgeführt werden (PET4); bei negativer PET4 kann eine anschließende Strahlentherapie weggelassen werden, ohne die Tumorbehandlung negativ zu beeinflussen • Bei Patienten > 60 Jahren: zwei Zyklen ABVD gefolgt von zwei Zyklen AVD

4 THERAPIE FORTGESCHRITTENER STADIEN (III+IV)

Die Therapie orientiert sich am Stadium der Erkrankung, dem Alter der Patienten und deren Begleiterkrankungen sowie dem individuellen Krankheitsverlauf. Dieser wird mittels PET/CT evaluiert. Das cHL und das NLPHL können im fortgeschrittenen Stadium mit der gleichen Therapie behandelt werden.

Bei schwangeren Patientinnen erfolgt die Betreuung interdisziplinär, möglichst unter Einbeziehung von Gynäkologen und Geburtshelfern, Neonatologen sowie Onkologen. Eine Behandlung mit Chemotherapeutika sollte erst ab dem zweiten Trimenon erfolgen und spätestens zwei Wochen vor der Entbindung beendet werden. Zudem sollte auf Strahlentherapie verzichtet werden [S3-Leitlinie 2020].

4.1 ERSTLINIENTHERAPIE

Die fortgeschrittenen Stadien sollen bei Patienten ≤ 60 Jahren mit BEACOPP_{eskaliert} (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin [Adriamycin], Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Predniso[lo]n) behandelt und nach zwei Zyklen mittels PET/CT überprüft werden. Ist diese negativ, sollen noch zwei Zyklen durchgeführt werden. Ist sie positiv, sollen weitere vier Zyklen folgen [S3-Leitlinie 2020]. Als Erstlinientherapie kommen bei Kontraindikationen zu BEACOPP_{eskaliert} aber auch ABVD (Doxorubicin [Adriamycin], Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; internationaler Standard) und Brentuximab Vedotin (BV), Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin (A+AVD) als

Therapieschema infrage [Dalal et al. 2020, S3-Leitlinie 2020]. Der Einsatz von BEACOPP bei Patienten > 60 Jahren wird nicht empfohlen. Stattdessen können zwei Zyklen ABVD gefolgt von vier bis sechs Zyklen AVD, bei Nichtansprechen alternativ sechs bis acht Zyklen Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabin (PVAG) jeweils gefolgt von lokalisierter Strahlentherapie verwendet werden [S3-Leitlinie 2020]. Auch der sequentielle Ansatz von zwei Zyklen BV gefolgt von zweimal drei Zyklen AVD und anschließend vier Zyklen BV erwies sich in einer Phase-II-Studie bei etwa 80 % der Patienten, die sechs Zyklen AVD erhielten, als wirksam [Evens et al. 2018].

erfolgen. Für die anderen Therapien ist der Stellenwert von PET/CT noch nicht ausreichend geprüft, daher soll das PET-/CT-Ergebnis die Therapieentscheidung nicht beeinflussen [S3-Leitlinie 2020]. Für Patienten mit *Human-Immundeficiency-Virus*-(HIV-)assoziertem HL sind sechs Zyklen BEACOPP_{basis} oder sechs bis acht Zyklen ABVD angeraten [S3-Leitlinie 2020]. Mit der anschließenden konsolidierenden Therapie werden die Ergebnisse der Initialtherapie aufrechterhalten. Patienten, die nach der Chemotherapie noch PET-/CT-positives Restgewebe zeigen, sollen mit 30 Gy bestrahlt werden [S3-Leitlinie 2020].

Die Entscheidung über eine konsolidierende Strahlentherapie nach BEACOPP_{eskaliert} soll anhand von PET/CT

In Abbildung 1 sind die Behandlungsempfehlungen gemäß der deutschen S3-Leitlinie schematisch dargestellt.

