

DLH-Geschäftsstelle:

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

Tel.: 0228-33 88 9 200

E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de

Fax: 0228-33 88 9 222

Internet: www.leukaemie-hilfe.de

Hodgkin Lymphome

Aufbereitung des Vortrags „Hodgkin Lymphome“ auf dem DLH-Kongress am 9./10. Juli 2016 in Leipzig. Referent: Michael Fuchs, Leiter der Studienzentrale der Deutschen Hodgkin Studiengruppe, Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, E-Mail michael.fuchs@uni-koeln.de

Erläuterungen zu Fachausdrücken und Therapiekombinationen siehe Textende

Einleitung

Das Hodgkin Lymphom ist eine Erkrankung, die bereits 1832 erstmals von dem englischen Pathologen Thomas Hodgkin beschrieben wurde. Er hatte wiederholt Patienten gesehen, die vergrößerte Lymphknoten im Bereich der Achselhöhle und im Bereich des Halses hatten. Erst 1902, also Jahrzehnte später, haben Dorothy Reed und Carl Sternberg, unabhängig voneinander, aber etwa zur selben Zeit, unter dem Mikroskop bestimmte für das Hodgkin Lymphom charakteristische Zellen entdeckt. Zu Ehren von Dorothy Reed und Carl Sternberg wurden diese Zellen Reed-Sternberg-Zellen genannt.

1978 wurde von Prof. Dr. Volker Diehl, dem Gründer der Deutschen Hodgkin Studiengruppe, die erste Hodgkin-Zell-Linie im Labor kultiviert. Dadurch wurde die weitere Erforschung dieses Krankheitsbildes erheblich vereinfacht.

1996 konnte gezeigt werden, dass die Reed-Sternberg-Zellen von bestimmten B-Lymphozyten abstammen.

Ursachen

Es ist nach wie vor ungeklärt, was zur Entstehung eines Hodgkin Lymphoms führt. Viele mögliche Ursachen wurden in den letzten Jahrzehnten geprüft, ohne dass Zusammenhänge gefunden wurden. Insbesondere scheinen weder radioaktive Strahlung noch Benzol eine Rolle als Auslöser eines Hodgkin Lymphoms zu spielen.

Das Epstein-Barr-Virus, der Erreger des Pfeifferschen Drüsenfiebers, steht im Verdacht, ein Hodgkin Lymphom auszulösen, und es ist tatsächlich so, dass man genetisches Material dieses Virus bei einem Teil der Patienten in den Hodgkin Lymphom-Zellen findet. Allerdings ist das Epstein-Barr-Virus in der Bevölkerung mit ca. 90% weit verbreitet. Das Hodgkin Lymphom ist hingegen mit 2000 Neuerkrankungen pro Jahr eine seltene Erkrankung. Das Epstein-Barr-Virus

kann also nicht der alleinige Auslöser für Hodgkin Lymphome sein.

Für erbliche Faktoren gibt es zwar keinen definitiven Nachweis, dass sie zu einem Hodgkin Lymphom führen. Es gibt aber durchaus Familien, in denen Hodgkin Lymphome gehäuft auftreten. Die Deutsche Hodgkin Studiengruppe untersucht diese Familien in einem speziellen Programm. Dabei werden auch genetische Untersuchungen durchgeführt. Abschließende Ergebnisse können noch nicht präsentiert werden, aber es scheint so zu sein, dass bei einem kleinen Teil der Hodgkin Lymphome erbliche Faktoren eine Rolle spielen.

Symptome

Patienten mit Hodgkin Lymphom haben Lymphknotenvergrößerungen. Je nachdem, wo sich diese vergrößerten Lymphknoten befinden, kommt es zu Beschwerden durch Druck oder Verdrängung. Außerdem können sog. B-Symptome auftreten. Hierbei handelt es sich um Fieber (>38 Grad), Nachtschweiß und Gewichtsverlust (>10% in den letzten 6 Monaten). Einige Patienten berichten von einem Leistungsknick. Auch Juckreiz wird beschrieben.

Die vergrößerten Lymphknoten beim Hodgkin Lymphom sind in der Regel schmerzlos und von gummiartiger Konsistenz. Im Gegensatz dazu sind vergrößerte Lymphknoten aufgrund einer Infektion häufig schmerzhaft und steinhart. Am häufigsten geht ein Hodgkin Lymphom von den Lymphknoten am Hals oder im Bereich der Schlüsselbeine aus, seltener sind primär die Lymphknoten in der Achselhöhle oder der Leiste befallen.

