

Folikuläres Lymphom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	4
2.4 Risikofaktoren	4
4 Klinisches Bild	4
5 Diagnose	4
5.2 Diagnostik	5
5.2.1 Erstdiagnose	5
5.3 Klassifikation	6
5.3.1 Stadieneinteilung	6
5.4 Prognostische Faktoren	6
5.5 Differenzialdiagnose	7
6 Therapie	7
6.1 Therapiestruktur	7
6.1.1 Stadium I und II	8
6.1.2 Stadium III und IV	8
6.1.2.1 Erstlinientherapie - Induktion	9
6.1.2.1.1 R	9
6.1.2.1.2 R-Bendamustin / Obi-Bendamustin	9
6.1.2.1.3 R-CVP	10
6.1.2.1.4 R - Lenalidomid (R ²)	10
6.1.2.1.5 Antikörpermonotherapie	10
6.1.2.2 Erstlinientherapie - Konsolidierung / Erhaltung	10
6.1.3 Rezidiv	11
6.1.3.1 Rezidiv - Induktion	11
6.1.3.2 Rezidiv - Konsolidierung / Erhaltung	11
6.2 Therapiemodalitäten	12
6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie	12
6.2.3.1 Bendamustin	12
6.2.3.2 Cyclophosphamid	12
6.2.3.3 Doxorubicin	13
6.2.3.4 Idelalisib	13
6.2.3.5 Obinutuzumab	13
6.2.3.6 Prednison / Prednisolon	14
6.2.3.7 Rituximab	14

6.2.3.8 Vincristin.....	14
6.2.3.9 b ⁹⁰ Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan'	14
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	15
8.1 Verlaufskontrolle	15
9 Literatur	15
11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle.....	18
12 Studienergebnisse.....	18
13 Zulassungsstatus	18
14 Links.....	18
15 Anschriften der Verfasser	19
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	20

Folikuläres Lymphom

ICD-10: C82.-

Stand: März 2022

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Christian Buske, Martin Dreyling, Klaus Herfarth, Anna Lena Illert, Peter Neumeister, Christian Scholz, Wolfgang Willenbacher, Thorsten Zenz

Vorherige Autoren: Michael Herold, Andreas Lohri, Mathias J. Rummel

1 Zusammenfassung

Das follikuläre Lymphom ist das häufigste indolente Lymphom. Die WHO unterscheidet verschiedene Grade. Follikuläre Lymphome Grad 1-3A gehören zu den indolenten, Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen. Häufigste, klonale, genetische Aberration ist eine balancierte Translokation t(14;18) mit Überexpression des BCL2-Proteins. Diese Translokation ist charakteristisch für das follikuläre Lymphom, aber nicht spezifisch.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Die Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bis über zwei Jahrzehnte. Etwa 20% der Patient*innen haben einen aggressiveren Verlauf mit Progress innerhalb von 24 Monaten nach Diagnosestellung. Die große Mehrzahl der Patient*innen mit follikulärem Lymphom wird erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert. Der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) ermöglicht die Differenzierung von drei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose.

Die Therapie erfolgt Stadien abhängig. Im Stadium I (und lokalisiertem Stadium II) hat die Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen einen kurativen Anspruch. Eine medikamentöse Therapie wird in den fortgeschrittenen Stadien bei klinischer Symptomatik eingeleitet. Mit der Kombination aus Chemotherapie und einem Anti-CD20-Antikörper werden Remissionsraten von $\geq 80\%$ erreicht.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation werden die follikulären Lymphome in die Grade 1, 2, 3A und 3B unterteilt. Die Grade 1-3A gehören zu den indolenten, der Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen.

2.2 Epidemiologie

Das follikuläre Lymphom ist das häufigste, indolente Non-Hodgkin Lymphom (NHL) in Westeuropa und den USA, in Asien ist es sehr selten. Das follikuläre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten NHL aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne.

2.3 Pathogenese

Das folliculäre Lymphom entsteht aus den B-Zellen der Keimzentren der Lymphknoten. Bei etwa 90% der Patient*innen ist eine balancierte Translokation zwischen dem Immunglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem *bcl-2* Gen auf Chromosom 18 nachweisbar. Die *t(14;18)(q32;q21)* führt zur Überexpression des intakten BCL-2 Proteins und konsekutiv zur Hemmung der Apoptose. Folgen sind eine längere Überlebenszeit der dysregulierten Zellen und ihre langsame Akkumulation in lymphatischen Geweben. Etwa 70% der bekannten Translokationen finden sich in der Major Breakpoint Region (MBR) des *BCL-2* Locus, 10-15% in der minor breakpoint region (mbr) des *BCL-2* Locus. Die *BCL-2* Translokationen sind charakteristisch, aber nicht spezifisch für das folliculäre Lymphom. Sie wurden in niedriger Frequenz auch bei Gesunden in Knochenmark und lymphatischem Gewebe nachgewiesen. Die klinische Heterogenität des folliculären Lymphoms ist mit dem Muster der genetischen Aberrationen assoziiert [2, 3].