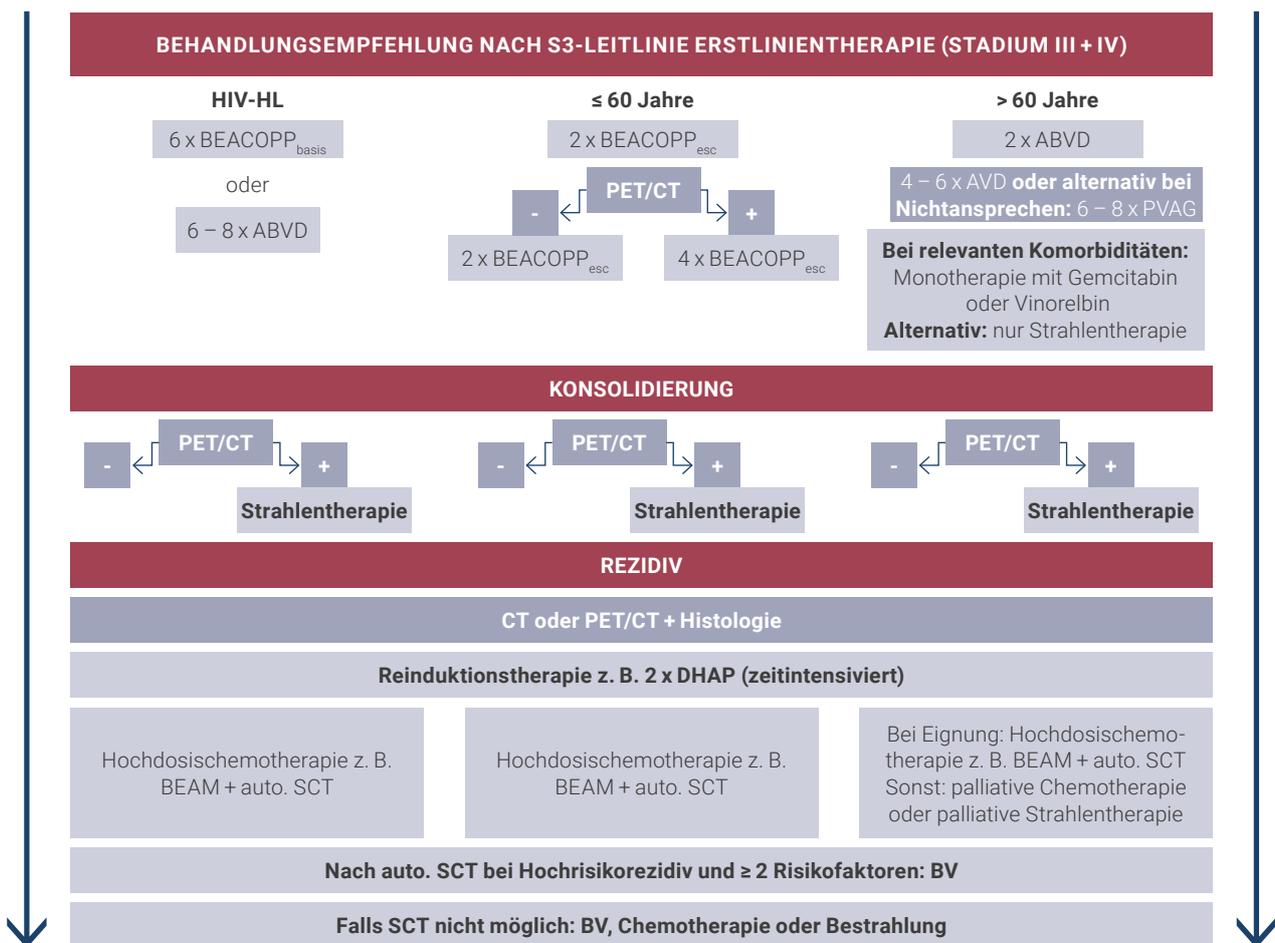


Abbildung 1: Therapiealgorithmus des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms; modifiziert nach [S3-Leitlinie 2020].

ABVD: Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; auto.: autolog; AVD: Doxorubicin (Adriamycin), Vinblastin, Dacarbazin; BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison; BEAM: Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; BV: Brentuximab Vedotin; CT: Computertomographie; DHAP: Dexamethason, Hochdosis-Cytosin-Arabinosid, Cisplatin; esc: eskaliert; HIV: *Human Immundeficiency Virus*; HL: Hodgkin-Lymphom; PET: Positronen-Emissionstomographie; PVAG: Prednison, Vinblastin, Doxorubicin (Adriamycin), Gemcitabin; SCT: Stammzelltransplantation.

4.2 REZIDIVTHERAPIE

Etwa 5 – 10 % der HL-Patienten zeigen sich gegenüber der initialen Behandlung refraktär und bei 10 – 30 % tritt nach einer initialen vollständigen Remission ein Rezidiv auf [Ansell 2018]. Die Diagnose des Rezidivs sollte mittels CT oder PET-CT erfolgen und histologisch gesichert werden. Eine *Salvage*-Therapie, d. h. Reinduktionstherapie, normalerweise bestehend aus zwei Zyklen von zeitintensiviertem Dexamethason, Hochdosis-Cytosin-Arabinosid und Cisplatin (DHAP) gefolgt von einer Hochdosistherapie, die sich meist aus Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan

(BEAM) zusammensetzt, und zusätzlicher autologer Stammzelltransplantation, wird bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL eingesetzt [S3-Leitlinie 2020, von Keudell und Younes 2019]. Auch andere Chemotherapieschemata sind möglich. Eine Übersicht ist in Tabelle 3 dargestellt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bis zu 30 % der Patienten aufgrund mangelnder Chemosensitivität nicht für diese Behandlungen geeignet sind. Bei Versagen dieser Therapieoptionen stellen BV oder Checkpointinhibitoren weitere Möglichkeiten dar, die in mehreren Studien ein gutes Ansprechen gezeigt haben [Vassilakopoulos et al. 2020].

Tabelle 3: *Salvage*-Therapieschemata bei rezidiviertem/refraktärem HL; modifiziert nach [Vassilakopoulos et al. 2020].