Diagnostik

Für die Diagnosestellung ist es erforderlich, dass ein Lymphknoten ganz oder wenigstens zum Teil operativ entnommen und unter dem Mikroskop untersucht wird. Die Diagnose Hodgkin

Lymphom setzt den Nachweis von Reed-Sternberg-Zellen voraus.

NLPHL

Das noduläre lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom (NLPHL), das auch als noduläres Paragranulom bezeichnet wird, macht ungefähr 5% aller Hodgkin Lymphome aus. Bei diesem Subtyp handelt es sich um eine Übergangsform zu den Non Hodgkin Lymphomen. Dies haben Pathologen in den letzten Jahren herausgearbeitet. Die Wachstumsdynamik des NLPHL ist anders als bei den klassischen Hodgkin Lymphomen. Es wächst langsamer, neigt aber häufiger zu Rückfällen. Ähnlich verhalten sich auch niedrig-maligne Non Hodgkin Lymphome.

Mischformen

Ein sehr geringer Teil der Patienten hat sogenannte Mischlymphome. D.h. diese Patienten haben im Lymphknoten sowohl Anteile eines Hodgkin Lymphoms als auch eines Non Hodgkin Lymphoms.

Stadieneinteilung (Staging)

Die Therapie des Hodgkin Lymphoms ist streng stadienabhängig, d.h. das Stadium der Erkrankung muss präzise festgelegt werden. Dafür wird eine ganze Reihe von Untersuchungen durchgeführt, um zu bestimmen, wie weit sich das Lymphom im Körper ausgebreitet hat. Besonders wichtig ist hierbei die Computertomografie von Hals, Brustkorb und Bauchraum. Die Knochenmarkbiopsie ist erforderlich, um festzustellen, ob das Knochenmark befallen ist.

Positronen-Emissions-Tomografie

Mit der Positionen-Emissions-Tomografie (PET), mit der die Stoffwechselaktivität im Gewebe dargestellt werden kann, lässt sich der Befall durch ein Hodgkin Lymphom gut erkennen. In Deutschland ist die PET im Rahmen des Stagings allerdings keine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung. Dennoch hat die PET im Rahmen der Diagnostik einen Stellenwert, und zwar vor allen Dingen dann, wenn nicht eindeutig entschieden werden kann, ob Lymphknoten befallen sind oder nicht. Wenn Lymphknoten im Halsbereich vergrößert sind und zwei weitere Lymphknoten im Bauchraum z.B. 1,8 cm groß sind, hat es einen wesentlichen Einfluss auf die Stadieneinteilung, ob man diese grenzwertig vergrößerten Lymphknoten im Bauchraum als befallen einstuft oder nicht. In dieser Situation sollte nach Möglichkeit eine PET durchgeführt werden.

Therapie

In der Regel wird in der Erstlinientherapie eine Kombination aus Chemotherapie und Strahlentherapie durchgeführt. Die Operation hat als therapeutische Maßnahme beim Hodgkin Lymphom

Stadium I:	Befall <i>einer einzigen Lymphknotenregion</i> (I/N) oder Vorliegen eines einzigen lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)	
Stadium: II:	Befall von 2 oder mehr <i>Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells</i> (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde mit Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)	
Stadium: III:	Befall von 2 oder mehr <i>Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells</i> (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, sodass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt.	
Stadium: IV:	Disseminierter Befall einer oder mehrerer <i>extralymphatischer Organe</i> mit oder ohne Befall von Lymphknoten	

frühe Stadien:	I,II	ohne RF
mittlere Stadien:	I,II A	mit RF a-d
	II B	mit RF c,d
fortgeschrittene Stadien:	II B	mit RF a,b
	III, IV	

Risikofaktoren (GHSG):

- a) großer Mediastinaltumor
- b) Extranodalbefall
- c) hohe BSG
- d) 3 oder mehr befallene Areale

Je nach Ausdehnung des Befalls werden Patienten mit Hodgkin Lymphom in frühe, mittlere und fortgeschrittene Stadien eingeteilt (extranodal = außerhalb der Lymphknoten, extralymphatisch = außerhalb des lymphatischen Systems, Mediastinum = Zwischenlungenraum, BSG = Blut-senkungsgeschwindigkeit, RF = Risikofaktoren, GHSG = German Hodgkin Study Group, B = B-Symptome vorhanden, A = B-Symptome nicht vorhanden).