2.4 Risikofaktoren

Epidemiologische Studien deuten auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko durch folgende Faktoren hin:

- Belastung mit Benzol; die berufliche Belastung ist in Deutschland als Berufskrankheit anerkannt;
- berufliche Belastung mit Pestiziden
- Rauchen, auch Passivrauchen

4 Klinisches Bild

Follikuläre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Typisch sind

- neu aufgetretene, meist schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen
- Allgemeinsymptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß = sog. „B-Symptome“)
- Beeinträchtigung der Hämatopoese, wie z. B.:
 - Anämie - Abgeschlagenheit und Müdigkeit

Andere hämatologische Symptome wie eine Thrombozytopenie sind selten, können dann aber eine Therapieindikation darstellen. Weitere Laborveränderungen sind uncharakteristisch, die LDH ist in der Mehrzahl der Patient*innen normwertig.

Extralymphatische Infiltrate (z.B. HNO-Bereich, Gastrointestinaltrakt) können beim folliculären Lymphom vorkommen.

5 Diagnose

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Die histologische Diagnose sollte, wenn immer möglich, auf der Basis einer Lymphknotenexstirpation erfolgen. Bei schwer zugängigen, z. B. retroperitonealen Lymphknoten kann alternativ eine Lymphknotenbiopsie vorgenommen werden. Eine Feinnadelaspiration (Zytologie) ist aufgrund häufiger fokaler Heterogenität des Lymphom-Gewebes und der eventuellen Notwendigkeit weiterer immunologischer und molekulargenetischer Untersuchungen nicht ausreichend. Der histologische Bericht soll die Diagnose entsprechend der WHO Klassifikation benennen und das Grading (Grad 1–2, 3A oder 3B) festlegen, da das Grading Einfluss auf die Therapie hat. Follikuläre Lymphome Grad 3B werden als aggressives Lymphom betrachtet und entsprechend der Empfehlungen für „Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“ behandelt, siehe [Onkopedia Leitlinie DLBCL](#). Eine referenzpathologische Mitbeurteilung wird empfohlen.

Da die Therapie der indolenten Lymphome vom Ausbreitungsstadium abhängt, ist eine ausführliche Diagnostik vor Therapiebeginn essenziell (Staging) [4]. Die erforderlichen Untersuchungen sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

Tabelle 1: Diagnostik beim follikulären Lymphom (Erstuntersuchung)

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	insbesondere B-Symptome
körperliche Untersuchung	einschl. peripherer LK Status, Waldeyerscher Rachenring, Milz- und Lebergröße
Blutbild	Blutbild inklusive Differenzialblutbild (mikroskopische Differenzierung), und Retikulozyten
weitere Laboranalysen des Blutes	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamteiweiß • Harnsäure • LDH, optional: β2-Mikroglobulin • Einweißelektrophorese, bei V.a. auf Paraproteinämie Immunfixation, freie Leichtketten im Serum • Oberflächenmarker durch multiparametrische Immunphänotypisierung • Hepatitis B (HBV), und C(HCV), HIV vor Therapieeinleitung • ggf. Schwangerschaftstest (vor Therapieeinleitung)
Knochenmarkpunktion	Knochenmarkzytologie*, Knochenmarkhistologie*
Zytogenetik	FISH Panel oder PCR für t(14;18) zur Differenzierung zu anderen indolenten NHL**
Bildgebung	CT Hals / Thorax / Abdomen alternativ: Positronen-Emissionstomographie (PET-CT) mit FDG (Fluoresoxyglucose) alternativ: Sonographie zur Verlaufskontrolle für lokalisierte Stadien PET-CT zur Abgrenzung des Bestrahlungsvolumens empfehlenswert

Legende:

* nicht obligat bei „watch and wait“-Strategie, wenn durch andere Lymphommanifestationen ein fortgeschrittenes Stadium bereits gesichert ist;

** nicht obligat: ergänzende Diagnostik bei unklarem Befund

In den lokalisierten Stadien I/II wird in der „Lugano Classification“ die Durchführung einer FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) im Rahmen des initialen Stagings empfohlen, um ein fortgeschrittenes Stadium insbesondere bei geplanter alleiniger involved field Bestrahlung auszuschließen [5] dieser Situation auch der Bestimmung des exakten Bestrahlungsvolumens. In fortgeschrittenen Stadien hat das PET keine therapeutische, aber prognostische Aussagekraft. Das PET kann darüber hinaus Hinweise auf eine maligne Transformation in ein aggressives Lymphom geben. In Deutschland gehört eine PET Untersuchung bei Patient*innen mit follikulärem Lymphom nicht zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen.