Chemotherapieschema		Autor	# Pat.	OR [%]	CR [%]	Ergebnis Überleben	% Pat. PBSC-Mobilisierung
Intensiv	Dexa-BEAM	Schmitz	44	81	27	34 % (3-Jahre-FFTF)	NR
	Mini-BEAM	Linch	20				
Enthält Platin	ESHAP	Aparicio	22	73	41	35 % (3-Jahre-DFS)	NR
	ASHAP	Rodriguez	56	70	34	36 % (4-Jahre-EFS)	NR
	DHAP	Josting	281	NR	72	62 % (3-Jahre-FFTF)	NR
Enthält Ifosfamid	ICE	Moskowitz	65	88	26	58 % (43-Monate-EFS)	96,9 %
	IVOx	Sibon	34	76	32	63 % (5-Jahre-EFS)	90 %
Enthält Gemcitabin	GDP	Baetz	23	69	17	NR	100 %
	GEM-P	Chau	21	80	24	40,4 % (1-Jahr-PFS)	15 %
	IGEV	Santoro	91	81	54	NR	98,7 %
Andere	Bendamustin	Moskowitz	18	75	38	NR	NR

ASHAP: Adriamycin, Solumedrol, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin; CR: Vollremission; Dexa-BEAM: Dexamethason, Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; DHAP: Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin; DFS: krankheitsfreies Überleben; EFS: ereignisfreies Überleben; ESHAP: Etoposid, Methylprednisolon, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin; FFTF: Freiheit von Therapieversagen; GDP: Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin; GEM-P: Cisplatin und Methylprednisolon; ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; IGEV: Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin, Prednison; IVOx, Ifosfamid, Etoposid, Oxaliplatin; Mini-BEAM: Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; NR: nicht berichtet; OR: Gesamtansprechen; PBSC: Periphere Blutstammzellen; Pat: Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben.

Konsolidierungstherapien nach Transplantation von Hochrisikorezidiv-Patienten sollten Doppelhochdosis und/oder BV beinhalten. Für die Behandlung mit BV konnte in der AETHERA-Studie ein um 48 % geringeres Risiko eines Progresses oder Rezidivs nach fünf Jahren im Vergleich zu Placebo beobachtet werden [Moskowitz et al. 2018]. Anschließend erfolgt eine Bestrahlung von Resten [S3-Leitlinie 2020]. Eine allogene Stammzelltransplantation ist für einen geringen Anteil

der Patienten eine Option, bei denen eine *Salvage*-Therapie nach Rezidiv und autologer Stammzelltransplantation versagt hat oder die nicht dafür geeignet sind [S3-Leitlinie 2020, von Keudell und Younes 2019]. Die Rezidivfreiheit dieser Patienten beträgt nach drei Jahren allerdings nur etwa 40 %, weshalb alternative Therapien mit Biologika, die eine bessere Effektivität und geringere Toxizität aufweisen, besser geeignet sein können [Rashidi et al. 2016].

Bei älteren Patienten > 60 Jahren kann eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erfolgen, wenn der Patient dafür qualifiziert ist. Ist er das nicht, empfehlen sich BV, Checkpointinhibitoren oder eine palliative Chemotherapie. Eine palliative Strahlentherapie ist ebenso möglich. Patienten mit HIV-HL sollten bei Eignung ebenso wie Patienten ≤ 60 Jahren bei Rezidiv eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation erhalten. Möglich ist dies auch für geeignete Patienten > 60 Jahren [S3-Leitlinie 2020]. Statt Transplantation kann bei ausgewählten Patienten mit lokalisertem Spätrezidiv ohne B-Symptome eine Bestrahlung gewählt werden. Kommt eine Transplantation nicht infrage, sollte BV, Chemotherapie oder Bestrahlung angewendet werden. Ist eine allogene Transplantation angedacht, sollten die Patienten nicht mit einer myeloablativen Konditionierung behandelt werden [S3-Leitlinie 2020].

4.3 SUPPORTIVTHERAPIE

Durch die Chemotherapie werden Nebenwirkungen ausgelöst, die meist Übelkeit, Erbrechen, Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie umfassen und ebenfalls einer Behandlung bedürfen. Häufig werden Antiemetika, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), Antibiotika, Transfusionen und Immunglobulin-Ersatztherapie angewendet [Bonafede et al. 2018].

Bei Therapie mit ABVD sollte keine prophylaktische Antibiotikagabe erfolgen. Wird BEACOPP^{eskaliert} verwendet, soll hingegen Cotrim über die gesamte Therapiedauer und ein Fluorchinolon der Gruppe 2 oder 3 während der Aplasiphasen verabreicht werden [S3-Leitlinie

2020]. Die Gabe von G-CSF wird bei A+AVD [Rote Liste 2020], BEACOPP^{eskaliert} und Rezidivtherapie, aber nicht routinemäßig bei ABVD empfohlen. Auf Erythropoetin soll verzichtet werden. Treten während der Behandlung Neuropathien auf, kann Vincristin abgesetzt werden [S3-Leitlinie 2020]. Bei Anwendung von BV muss ebenso bei Auftreten von Neuropathien, die die Funktion und/oder Alltagsaktivitäten beeinflussen, die Dosis verringert und die Behandlung pausiert oder bei motorischen oder stark behindernden sensorischen Neuropathien die Behandlung beendet werden [Rote Liste 2020].

4.4 VERHÜTUNG UND FORTPFLANZUNG

Bei allen Patienten im zeugungsfähigen Alter muss eine Beratung und gegebenenfalls Kryokonservierung von Eizellen, ovariellen Gewebe bzw. Spermien angeboten werden. Während der Therapie werden individuelle Maßnahmen zur Verhütung empfohlen [S3-Leitlinie 2020]. Die Kryokonservierung gehört seit Mai 2019 zum Leistungskatalog der Krankenkassen.