keine Bedeutung. Neben der Stadieneinteilung spielen auch das Alter, eventuelle Begleiterkrankungen und der Patientenwunsch eine Rolle für die Therapieentscheidung. Bei Patienten, die z.B. vorbestehende Herzerkrankungen oder Nierenfunktionsstörungen haben, muss die Therapie ggf. angepasst werden.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie hat sich in den letzten Jahrzehnten sehr verändert. In den 70er Jahren wurden alle Lymphknoten im Bereich des Halses, der Achsel, des Bauchraums und der Leiste bestrahlt (sog. Extended-Field-Strahlentherapie). Seit Mitte der 90er Jahre werden deutlich kleinere Felder, d.h. nur noch das betroffene Gebiet, bestrahlt (sog. Involved-Field-Strahlentherapie). Eine Weiterentwicklung stellt die sog. Involved-Node-Strahlentherapie dar, bei der nur noch ein kleines Feld um den initialen Herd herum bestrahlt wird. Auch die Dosierung wurde im Verlauf der Jahrzehnte deutlich reduziert. Während in den 70er Jahren noch mit 44 Gray bestrahlt wurde, liegt die Dosis heute bei 20-30 Gray.

Frühe Stadien

Für Patienten in frühen Stadien ist die Standardtherapie 2xABVD, eine Kombination aus vier chemotherapeutischen Medikamenten. Daran schließt sich eine Strahlentherapie mit 20 Gray an. Die Therapie ist relativ nebenwirkungsarm und wird von den Patienten gut toleriert. Sie kann in der Regel ambulant durchgeführt werden.

Mittlere Stadien

Bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) in mittleren Stadien besteht die Standardtherapie aus der Kombination 2xBEACOPP-eskaliert plus 2xABVD, gefolgt von einer Strahlentherapie mit 30 Gray.

Bei älteren Patienten kann das Protokoll BEACOPP-eskaliert nicht verabreicht werden, weil diese Behandlung sehr nebenwirkungsreich ist. Es können z.B. Infektionen auftreten, und die Blutwerte fallen sehr stark ab. Das Risiko, dass ältere Patienten unter der Therapie schweren Schaden nehmen oder gar versterben, steigt deutlich an. Daher ist bei Patienten in mittleren Stadien, die älter als 60 Jahre sind, die Standardtherapie weiterhin 4xABVD plus Strahlentherapie.

Fortgeschrittene Stadien

Bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) in fortgeschrittenen Stadien konnte die Therapie durch die Ergebnisse der HD18-Studie der GHSG noch weiter reduziert werden. Die Standardtherapie besteht aus 2xBEACOPP-eskaliert gefolgt von einer PET-Untersuchung. Zeigt diese kein stoffwechselaktives Tumorrestgewebe mehr (PET negativ), so werden 2 weitere Zyklen BEACOPP-eskaliert gegeben. Zeigt die PET noch stoffwechselaktives Tumorrestgewebe (PET positiv), so werden weitere 4 Zyklen BEACOPP-eskaliert gegeben. Nach Abschluss der Chemotherapie wird untersucht, ob der Patient Restlymphome hat, die größer als 2,5 cm sind. Sofern dies der Fall ist, wird erneut eine PET durchgeführt. Wenn die PET negativ ist, also wenn kein stoffwechselaktives Gewebe mehr nachweisbar ist, kann auf eine Strahlentherapie verzichtet werden.

Der Anteil der Patienten in fortgeschrittenen Stadien, die sich einer Strahlentherapie unterziehen müssen, konnte mit diesem Vorgehen deutlich reduziert werden. Früher wurden 70-80 % aller Patienten in fortgeschrittenen Stadien nachbestrahlt, heute sind es nur noch 10-15 %.