Um Patient*innen mit einem erhöhten Risiko für Akut- und/oder Spätkomplikationen identifizieren zu können, sind in Abhängigkeit von der geplanten Therapie Untersuchungen des Herzens (EKG, Herz-Echo) und der Nierenfunktion (GFR/Kreatinin-Clearance) vor Therapiebeginn obligat. Bei Patient*innen im reproduktiven Alter mit Kinderwunsch sollen fertilitätserhaltende Maßnahmen vor Beginn der Therapie angeboten werden, siehe auch https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fertilitaetserhalt/dgho_gpsr_xi_de_0971_web.

5.3 Klassifikation

5.3.1 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt in Stadium I bis IV nach der Ann-Arbor-Klassifikation, siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Kriterien
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen, lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring, Appendix. Zervikale, axilläre oder inguinale Lymphknotenvergrößerungen sowie Leber- oder Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.

Traditionell werden die Stadien ergänzt durch den Zusatz „A“ bei Fehlen, „B“ bei Vorliegen von

- nicht erklärbares Fieber > 38°C
- nicht erklärbares Nachtschweiß
- nicht erklärbarer Gewichtsverlust (> 10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)

5.4 Prognostische Faktoren

Der „Follicular Lymphoma International Prognostic Index“ (FLIP-Index, FLIPI) <http://bloodref.com/lymphoid/lymphoma/flipi>) erlaubt eine prognostische Differenzierung in drei Patientengruppen nach Chemotherapie [6] (siehe Tabelle 3). Die einzelnen Faktoren sind:

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIP-Index)

- >4 befallene Lymphknotenregionen
- LDH-Erhöhung
- Alter > 60 Jahre
- Stadium III oder IV
- Hämoglobin <12g/dl

Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, ein Score fasst dies zusammen:

Tabelle 3: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIP-Index, FLIPI) [6, 7, 8]

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko
0 - 1	niedrig
2	intermediär
3 - 5	hoch

Derzeit sollte auf der Basis des FLIPI lediglich die Risikoeinschätzung, jedoch keine Therapieindikation gestellt werden. [7, 9]. Einen vereinfachten Score stellt der Prima-FLIPI dar [10].

Patient*innen mit Frührezidiven innerhalb von 24 Monaten nach Einleitung einer Standardtherapie weisen eine unterdurchschnittliche Gesamtüberlebenszeit von im Median nur ca. 5 Jahren auf [11].