Die am häufigsten verwendeten Chemotherapieschemata ABVD und BEACOPP sind gonadotoxisch und reduzieren die männliche Fertilität, wobei die Effekte bei ABVD temporär sind, sich aber mit Länge der Behandlung akkumulieren und permanent werden können, und bei BEACOPP generell dauerhafter sind [Amin et al. 2020]. Für ABVD wurden zudem negative Effekte auf die Eierstockreserve nachgewiesen [Policiano et al. 2020]. Auch BEACOPP kann zu einer Ovarialinsuffizienz führen, die in einer englischen Studie über 20 % der Patientinnen betraf [Russell et al. 2021]. Bei A+AVD konnten bisher keine Fertilitätsunterschiede im Vergleich zu ABVD festgestellt werden (Fünfjahresdaten) [Straus et al. 2020b].

5 VERGLEICH DER THERAPIEN UND MEDIKAMENTE

Die wichtigsten Parameter beim Vergleich von Erstlinientherapien des fortgeschrittenen HL sind das progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*; PFS) und das Gesamtüberleben (*Overall Survival*; OS), wobei gemäß einer britisch-französisch-deutschen Studie die Ärzte das

OS und Patienten eher das PFS als wichtiger bewerten [Brockelmann et al. 2019]. Langzeit- und *Real-World*-Daten sind ebenfalls relevant, um die Effektivität zu beurteilen. Tabelle 4 zeigt eine Ergebnisübersicht von PET-adaptierten Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen HL.

Tabelle 4: Studien zur PET-adaptierten Therapie des fortgeschrittenen HL; modifiziert nach [Allen und Winter 2019].

Studie	PET+ (Deauville-Definition)	N	Behandlung	PFS [%]	OS [%]
SWOG 0816	18 % (4 – 5)	336	2 ABVD → PET (-) 4 ABVD PET (+) 6 BEACOPPesc	79 % (gesamt) 82 %, 2 Jahre 64 %, 2 Jahre p = 0,04	98 % (gesamt) p = NS
RATHL	16 % (4 – 5)	1412	2 ABVD → PET (-) 4 ABVD 4 AVD PET (+) BEACOPPesc BEACOPP14	83 % (gesamt) 85 %, 3 Jahre 84 %, 3 Jahre p = 0,48 67,5 %, 3 Jahre	96 % (gesamt) 97,2 %, 3 Jahre 97,6 %, 3 Jahre p = NS 87,8 %, 3 Jahre
GITL/FIL HD 0607	19 % (4 – 5)	782	2 ABVD → PET (-) 4 ABVD (keine LNM) 4 ABVD (LNM) 4 ABVD + ISRT (LNM) PET (+) BEACOPPesc BEACOPP + R	82 % (gesamt) 87 %, 3 Jahre 86 % 93 % 97 % p = 0,29 60 %, 3 Jahre 57 %, 3 Jahre 63 %, 3 Jahre p = 0,53 p = 0,001	97 % (gesamt) 99 %, 3 Jahre 89 %, 3 Jahre p < 0,001
LYSA AHL2011 interim results	12 % (4 – 5)	823	6 BEACOPPesc 2 BEACOPPesc → PET2 (-) 4 ABVD PET2 (+) 4 BEACOPPesc	87 % (gesamt) 86,2 %, 5 Jahre 85,7 %, 5 Jahre 79,4 %, 5 Jahre p = 0,68	95,2 % (gesamt) 96,4 %, 5 Jahre 90,9 %, 5 Jahre p = 0,91
HD0801	20 % (3 – 5)	519	3 ABVD PET2 (-) 4 ABVD PET (+) HDCT + SCT	80 % (gesamt) 81 %, 2 Jahre 76 %, 2 Jahre p = NR	97 % (gesamt)
GHSB HD18	48 % (3 – 5)	2100	2 BEACOPPesc → PET2 (-) 2 BEACOPPesc 4 – 6 BEACOPPesc 434 PET 2 (+) 6 BEACOPPesc + R 6 BEACOPPesc	89,4 % (gesamt) 92,2 %, 5 Jahre 90,8 %, 5 Jahre 88,1 %, 5 Jahre 89,7 %, 5 Jahre p = 0,46	95,6 % (gesamt) 97,7 %, 5 Jahre 95,4 %, 5 Jahre 93,9 %, 5 Jahre 96,4 %, 5 Jahre p = NS
ECHELON-1	7 % (4 – 5) 8 % (4 – 5)	1040	6 A + AVD 6 ABVD	82 % 2 Jahre modifiziertes PFS (gesamt) PET (+) 58 % PET (-) 85 % 77 %, 2 Jahre PET (+) 42 % PET (-) 82 % p = 0,04	96,6 %, 2 Jahre 94,2 %, 2 Jahre HR 0,72 p = 0,20

(A+)AVD: (Brentuximab Vedotin,) Doxorubicin (Adriamycin), Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Predniso(lo)n; HDCT: Hochdosis-Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; ISRT: Involved Site Radiotherapie; LNM: große nodale Masse ≥ 5 cm; NR: nicht berichtet; NS: nicht signifikant; OS: Gesamtüberleben; PET(+)/PET(-): Positronen-Emissions-Tomographie positiv/negativ; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Rituximab; SCT: Stammzelltransplantation.