Unterschiede bei der Behandlung des NLPHL

Das noduläre lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom wird etwas anders behandelt. Anders als bei klassischen Hodgkin Lymphomen reicht beim NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren eine alleinige Strahlentherapie aus. Auch bei der

Rückfall-Therapie gibt es Unterschiede. Im Gegensatz zu anderen Hodgkin Lymphomen kommt bei einem NLPHL auch eine Behandlung mit Anti-CD20-Antikörpern, wie z.B. Rituximab (als Monotherapie), infrage. Damit lässt sich das NLPHL für eine relativ lange Zeit gut kontrollieren. [Zur Rückfalltherapie des klassischen Hodgkin Lymphoms siehe Abschnitte „Aktuelle Studien“ und „Neue Medikamente“, S.5/6]

Fertilität

Die Chemotherapie, insbesondere BEACOPP-eskaliert, kann die Fruchtbarkeit bei Frauen und Männern beeinträchtigen. Bei einigen Frauen kommt es zu einem frühzeitigen Einsetzen der Wechseljahre, wobei dieses Risiko bei jüngeren Patientinnen geringer ist als bei älteren Patientinnen. Es gibt aber auch Frauen, bei denen sich die Regelblutung nach einem vorübergehenden Ausbleiben wieder einstellt.

Bei Männern ist es relativ einfach, Spermien zu sammeln und einzufrieren. Deshalb wird dies allen männlichen Patienten empfohlen, insbesondere jenen, die vier oder sechs Zyklen BEACOPP-eskaliert bekommen. Bei Frauen können nach hormoneller Stimulation Eizellen gesammelt und eingefroren werden. Dafür muss allerdings ein Zeitraum von zwei bis drei Wochen eingeplant werden. In dieser Situation muss abgewogen werden, ob man solange mit der Behandlung warten kann. In den letzten Jahren sind neue Techniken entwickelt worden, wie zum Beispiel die operative Entnahme von Eierstockgewebe, das ebenfalls eingefroren wird.

Die Maßnahmen zum Erhalt der Fruchtbarkeit sind allerdings weder bei Frauen noch bei Männern Regelleistung der gesetzlichen Krankenversicherung.

Deeskalation

Die Studiengruppe arbeitet daran, Patientengruppen näher zu beschreiben, die ein höheres Rückfall-Risiko haben. Es geht in dem Zusammenhang darum, nebenwirkungsreiche Therapien auf diejenigen Patienten zu beschränken, die sie tatsächlich benötigen. Den übrigen Patienten sollen Nebenwirkungen und Langzeitfolgen durch Therapien erspart werden, die nicht unbedingt nötig sind.

Bei Patienten in frühen und mittleren Stadien wird im Rahmen der HD16- und der HD17-Studie geprüft, ob es möglich ist, auf die Strahlentherapie im Anschluss an die Chemotherapie in Abhängigkeit vom PET-Befund zu verzichten. Beide Studien sind inzwischen geschlossen aber es liegen noch keine Ergebnisse vor, sodass außerhalb von Studien nach wie vor gilt, im Anschluss an die Chemotherapie eine Strahlentherapie durchzuführen.

Anpassung der Therapie

Manchmal kommt es vor, dass auf bestimmte Substanzen des BEACOPP-eskaliert-Protokolls verzichtet werden muss. Wenn ein Patient z.B. unter der Therapie Gefühlstörungen in den Fingern entwickelt, wird auf Vincristin verzichtet, weil dieses Medikament dafür bekannt ist, dass es zu Nervenschäden führen kann. Bei Problemen mit der Lunge wird auf Bleomycin verzichtet, weil es Lungenschäden verursachen kann. Die Therapieergebnisse bei Patienten, bei denen auf einzelne Substanzen aus medizinischen Gründen verzichtet werden muss, sind nicht schlechter als bei Patienten, die das vollständige Protokoll bekommen.

Einige Patienten entwickeln unter BEACOPP-eskaliert schwere Nebenwirkungen, wie z.B. Infektionen. In solchen Fällen wird unter Umständen entschieden, die Dosis der Medikamente zu reduzieren. In anderen Fällen muss die Therapie aus medizinischen Gründen komplett umgestellt werden. Es gibt keine Untersuchungen dazu, ob dieses Vorgehen einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose hat. Letztendlich hat man in dieser Situation keine andere Wahl, weil man den Patienten ansonsten zu sehr gefährden würde.

Nachsorge

Hodgkin-Patienten sollen im ersten Jahr nach der Behandlung alle drei Monate, im zweiten bis vierten Jahr alle 6 Monate und danach lebenslang einmal jährlich zur Nachsorge gehen. Das Risiko für einen Rückfall fällt nach zwei Jahren stark ab. Ein Rückfall nach mehr als zehn Jahren ist sehr unwahrscheinlich. Es kann aber sein, dass bestimmte Spätfolgen infolge der Therapie auftreten [siehe unten].