5.5 Differenzialdiagnose

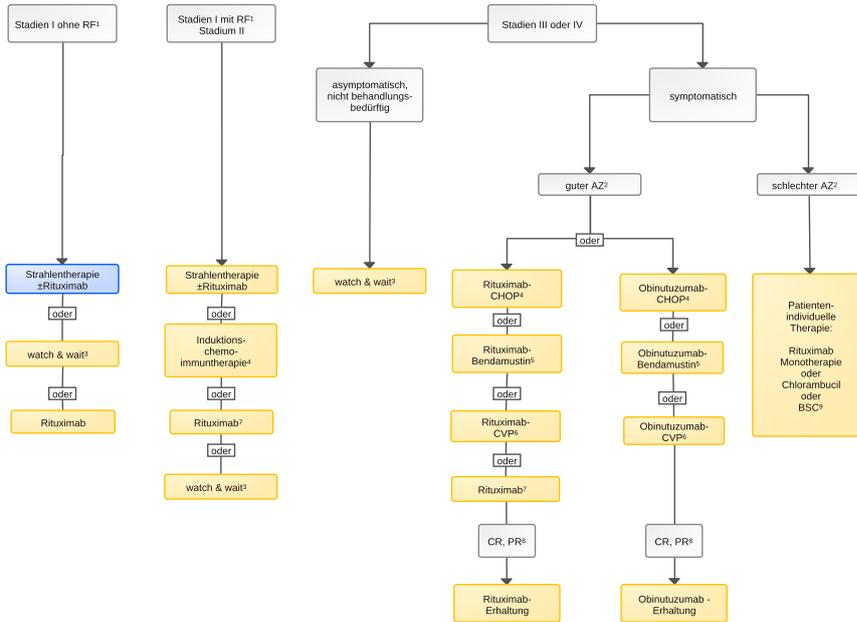
Als Differenzialdiagnose kommen alle entzündlich bedingten Lymphknotenvergrößerungen bakterieller oder viraler Genese (z.B. Tuberkulose, Toxoplasmose, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus, HIV) in Betracht. Des Weiteren sind andere maligne Lymphome, Lymphknotenmetastasen solider Tumoren, oder eine Sarkoidose in die differenzialdiagnostischen Erwägungen einzubeziehen und ggf. auszuschließen. Die Differenzialdiagnose muss auch die in der WHO neu definierten Entitäten [1] berücksichtigen mit Bezug zur Lokalisation (duodenales folliculäres Lymphom), zum Alter der Patient*innen (folliculäres Lymphom vom pädiatrischen Typ) und zur Histologie (folliculäres Lymphom in situ). Diese Entitäten unterscheiden sich vor allem prognostisch von den anderen Formen des folliculären Lymphoms.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Patient*innen mit indolenten Lymphomen sollten, wenn immer möglich, im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Das Vorgehen richtet sich nach dem Krankheitsstadium, dem Allgemeinzustand und der Komorbiditäten. Ein Therapie - Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Erstlinientherapie des Follikulären Lymphoms



Legende:

— kurative Therapieintention; — palliative Therapieintention;

¹ RF - Risikofaktoren (LK \geq 5-7 cm) [12];

² AZ - Allgemeinzustand;

³ watch & wait - abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung;

⁴ Induktionschemotherapie: siehe Induktionschemotherapien Stadium III/IV, Kapitel 6.1.2;

⁵ cave: erhöhtes Risiko opportunistischer Infektionen;

⁶ CVP - Cyclophosphamid / Vincristin / Prednison;

⁷ Die Rituximab-Monotherapie ist eine therapeutische Alternative für Patienten, die eine geringe Tumorlast aufweisen oder eine Immunchemotherapie nicht tolerieren.

⁸ CR - komplette Remission, PR - partielle Remission;

⁹ BSC - Best Supportive Care

6.1.1 Stadium I und II

Eine lokale Bestrahlung („involved field“) mit einer Gesamtdosis von 24-30 Gy ist in der Lage, langanhaltende Krankheitsfreiheit und Heilungen zu erzielen [13]. Allerdings nimmt der Anteil der Patienten mit langanhaltender Krankheitskontrolle im Stadium II deutlich ab: so sind nach 10 Jahren im Stadium I (oder LK < 2cm) ca. 85% der Patient*innen, aber lediglich 35% in Stadium II (oder LK > 3-5 cm) weiterhin krankheitsfrei. Allerdings wurden in einer einarmigen Phase II Studie durch eine zusätzliche Rituximab-Gabe die Rezidiv-Rate außerhalb des Bestrahlungsfeldes bei sehr guter Verträglichkeit im historischen Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie deutlich gesenkt, so dass die Kombination Rituximab/IF Bestrahlung eine Therapieoption darstellt [14]. Im lokalisierten Stadium I mit Bulk (LK \geq 7 cm) oder im Stadium II ist neben der Strahlentherapie mit oder ohne Rituximab eine Immunchemotherapie wie für die Stadien III und IV im Kapitel 6.1.2 beschrieben, eine Therapieoption.

Vergleichbar den fortgeschrittenen Stadien kann bei Kontraindikationen gegen eine Strahlen- oder systemische Induktionstherapie eine watch & wait Strategie vertreten werden.

6.1.2 Stadium III und IV

Bei fehlender Symptomatik ist im fortgeschrittenen Stadium eine abwartende Haltung (watch & wait) indiziert, die Behandlung wird erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, rasche Lymphomprogression, Organkompression) eingeleitet. Diese Empfehlung beruht darauf, dass durch frühzeitige Chemotherapie oder Ritu-

ximab-Monotherapie das Gesamtüberleben der Patient*innen mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom nicht beeinflusst wird [15], siehe [Studienergebnisse Follikuläres Lymphom](#). Eine Orientierungshilfe zur Therapieinitiierung bietet der modifizierte „Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF)“ Score (Tabelle 4) [16]. Follikuläre Lymphome mit einem Grad 3A oder einer Mischung aus Grad 1-2 und 3A sollten aufgrund fehlender prospektiver Daten wie follikuläre Lymphome Grad 1-2 behandelt werden, während follikuläre Lymphome Grad 3B wie aggressive Lymphome behandelt werden sollten.