ABVD vs. BEACOPP

Das ABVD-Schema wird vorzugsweise im anglo-amerikanischen Raum, BEACOPP hingegen in europäischen Ländern wie Frankreich und Deutschland eingesetzt [Brockelmann et al. 2019]. Die BEACOPP-Therapie zeigt in Studien ein besseres OS und PFS (Tabelle 5), aber auch in einigen Bereichen geringfügig mehr Toxizität und maligne Sekundärerkrankungen als ABVD [Allen und Winter 2019, Andre et al. 2020]. Unter ABVD wird die Fertilität von jungen Patienten wenig beeinflusst und Neutropenien treten zwar häufig auf, beeinträchtigen die Dosisdichte jedoch nicht. Ebenso kommt es extrem selten zu behandlungsbezogenen Todesfällen.

Unter BEACOPP sind die Infertilitäts-, Neutropenie- und Hospitalisierungsraten höher, aber die behandlungsbezogenen Tode und malignen Sekundärerkrankungen trotzdem auf einem geringen Niveau [Allen und Winter 2019]. Auch nach zehn Jahren war das OS in einer Metaanalyse von vier Studien unter BEACOPP mit knapp 85 % höher als unter ABVD mit etwa 80 %. Gleiches gilt für das PFS nach sieben Jahren, was mit ca. 81 % unter BEACOPP signifikant höher war als unter ABVD mit etwa 71 %. Sekundärer Krebs wie Myelodysplasie oder akute myeloische Leukämie trat mit 9,6 % hingegen unter BEACOPP häufiger auf als unter ABVD (6,3 %) [Andre et al. 2020].

Tabelle 5: Vergleich der Studienergebnisse zur Therapie mit ABVD vs. BEACOPP; modifiziert nach [S3-Leitlinie 2020].

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

ABVD: Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Predniso(lo)n; PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; esc: eskaliert; std: Standard; †: 7-Jahres-PFS; ‡: 4-Jahres-PFS.

A+AVD vs. ABVD

Um die durch Bleomycin verursachte Lungentoxizität, die etwa jeden fünften Patienten betrifft, zu verringern, wurde das Schema AVD erprobt. In der RATHL-Studie führte das Weglassen von Bleomycin nach zwei Zyklen ABVD bei PET-negativen Patienten zu keinem schlechteren Outcome und verringerte das Auftreten pulmonaler Toxizität sowie Mortalität. Dieses Vorgehen kann insbesondere bei bestimmten Patientengruppen wie Personen > 60 Jahren ein verbessertes Outcome bewirken [Taparra et al. 2020].

In der ECHELON-1-Studie wurde das BV-enhaltende Therapieschema A+AVD mit ABVD bei HL der Stadien III und IV verglichen. A+AVD zeigte sich dabei nach sechs Zyklen hinsichtlich des PFS als signifikant überlegen (3-Jahresdaten: 83,1 vs. 76,0 %). PET-basierte Therapieanpassungen wurden allerdings nicht vorgenommen und die Raten von febriler Neutropenie (19 vs. 11 %) und peripherer Neuropathie waren nach der Primäranalyse höher als unter ABVD. A+AVD-Patienten, die eine Primärprophylaxe mit G-CSF bei Zyklus eins erhielten, wiesen jedoch ebenfalls nur eine febrile Neutropenierate von 11 % auf. Im Drei-Jahres-Follow-up verbesserte sich oder verschwand die Polyneuropathie bei 78 % der Patienten

bzw. bei 83 % unter ABVD und lag damit noch bei 25 bzw. 11 % [Straus et al. 2020a]. Im fünfjährigen Follow-up führte die Behandlung mit sechs Zyklen A+AVD unabhängig vom PET-Status zu langfristig höherem PFS (84,9 vs. 78,9 % [PET–] bzw. 60,6 vs. 45,9 % [PET+]) im Vergleich zu ABVD [Straus et al. 2021].

ANTIKÖRPERBASIERTE THERAPIEN

Brentuximab Vedotin: Bei BV handelt es sich um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat aus einem CD30-Antikörper (Immunglobulin G1) und dem Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E, das nach Internalisierung in CD30-positive Zellen durch Störung der Mikrotubuli zu Zellzyklusarrest und Apoptose führt. BV ist von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) in Kombination mit Chemotherapie als Erstlinientherapie ab Stadium III zugelassen, von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) erst ab Stadium IV in Kombination mit Chemotherapie [Choi und Diefenbach 2019, Rote Liste 2020, Scott 2017]. In Kombination mit AVD beträgt die empfohlene Dosis laut Fachinformation 1,2 mg/kg Körpergewicht intravenös (i.v.) alle zwei Wochen. BV wird auch nach autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko sowie bei rezidierten und refraktären Patienten nach autologer Stammzelltransplantation oder mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder Kombinationschemotherapie nicht infrage kommt, angewendet. In dieser Indikation beträgt die empfohlene Dosis 1,8 mg/kg Körpergewicht i.v. alle drei Wochen [Rote Liste 2020].