Man muss für die Nachsorge nicht unbedingt zum Onkologen gehen. Aber der Arzt, der die Nachsorge durchführt und Blutwerte erfasst, sollte um die Krankengeschichte und mögliche Spätfolgen wissen.

Es ist **nicht** notwendig, in der Nachsorge routinemäßig CT-Untersuchungen durchzuführen. Es gibt keine Daten dazu, dass die Prognose besser ist, wenn ein Rückfall mit einer routinemäßigen CT-Untersuchung einige Wochen früher entdeckt wird. Wenn Arzt und Patient wegen eines relativ großen Restlymphoms beunruhigt sind, kann man nach 3 Monaten und ggf. noch einmal nach einem Jahr eine CT-Untersuchung durchführen. Wenn der Rest gleich groß oder sogar kleiner ist, besteht kein Grund dafür, weitere routinemäßige CTs durchzuführen, zumal diese Untersuchung mit einer Strahlenbelastung verbunden ist.

Es kommt durchaus vor, dass Patienten in fortgeschrittenen Stadien nach der Therapie noch

große Restlymphome haben. Je größer der Tumor bei Diagnosestellung war, desto größer sind in der Regel die Restlymphome. Wenn aber die PET-Untersuchung im Anschluss an die Chemotherapie negativ war, ist davon auszugehen, dass es sich bei den verbliebenen Resten um Narbengewebe handelt. Es gibt Patienten, bei denen nach zehn oder fünfzehn Jahren immer noch narbige Reste in konstanter Größe nachweisbar sind. Bei anderen Patienten baut der Körper die Reste im Laufe der Jahre weiter ab.

Auch routinemäßige PET-Untersuchungen sind in der Nachsorge **nicht** nötig. Anhand der PET-Untersuchung kann nicht unterschieden werden, ob ein Lymphknoten z.B. wegen eines Infektes oder wegen eines möglichen Rückfalls des Hodgkin Lymphoms eine erhöhte Stoffwechselaktivität aufweist. Wenn also tatsächlich ein auffälliger Befund in einer Routine-PET-Untersuchung entdeckt werden sollte, führt dies zu Beunruhigung und Unsicherheit. Zur weiteren Abklärung müsste eine Biopsie entnommen werden, was je nach Lokalisation nicht immer einfach ist und mit Belastungen für den Patienten einhergeht. Angesichts der Tatsache, dass es keinen Anhalt dafür gibt, dass sich die Prognose dadurch verbessert, sind routinemäßige PET-Untersuchungen in der Nachsorge vor diesem Hintergrund nicht gerechtfertigt.

Routinemäßige Bildgebung hat ganz allgemein in der Nachsorge keinen großen Stellenwert, weil sie erfahrungsgemäß mehr Probleme bereitet und Fragen aufwirft, als dass sie Lösungen bietet. Generell sollte bei jeder Diagnostik klar sein, warum die Diagnostik durchgeführt wird, was das Ziel ist und wie man, abhängig von den Ergebnissen, weiter vorgeht.

Symptome bei einem Rückfall

Wenn allerdings ein konkreter Verdacht auf einen Rückfall besteht, ist die Situation eine komplett andere. Einen Rückfall bemerkt man als Patient daran, dass wieder Symptome auftreten. Man hat z.B. wieder geschwollene Lymphknoten, B-Symptome oder Juckreiz. In dieser Situation ist es selbstverständlich sinnvoll, die dann notwendigen diagnostischen Maßnahmen, inkl. bildgebender Diagnostik, zur weiteren Abklärung einzuleiten.

Komplementär-alternative Behandlungsmethoden

Es gibt keine seriösen, wissenschaftlich geprüften Mittel oder Methoden, mit denen die Rückfallhäufigkeit nachweislich verringert werden könnte. Nachdrücklich zu warnen ist vor der Einnahme von komplementär-alternativen Mitteln während der Therapie, da es aufgrund von möglichen Wechselwirkungen zu negativen Effekten

auf die Wirksamkeit der Behandlung kommen könnte. Sollte dennoch ein großes Bedürfnis bestehen, zusätzliche Präparate einzunehmen, sollte dies unbedingt mit den behandelnden Ärzten besprochen werden.