Tabelle 4: Modifizierter GELF-Score (Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires)

Als Therapieindikation anerkannte Kriterien:
• B-Symptome (Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten oder Fieber > 38 Grad Celsius über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion oder Nachtschweiß)
• Hämatopoetische Insuffizienz (zunehmende Anämie mit Hb < 10 g/dl und/oder Thrombozytopenie < 100.000 /µl)
• Sehr große Lymphomkonglomerate (> 7 cm im größten Durchmesser, sogenannte "bulky disease")
• Rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen
• Lymphombedingtes Kompressionssyndrom
• Lymphombedingter Pleuraerguß oder Aszites

6.1.2.1 Erstlinientherapie - Induktion

Standard für die Induktionstherapie bei ‚medically fit‘ Patient*innen ist die Immunchemotherapie, also die Kombination eines Anti-CD20-Antikörpers mit einer Chemotherapie [17].

6.1.2.1.1 R¹-CHOP² / Obi³-CHOP

Standardchemotherapie mit guter Wirksamkeit und ausreichend guter Verträglichkeit: geringe Stammzelltoxizität, daher speziell bei jüngeren Patient*innen zu empfehlen [18]; Risiko für Kar-dio- und Neurotoxizität, Infektionen sowie Alopezie; Obinutuzumab führt gegenüber Rituximab zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard 0,72), nicht der Gesamtüberlebenszeit [19, 20], siehe [Arzneimittelbewertung Obinutuzumab Follikuläres Lymphom](#).

6.1.2.1.2 R-Bendamustin / Obi-Bendamustin

Es besteht eine gute Wirksamkeit von Bendamustin bei insgesamt guter Verträglichkeit. Daher ist die Substanz speziell bei älteren Patient*innen zu empfehlen. Allerdings besteht ein Risiko zum Teil schwerer opportunistischer Infektionen sowohl in Kombination mit Rituximab als auch mit Obinutuzumab, weshalb unter und nach Chemotherapie eine antibakterielle (Pneumocystis – jirovecii) und CMV Monitoring bzw. ggf. antivirale Prophylaxe (CMV) empfohlen wird. Bei Patient*innen mit follikulärem Lymphom Grad 1-2 ist R-Bendamustin dem R-CHOP in zwei Studien zumindest gleichwertig in Bezug auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben [21, 22]. Obinutuzumab führt gegenüber Rituximab zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard 0,63), jedoch nicht der Gesamtüberlebenszeit (siehe auch [Arzneimittelbewertung Obinutuzumab Follikuläres Lymphom](#)).

6.1.2.1.3 R-CVP⁴ / Obi-CVP

R-CVP⁴ / Obi-CVP hat eine gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit, und ist daher eine Option bei älteren Patienten [20] (siehe auch [Arzneimittelbewertung Obinutuzumab Follikuläres Lymphom](#)).

⁴ CVP – Cyclophosphamid, Vincristin, Predniso(lo)n.

6.1.2.1.4 R - Lenalidomid (R²)

in der RELEVANCE-Studie war die Kombination Rituximab/Lenalidomid der Kombination aus Rituximab/Standardchemotherapie gleichwertig in Bezug auf das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren (77 vs 78%), die Rate kompletter Remissionen (48% vs 53%) und die Nebenwirkungsrate [23]. Lenalidomid ist in dieser Indikation nicht zugelassen (siehe [Follikuläres Lymphom Zulassungsstatus](#)).

6.1.2.1.5 Antikörpermonotherapie

Eine Antikörpermonotherapie (Rituximab) stellt eine therapeutische Alternative für die Patient*innen dar, die eine geringe Tumorlast aufweisen oder eine (Immun)chemotherapie nicht tolerieren [24].