Nivolumab: Der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-Antikörper gegen *Programmed Cell Death Protein 1* (PD-1), welches von T-Zellen exprimiert wird. HRS-Zellen exprimieren als Schutz vor Immunreaktionen durch T-Zellen die PD-1-Liganden PD-L1 und PD-L2, wodurch sie den Signalweg regulieren können [Amraee et al. 2019]. Die Indikation für die Anwendung von Nivolumab gemäß Fachinformation ist das adulte rezidierte/refraktäre cHL nach Versagen von autologer Stammzelltransplantation und von BV [Vassilakopoulos et al. 2020]. Die empfohlene Dosis beträgt 240 mg i.v. alle zwei Wochen [Rote Liste 2020].

Pembrolizumab: Der Immuncheckpoint-Inhibitor, ein humanisierter Immunglobulin-4-Antikörper, richtet sich ebenfalls gegen PD-1. Die Indikation laut Fachinforma-

tion ist das rezidierte/refraktäre cHL bei Kindern und Jugendlichen ab drei Jahren sowie bei Erwachsenen nach Versagen von autologer Stammzelltransplantation oder nach Versagen von zwei Therapieregimen ohne Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation [Vassilakopoulos et al. 2020]. Die Halbwertszeit beträgt etwa 22 Tage und die empfohlene Dosierung ist 200 mg i.v. alle drei Wochen oder 400 mg i.v. alle sechs Wochen [Rote Liste 2020]. In KEYNOTE-204, einer Phase-III-Studie zu rezidiertem/refraktärem HL, zeigte Pembrolizumab gegenüber BV verbesserte PFS-Raten sowie vergleichbare Werte zur vollständigen Remission (CR) [Al Hadidi und Lee 2020, Kuruvilla et al. 2021].

Weitere PD-1-Antikörper wie Camrelizumab, Sintilimab oder Tislelizumab werden zurzeit in klinischen Studien getestet [Shi et al. 2019, Song et al. 2020, Song et al. 2019].

RELEVANZ VON PET

Die PET zur initialen Stadieneinteilung und zur Interimsanalyse des Behandlungsfortschritts nach zwei Chemotherapiezyklen (PET2) gewinnt immer mehr an Bedeutung und kann als prognostischer Marker für das Outcome fungieren [Seshachalam et al. 2019]. Durch Umstellung von ABVD auf BEACOPP^{eskaliiert} nach positivem PET2 konnte eine Verbesserung des PFS, aber auch eine erhöhte Zahl an Sekundärerkrankungen beobachtet werden [Stephens et al. 2019]. Der Evidenzgrad für eine vorteilhafte Entwicklung des cHL nach Interim-PET wird in einem Cochrane-Review nach multivariabler Analyse für das OS als „moderat“ und für das PFS als „niedrig“ eingestuft. Die Autoren sind jedoch der Meinung, dass Interim-PET Patienten mit schlechter Diagnose von denen mit guter unterscheiden kann, wodurch Therapieentscheidungen erleichtert werden können [Aldin et al. 2020]. In der HD-17-Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) wurde nach Anwendung des 2+2-Schemas eine PET durchgeführt (PET4). Dabei wurde festgestellt, dass das Weglassen von Strahlentherapie bei PET-negativen Patienten zu keiner geringeren Tumorkontrolle führte, eine positive PET jedoch einen Risikofaktor für eine schlechte Prognose darstellte [Borchmann et al. 2021]. Aktuell wird die PET-basierte Studie HD-21 durchgeführt, welche die Therapie mit BEACOPP^{eskaliiert} und der BV enthaltenden BEACOPP-Variante BrECADD (Brentuximab Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Adriamycin, Dacarbazin, Dexamethason) vergleicht [Eichenauer et al. 2017].

6 FAZIT

Die Behandlung des Hodgkin-Lymphoms ist heutzutage mit Heilungsraten von etwa 90 % sehr erfolgreich. Mit den häufig genutzten Therapieschemata ABVD, BEACOPP und A+AVD stehen sehr effektive Behandlungen zur Verfügung. Die Entwicklung von Biologika wie Brentuximab Vedotin und verschiedener PD-1-Inhibitoren hat das therapeutische Spektrum nochmal erweitert und ermöglicht die Therapie von refraktären und rezidierten Fällen, die vor einigen Jahren noch nicht möglich gewesen wäre. Ebenso hat die Verwendung von PET zur Verbesserung der

Prognoseeinschätzung und der daraus resultierenden Therapieentscheidungen beigetragen. Somit konnte die Strahlenbelastung bei PET-negativen Patienten verringert werden. Sofern sich die Erwartungen an die HD-21-Studie zur PET-basierten Behandlung mit BrECADD erfüllen, könnte bald ein neuer Meilenstein in der Therapie des HL erreicht werden. Durch den Einsatz von PET/CT können Patienten vermehrt konsolidiert und durch die Kombination von Biologikatherapie mit autologer Stammzelltransplantation Rezidive erfolgreich behandelt werden.