Blutuntersuchungen

Es ist grundsätzlich sinnvoll, in der Nachsorge ein kleines Blutbild anzufertigen. Dabei kann geprüft werden, ob sich die Blutwerte nach der Therapie wieder normalisiert haben. Einige Patienten haben in Folge der Therapie noch für eine relativ lange Zeit niedrige weiße Blutkörperchen oder Blutplättchen (Thrombozyten). Bei der Blutkontrolle kann geprüft werden, ob sich die Werte stabilisiert haben. Es kann auch untersucht werden, ob evtl. eine Anämie aufgrund eines Eisenmangels oder eine Schilddrüsenunterfunktion vorliegt.

Nebenwirkungen und Spätfolgen

Flüssigkeitseinlagerungen

Bei einigen Patienten kommt es zu Flüssigkeitseinlagerungen im Gewebe. Gegen Lymphdrainagen spricht in diesen Fällen nichts, sofern die Blutplättchen-Werte nicht zu niedrig sind. Bei Werten von unter 20-30.000 Blutplättchen pro μ l besteht ein gewisses Risiko, dass Blutungen im Gewebe auftreten. Die Rückfallrate wird durch Lymphdrainagen sicherlich nicht beeinflusst. Bei einigen Patienten können mit Thrombosestrümpfen gute Erfolge erzielt werden. Wenn man nach einer bestimmten Zeit die Strümpfe weglässt, treten die Flüssigkeitseinlagerungen in der Regel nicht wieder auf.

Polyneuropathie

Viele Patienten bekommen unter der Therapie Empfindungsstörungen in den Fingern und Füßen (sog. Polyneuropathie). Die Beschwerden werden symptomatisch behandelt. Sie können sich nach Abschluss der Therapie mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung, die allerdings im Bereich eines Jahres liegen kann, vollständig zurückbilden. Es gibt aber auch Patienten, bei denen die Empfindungsstörungen bestehen bleiben.

Spätfolgen an Herz und Lunge

Die wenigen bekannten Daten zu Spätfolgen stammen im Wesentlichen aus Krebsregistern, insbesondere der skandinavischen Länder und der Niederlande. Herz- und Lungenschäden treten, wenn überhaupt, mit einem sehr großen zeitlichen Abstand zur Therapie auf. Es handelt sich um einen schleichenden Prozess über 10, 20 oder sogar 25 Jahre.

Bestimmte Medikamente, die sog. Anthrazykline, können die Herzfunktion beeinträchtigen. In der Nachsorge reicht es, alle zwei bis drei Jahre zum Kardiologen zu gehen und eine Herzultraschalluntersuchung machen zu lassen.

Zweittumore

Aufgrund des erhöhten Risikos für Zweittumore wird ehemaligen Hodgkin Lymphom-Patienten empfohlen, die vorgesehenen Krebsfrüherkennungsprogramme wahrzunehmen und auf das Rauchen zu verzichten. Bei den Zweittumoren gibt es zwei verschiedene Gruppen: Bestimmte Substanzen in der Chemotherapie können das Auftreten einer Akuten Myeloischen Leukämie oder eines Myelodysplastischen Syndroms begünstigen. Diese Erkrankungen entwickeln sich bereits relativ früh, d.h. innerhalb von ca. 5 Jahren, nach der Behandlung. Andere Tumore treten erst mit einem Abstand von 15, 20 oder sogar 25 Jahren nach der Therapie auf.

Klinische Studien

Die Deutsche Hodgkin Studiengruppe führt seit 1978 klinische Studien durch. In diesen Studien konnten in den letzten 35 Jahren insgesamt etwa 20.000 Patienten behandelt werden.

Ohne die bisher durchgeführten Studien wäre es nicht möglich gewesen, die Therapie kontinuierlich weiterzuentwickeln und die heutigen hohen Heilungsraten zu erreichen. Die Deutsche Hodgkin Studiengruppe ist daher allen Patienten sehr dankbar, die dazu bereit waren und nach wie vor dazu bereit sind, an den Studienprojekten der Studiengruppe mitzuwirken. Viele Patienten tun dies aus reiner Selbstlosigkeit, denn es ist naturgemäß nicht möglich, ihnen fest zuzusagen, dass sie auf jeden Fall von der Teilnahme an einer Studie profitieren werden. Wichtig ist, dass Patienten gut über mögliche Vor- und Nachteile der Behandlung im Rahmen einer Studie aufgeklärt werden. So werden die Patienten auf jeden Fall im Rahmen einer Studie intensiv überwacht. Die gesammelten Daten werden regelmäßig geprüft. Wenn z.B. die Behandlung in einem der Therapiearme unerwartet schlechter oder besser läuft, muss ggf. die Studie oder zumindest einer der Therapiearme gestoppt werden.