6.1.2.2 Erstlinientherapie - Konsolidierung / Erhaltung

- Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (alle 8 Wochen 375 mg/m² über 2 Jahre) bei Patient*innen mit Ansprechen auf eine Erstlinien-Immunchemotherapie (komplette oder partielle Remission) führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, allerdings nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [25]. Die Rate von Infektionen im Grad 3/4 war erhöht. Im Kontext der aktuellen COVID-19 Pandemie ist eine Erhaltungstherapie mit einem anti-CD20 Antikörper kritisch zu sehen. Ein Vergleich einer initialen Obinutuzumab-Chemotherapie gefolgt von einer Erhaltung mit Obinutuzumab war einer Rituximab-Chemotherapie gefolgt von einer Rituximab-Erhaltung hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens signifikant überlegen (siehe Kapitel [6.1.2.1](#)). In Subgruppenanalysen der Zulassungsstudie ist der Vorteil von Obinutuzumab deutlicher bei Patient*innen mit intermediärem oder hohem FLIP-Index.
- Nach einer Antikörpermonotherapie (Rituximab) bei Patient*innen mit geringer Tumorlast führt ein abwartendes Verhalten gefolgt von einer Rituximab-Re-Therapie im Rezidiv oder Progression verglichen mit einer Erhaltungstherapie zu gleichen Krankheitskontrollraten [26].
- Für die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) in erster Remission wurde bisher keine Verbesserung des Gesamtüberlebens nach Rituximab-haltiger Chemotherapie gezeigt. Die Hochdosistherapie wird in erster Remission nicht empfohlen.

Weitere Informationen zu den Medikamenten sind in [Follikuläres Lymphom Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

6.1.3 Rezidiv

Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 2%/Jahr. Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome.

6.1.3.1 Rezidiv - Induktion

Auch im Rezidiv ist die Immunchemotherapie häufig Standard. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Bei einem Rezidiv >2Jahre nach Therapieende kann die initiale Therapie wiederholt werden. Alternativ ist ein Wechsel des Chemotherapie-Regimes vorzuziehen. Tritt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Rituximab-Gabe auf, führt die Kombination von Obinutuzumab/Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, gegenüber Bendamustin-Monotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,47; Median 15,4 Monate) und zur Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,62; Median nicht erreicht) [27].

Bei Patient*innen mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer oder mehreren Vortherapien führte die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,40; Median 20 Monate). Ein möglicher, positiver Einfluss von Lenalidomid/Rituximab auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht abschließend beurteilbar [28] siehe auch [Follikuläres Lymphom Zulassungsstatus](#)).

Bei Patient*innen, die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der Phosphoinositid-3-kinase (PI3K) - Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen. In einer Phase-II-Studie konnte bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die gegen eine vorherige Therapie mit Rituximab und Alkylanzien refraktär waren, mit Idelalisib eine Ansprechrate von 56% erzielt werden [29]. Die Patient*innen sprachen rasch nach einem Median von 1,9 Monaten an. Aufgrund erhöhter Mortalität durch opportunistische Infektionen unter einer Kombinationstherapie wird empfohlen, bei allen mit Idelalisib behandelten Patient*innen regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen auf eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) durchzuführen und bei Verdacht auf eine Infektion oder Virämie die Behandlung mit Idelalisib abzubrechen. Zudem sollte bei allen Patient*innen eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis - jirovecii - Pneumonie erfolgen. Neuere Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit des PI3K-Inhibitors Copanlisib in Kombination mit Rituximab beim rezidivierten/refraktären Lymphom mit verbesserter Verträglichkeit im historischen Vergleich zu Idelalisib [30]. Copanlisib ist für refraktäre/rezidivierte follikuläre Lymphome bisher nur in den USA zugelassen.

6.1.3.2 Rezidiv - Konsolidierung / Erhaltung

- Als Konsolidierung ist die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation eine Option bei jüngeren Patient*innen und frühen Rezidiven innerhalb von 2 Jahren [31, 32]. Zwei retrospektive Analysen des Langzeitverlaufs von Patient*innen mit frühem Rezidiv deuten auf ein längeres progressionsfreies und Gesamtüberleben hin [33].
- Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nach erfolgreicher Re-Induktion (eine Infusion 375 mg/m² alle 3 Monate über 2 Jahre) verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben [34, 35] (siehe auch [Follikuläres Lymphom Zulassungsstatus](#)). Allerdings existieren keine Daten zur Wirksamkeit einer Rituximab - Erhaltung bei Patient*innen, die bereits im

Anschluss an die Erstlinien-Chemoimmuntherapie eine anti-CD20-Antikörper-Erhaltungstherapie erhalten haben.