7 LITERATUR

- Al Hadidi SA**, Lee HJ. Pembrolizumab for the treatment of Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20(11):1275 – 82
- Aldin A**, Umlauff L, Estcourt LJ, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD012643
- Allen PB**, Winter JN. Controversies in the approach to initial therapy of Hodgkin lymphoma. *Curr Oncol Rep* 2019;21(5):39
- Amin MSA**, Brunckhorst O, Scott C, et al. ABVD and BEACOPP regimens' effects on fertility in young males with Hodgkin lymphoma. *Clin Transl Oncol* 2020; 10.1007/s12094-020-02483 – 8
- Amraee A**, Avazi MR, Shakeri M, et al. Efficacy of nivolumab as checkpoint inhibitor drug on survival rate of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of prospective clinical study. *Clin Transl Oncol* 2019;21(8):1093 – 103
- Andre MPE**, Carde P, Viviani S, et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of four randomized trials. *Cancer Med* 2020;9(18):6565 – 75
- Ansell SM**. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;93(5):704 – 15
- Bienz M**, Ramdani S, Knecht H. Molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma: past, present, future. *Int J Mol Sci* 2020;21(18)
- Bonafede M**, Feliciano J, Cai Q, et al. Real-world analysis of cost, health care resource utilization, and supportive care in Hodgkin lymphoma patients with frontline failure. *Clinicoecon Outcomes Res* 2018;10:629 – 41
- Borchmann P**, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *The Lancet* 2017;390(10114):2790 – 802
- Borchmann P**, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021;22(2):223 – 34
- Brockelmann PJ**, McMullen S, Wilson JB, et al. Patient and physician preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma in Germany, France and the United Kingdom. *Br J Haematol* 2019;184(2):202 – 14
- Choi Y**, Diefenbach CS. An evaluation of brentuximab vedotin as a treatment option for stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Hematol* 2019;12(10):801 – 8
- Cirillo M**, Reinke S, Klapper W, et al. The translational science of Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2019;184(1):30 – 44
- Dalal M**, Gupta J, Price K, et al. Efficacy and safety of front-line treatments for advanced Hodgkin lymphoma: a systematic literature review. *Expert Rev Hematol* 2020;13(8):907 – 22
- Eichenauer DA**, Plütschow A, Kreissl S, et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. *The Lancet Oncology* 2017;18(12):1680 – 7
- Engert A**, Younes A. Hodgkin lymphoma, 3. Auflage. Springer Nature Switzerland AG 2020, 2020
- Evens AM**, Advani RH, Helenowski IB, et al. Multicenter phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2018;36(30)
- Kuppers R**, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122(10):3439 – 47

- Küppers R**, Rajewsky K, Zhao M, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:10962 – 6
- Kuruwilla J**, Ramchandren R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2021;22(4):512 – 24
- Moskowitz CH**, Walewski J, Nadamane A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood* 2018;132(25):3639 – 42
- Murray P**, Young L. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;134(7)
- Policiano C**, Subira J, Aguilar A, et al. Impact of ABVD chemotherapy on ovarian reserve after fertility preservation in reproductive-aged women with Hodgkin lymphoma. *J Assist Reprod Genet* 2020;37(7):1755 – 61
- Rashidi A**, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(4):521 – 8
- Rote Liste**. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte) 2020. Rote Liste Service GmbH (Verlag), 2020
- Russell J**, Collins A, Fowler A, et al. Advanced Hodgkin lymphoma in the East of England: a 10-year comparative analysis of outcomes for real-world patients treated with ABVD or escalated-BEACOPP, aged less than 60 years, compared with 5-year extended follow-up from the RATHL trial. *Ann Hematol* 2021;100(4):1049 – 58
- S3-Leitlinie**. 2020. „Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 3.0, 2020.“ In Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH)
- Scott LJ**. Brentuximab vedotin: a review in CD30-positive Hodgkin lymphoma. *Drugs* 2017;77(4):435 – 45
- Seshachalam A**, Karpurmath AV, Rathnam K, et al. Does interim PET scan after 2 cycles of ABVD predict outcome in Hodgkin lymphoma? Real-world evidence. *J Global Oncol* 2019; 10.1200/JGO.19
- Shi Y**, Su H, Song Y, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Haematology* 2019;6(1):e12 – e9
- Song Y**, Gao Q, Zhang H, et al. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma with the anti-PD-1, tislelizumab: results of a phase 2, single-arm, multicenter study. *Leukemia* 2020;34(2):533 – 42
- Song Y**, Wu J, Chen X, et al. A single-arm, multicenter, phase II study of camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* 2019;25(24):7363 – 9
- Stephens DM**, Li H, Schöder H, et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;134(15)
- Straus DJ**, Dlugosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood* 2020a;135(10):735 – 42
- Straus DJ**, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 2021;8(6):e410 – e21
- Straus DJ**, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for patients with previously untreated, stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 5-year update of the ECHELON-1 study. 62nd Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), 2020b
- Taparra K**, Liu H, Polley MY, et al. Bleomycin use in the treatment of Hodgkin lymphoma (HL): toxicity and outcomes in the modern era. *Leuk Lymphoma* 2020;61(2):298 – 308
- Vassilakopoulos TP**, Asimakopoulos JV, Konstantopoulos K, et al. Optimizing outcomes in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a review of current and forthcoming therapeutic strategies. *Ther Adv Hematol* 2020;11:2040620720902911
- von Keudell G**, Younes A. Novel therapeutic agents for relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2019;184(1):105 – 12
- Wang HW**, Balakrishna JP, Pittaluga S, et al. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol* 2019;184(1):45 – 59

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Aussage zu B-Symptomen beim Hodgkin-Lymphom ist **falsch**?
 - A) Sie treten bei ca. 40 % der Patienten auf.
 - B) Es tritt nicht anderweitig erklärbares Fieber > 38 °C auf.
 - C) Bei ca. 75 % der Patienten kommt es zu nicht erklärbarer Diarrhö.
 - D) Die Patienten leiden unter Nachtschweiß.
 - E) Es kommt zu einem Gewichtsverlust von > 10 % des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten.