Neue Medikamente / aktuelle Studien

Brentuximab Vedotin ist ein Anti-CD30-Antikörper, der 2012 in Deutschland für Patienten mit wiederholtem Rückfall eines Hodgkin Lymphoms zugelassen worden ist [nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT nicht möglich ist]. 2016 wurde die Zulassung erweitert auf Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Rückfall oder ein Fortschreiten nach ASCT.

Brentuximab Vedotin hat die Rückfall-Therapie des Hodgkin Lymphoms deutlich verändert. Der Antikörper greift spezifisch Hodgkin-Zellen über das Oberflächenmerkmal CD30, ein Eiweiß auf der Zelloberfläche, an und vernichtet diese. Der

Antikörper ist an das Zellgift Monomethyl Auristatin E gekoppelt. Wenn der Antikörper auf Hodgkin-Zellen trifft, bindet er an CD30. Der Antikörper wird dann in die Zelle aufgenommen, und dort wird das Zellgift abgespalten. Das abgespaltene Zellgift sorgt dafür, dass die Zellen bei der Teilung gestört werden. Letztendlich sterben die Zellen dadurch ab.

Der Stellenwert dieses Antikörpers in der Erstlinien-Therapie wird derzeit im Rahmen von Studien untersucht.

Mit der HD21-Studie für jüngere Patienten in fortgeschrittenen Stadien, in der BrECADD gegen BEACOPP-eskaliert getestet wird, wurde im Sommer 2016 begonnen. BEACOPP-eskaliert ist eine sehr effektive Therapie, aber sie ist sehr nebenwirkungsreich. Einige Substanzen in dieser Kombination sind nicht gut verträglich. Im BrECADD-Schema tritt an die Stelle von Bleomycin (B) Brentuximab Vedotin (Br), Procarbazin (P) wird durch Dacarbazin (D) ersetzt und Prednison (P) durch Dexamethason (D). Vincristin (O) entfällt ersatzlos. Ziel ist, die Ergebnisse, die BEACOPP bietet, beizubehalten und gleichzeitig akute Nebenwirkungen und Langzeitfolgen zu mindern.

Ältere Patienten machen etwa ein Drittel aller Hodgkin Lymphom-Patienten aus. Bei dieser Patientengruppe wird die Kombination B-CAP [Brentuximab Vedotin (B), Cyclophosphamid (C), Doxorubicin (A), Prednison (P)] in der Erstlinientherapie untersucht [für alle Stadien].

Nivolumab ist ein Immuncheckpoint-Hemmer, der 2016 für Patienten mit wiederholtem Rückfall eines Hodgkin Lymphoms nach Behandlung mit ASCT und Brentuximab Vedotin zugelassen wurde. In 2017 folgte die Zulassung von **Pembrolizumab**, einem weiteren Immuncheckpoint-Hemmer. Diese Antikörper sorgen für die Reaktivierung von Immunzellen, damit diese wieder ihrer Aufgabe nachgehen, Tumorzellen zu erkennen und anzugreifen.

In der GHSG-Studie NIVAH1 für jüngere Patienten in mittleren Stadien wird Nivolumab in der Erstlinientherapie eingesetzt. Er wird hierbei mit AVD (ABVD ohne Bleomycin) kombiniert. Ziel der Studie ist es, eine mindestens gleich wirksame, aber besser verträgliche Therapie zu finden.

Für Patienten mit wiederholten Rückfällen nach ASCT laufen zwei Studien. In einer der beiden Studien wird der JAK-Hemmer **Ruxolitinib** getestet, in der anderen der bispezifische Antikörper **AFM13**.

[Siehe auch <http://www.ghsg.org/aktive-studien>]

Autologe Stammzelltransplantation: Rückübertragung eigener blutbildender Stammzellen nach Hochdosis-Chemotherapie

ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation

BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison

BrECADD: Brentuximab Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dacarbazin, Dexamethason

B-CAP: Brentuximab Vedotin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison

Gray: Diese Maßeinheit gibt die durch ionisierende Strahlung verursachte Energiedosis an.

maligne: bösartig

Thrombozyten: Blutplättchen

Erläuterungen zu Fachausdrücken und Therapiekombinationen in diesem Artikel