- Alternativ ist in dieser Situation die Radioimmuntherapie (RIT) mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan zu diskutieren, insbesondere bei Patient*innen mit Rezidiv unter Rituximab-Erhaltungstherapie [36].
- Die allogene Stammzelltransplantation ist kein Standard für Patient*innen im ersten Rezidiv. Sie kann jedoch im weiteren Verlauf bei jüngeren Patient*innen in gutem Allgemeinzustand insbesondere mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden. Sie sollte vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.
- Erste Daten belegen eine hohe Aktivität von anti-CD19 CAR-T Zellen und bispezifischen Antikörpern (CD3xCD20) bei rezidivierten/refraktären Patient*innen mit FL [37, 38].

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie

Die Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien mit den einzelnen Substanzen und den Kombinationen sind in [Studienergebnisse Follikuläres Lymphom](#) zusammengefasst. Informationen über den Zulassungsstatus der für die Therapie des follikulären Lymphoms geeigneten Medikamente sind in [Zulassungsstatus Follikuläres Lymphom für Deutschland, Österreich und die Schweiz](#) aufgeführt. Daten zum aktuellen Zulassungsstatus sind in [Follikuläres Lymphom Zulassungsstatus](#) zusammengefasst. Details zu den Therapieschemata sind unter [Medikamentöse Tumorthherapie – Protokolle](#) dargestellt.

6.2.3.1 Bendamustin

Bendamustin gehört zu den Stickstoff-Lost-Derivaten. Es ist eine alkylierende Substanz und hat gleichzeitig Eigenschaften eines Purin-Antimetaboliten. In Kombination mit Rituximab war es in einer randomisierten Studie einer Therapie mit R-CHOP in Bezug auf das progressionsfreie Überleben überlegen, in einer zweiten Studie war es dem Kontrollarm nicht unterlegen, siehe [Follikuläres Lymphom Studienergebnisse](#). Die Remissionsraten der Immunchemotherapie liegen über 90%. Die häufigsten Nebenwirkungen von Bendamustin im CTCAE Grad 3/4 sind Neutropenie (23%) und Thrombozytopenie (12%). In Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit dem jeweiligen Antikörper, können schwere Infektionen auftreten. Die Nebenwirkungen erfordern Dosisanpassungen und ggf. eine antibakterielle (Pneumocystis – jirovecii – Pneumonie) Prophylaxe und ein CMV Monitoring bzw. eine antivirale Prophylaxe (CMV). Andere häufigere Nebenwirkungen sind Fieber, Übelkeit/Erbrechen und Hautexanthem. Die Knochenmarkstoxizität von Bendamustin ist kumulativ und es wurden wiederholt protrahierte Zytopenien nach Bendamustin beobachtet. Die Applikation von Bendamustin erfolgt intravenös.

6.2.3.2 Cyclophosphamid

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

6.2.3.3 Doxorubicin

Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazykline. Es wird vor allem in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison (CHOP) ± Rituximab (R-CHOP) eingesetzt und hatte sich vor etwa 10 Jahren als Standard für fitte Patient*innen etabliert. Inzwischen wurde gezeigt, dass die Kombination Bendamustin/Rituximab dem R-CHOP in Bezug auf Remissionsraten und progressionsfreies Überleben gleichwertig ist. Die Remissionsraten liegen über 90%. Hauptnebenwirkungen von Doxorubicin sind Übelkeit/Erbrechen, Alopezie und die Hämatotoxizität. Kritische Langzeitnebenwirkung ist eine Kardiomyopathie, das Risiko steigt ab einer kumulativen Dosis von 550 mg/m². Nebenwirkungen von CHOP im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patient*innen auftreten, sind Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Alopezie und Infektionen. Doxorubicin muss strikt intravenös appliziert werden. Paravasate erfordern sofortige Gegenmaßnahmen.

6.2.3.4 Idelalisib

Idelalisib gehört zur Klasse der PI3Kδ-Inhibitoren. Es ist als Monotherapie im Rezidiv zugelassen, siehe [Zulassungsstatus Follikuläres Lymphom](#). Idelalisib wurde in einer Phase-II-Studie bei Patient*innen mit indolenten Lymphomen nach mindestens 2 vorhergehenden Therapieformen und Refraktarität auf Rituximab und Alkylanzien getestet. Die Remissionsrate lag bei 56%, das mediane progressionsfreie Überleben bei 11 Monaten, siehe auch [Arzneimittel Bewertung Idelalisib Follikuläres Lymphom](#). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patient*innen auftraten, waren Neutropenie (27%), Diarrhoen/Kolitis (16%) mit Auftreten nach einem Median von 6 Monaten, Pneumonien/Dyspnoe (10%), Thrombozytopenie (6%) und Erhöhung der Transaminasen (13%). Diese Nebenwirkungen erfordern eine engmaschige Überwachung der Patient*innen und je nach Schweregrad einen Therapieabbruch oder eine Dosisreduktion. Transaminasenerhöhung und Diarrhoe waren die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einer Dosisreduktion führten [29, 39]. Aufgrund höherer Mortalität in Studien mit Idelalisib bei der CLL und beim FL durch opportunistische Infektionen wird empfohlen bei allen mit Idelalisib behandelten Patient*innen regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen auf eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) durchzuführen und bei Verdacht auf eine Infektion oder Virämie die Behandlung mit Idelalisib abzubrechen. Zudem sollte allen Patient*innen eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis - jirovecii - Pneumonie erfolgen.