2. Von welchem **Signalweg** ist bekannt, dass er das Überleben der Tumorzellen beim Hodgkin-Lymphom steigert?
 - A) Phosphoinositid-3-Kinase/AKT (PI3K/AKT)
 - B) Tumornekrosefaktor (TNF)
 - C) *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF)
 - D) *Hedgehog* (HH)
 - E) *Nuclear Factor-κB* (NF-κB)

3. Welche Therapiekombination wird als **2+2-Schema** bezeichnet?
 - A) Zwei Zyklen ABVD gefolgt von zwei Zyklen Strahlentherapie mit 20 Gy
 - B) Zwei Zyklen BEACOPP_{eskaliert} gefolgt von zwei Zyklen ABVD
 - C) Zwei Zyklen ABVD gefolgt von zwei Zyklen AVD
 - D) Zwei Zyklen AVD gefolgt von zwei Zyklen BEACOPP_{eskaliert}
 - E) Zwei Zyklen Strahlentherapie mit 20 Gy gefolgt von zwei Zyklen BEACOPP_{eskaliert}

4. Welche Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphom-Stadiums wird von der deutschen S3-Leitlinie **nicht** empfohlen?
 - A) BEACOPP, bei Personen > 60 Jahren
 - B) ABVD, bei Personen ≤ 60 Jahren
 - C) AVD, bei Personen > 60 Jahren
 - D) BEACOPP, bei Personen ≤ 60 Jahren
 - E) PVAG, bei Personen > 60 Jahren

5. Welche Aussage zur von der S3-Leitlinie empfohlenen Konsolidierungstherapie nach Transplantation von Hochrisikorezidiv-Patienten ist **falsch**?
 - A) Sie sollte Doppelhochdosis beinhalten.
 - B) Anschließend erfolgt eine Bestrahlung von Resten.
 - C) Sie sollte Doppelhochdosis und Brentuximab Vedotin beinhalten.
 - D) Sie sollte Brentuximab Vedotin beinhalten.
 - E) Sie sollte Doppelhochdosis und Checkpointinhibitoren beinhalten.

6. Was ist **keine** typische Nebenwirkung der Chemotherapie beim Hodgkin-Lymphom?
 - A) Übelkeit
 - B) Hämaturie
 - C) Thrombozytopenie
 - D) Neutropenie
 - E) Anämie

7. Welcher **Wirkstoff** sollte bei Auftreten einer Neuro-
pathie unter BEACOPP in der Dosis reduziert oder
abgesetzt werden?
- A) Bleomycin
 - B) Etoposid
 - C) Vincristin
 - D) Cyclophosphamid
 - E) Procarbazin
8. Welche Aussage zur Fortpflanzung unter Chemo-
therapie beim Hodgkin-Lymphom ist **richtig**?
- A) Eine Kryokonservierung von Eizellen muss von
der Patientin selbst bezahlt werden.
 - B) Die Reduktion der männlichen Fertilität unter
ABVD ist generell permanent.
 - C) Unter BEACOPP-Therapie ist nicht mit anhaltender
Reduktion der männlichen Fertilität zu rechnen.
 - D) Bei A+AVD konnten bisher keine Fertilitätsunter-
schiede im Vergleich zu ABVD festgestellt werden.
 - E) Ein Auftreten von Ovarialinsuffizienzen unter
BEACOPP konnte bislang nicht nachgewiesen
werden.
9. Welchen **Vorteil** bietet BEACOPP gegenüber ABVD
in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen
Hodgkin-Lymphoms?
- A) Weniger maligne Sekundärerkrankungen
 - B) Weniger Toxizität
 - C) Geringere Beeinflussung der Fertilität
 - D) Selteneres Auftreten von Neutropenien
 - E) Besseres Gesamtüberleben (OS) und progres-
sionsfreies Überleben (PFS)
10. Welche Aussage zu antikörperbasierten Therapien
des Hodgkin-Lymphoms ist **richtig**?
- A) Nivolumab ist für Kinder ab sechs Jahren zu-
gelassen.
 - B) Brentuximab Vedotin richtet sich gegen *Program-
med Cell Death Protein 1* (PD-1).
 - C) Pembrolizumab führt zur Störung der Mikotubuli.
 - D) Brentuximab Vedotin wird in CD30-positive Zellen
internalisiert.
 - E) Nivolumab richtet sich gegen den Liganden PD-L2.

IMPRESSUM

AUTOR

PD Dr. med. Boris Böll

Universitätsklinikum
Köln

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Keine

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Daniel Breitkopf & Lisa Sander
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG mit insgesamt 13054,- € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.