6.2.3.5 Obinutuzumab

Obinutuzumab ist ein Anti-CD20 Antikörper mit einer veränderten Glykosylierung. Obinutuzumab führte in Kombination mit Chemotherapie (Bendamustin oder CHOP oder CVP) gegenüber Rituximab/Chemotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,66) [19], nicht der Gesamtüberlebenszeit, und nicht zur Verbesserung der Lebensqualität, siehe [Arzneimittel Bewertung Obinutuzumab Follikuläres Lymphom](#). In Subgruppenanalysen der Zulassungsstudie ist der Einfluss von Obinutuzumab auf das progressionsfreie Überleben deutlicher bei Patient*innen mit intermediärem oder hohem FLIP-Index. Die einzige schwere Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die in der Obinutuzumab-Kombinationstherapie häufiger als im Kontrollarm auftrat, war eine Neutropenie (33%). Lymphompatienten unter Therapie mit einem Anti-CD20 Antikörper sollten auf Hepatitis B (HBs-Antigen und anti-HBc-Antikörper) getestet werden. Wenn der Test für HBs-Antigen und/oder anti-HBc-Antikörper positiv ausfällt, sollte entsprechend der [Onkopedia Leitlinie „Antivirale Prophylaxe“](#) vorgegangen werden. Obinutuzumab führt zu einer langanhaltenden B-Zelldepletion und damit verbunden zu einer eingeschränkten humoralen Antwort auf COVID-19 Impfstoffe (siehe auch [Onkopedia Leitlinie Coronavirus-Infektion \(COVID-19\) bei Patient*innen mit Blut- und Krebserkrankungen](#)).

6.2.3.6 Prednison / Prednisolon

Prednison oder Prednisolon sind Bestandteil vieler Therapieschemata beim folliculären Lymphom. Kurzfristige Nebenwirkungen der Glukokortikoide sind Flush, innere Unruhe und Störungen des Glukose-Stoffwechsels. Mittel- und längerfristige Nebenwirkungen entsprechen den Symptomen des Cushing-Syndroms, u. a. Osteoporose, Verlagerung der Fettablagerung und Veränderung des Körperbildes. Kritische Nebenwirkungen, insbesondere in Kombination mit anderen immunsupprimierenden Medikamenten sind Infektionen, vor allem auch viraler und fungaler Genese, aufgrund dieser Verstärkung der Immunsuppression. Glukokortikoide können oral und intravenös appliziert werden.

6.2.3.7 Rituximab

Rituximab ist ein chimärer Anti-CD20 Antikörper. Bindung von Rituximab an das B-Zell-Antigen CD20 induziert Komplement-abhängige und Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität. Ein weiterer Mechanismus ist Induktion von Apoptose via CD20 Signalübertragung. Rituximab wurde zuerst als Monotherapie für die Therapie von Patient*innen mit indolenten Lymphomen zugelassen. Nachdem in mehreren Studien die Überlegenheit von Rituximab-haltigen Kombinationen gegenüber der alleinigen Chemotherapie gezeigt wurde, ist Rituximab heute fester Bestandteil der Erstlinien-, der Zweitlinien- sowie der Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Induktion. Die Wirkung von Rituximab ist Dosis-abhängig. Die häufigsten Nebenwirkungen von Rituximab sind unmittelbar infusionsbedingt mit Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl. Ein Zytokin-Release-Syndrom kann zu schwerer Hypotonie mit hohen Temperaturen, Hypoxie und Schocksymptomatik mit Intensivpflichtigkeit führen. Das Auftreten des Zytokin-Release-Syndroms korreliert mit der Tumormasse und ist abhängig von der Rituximab-Dosierung. Rituximab kann intravenös und subkutan appliziert werden. Unter Therapie mit einem Anti-CD20 Antikörper sollte auf Hepatitis B (HBs-Antigen und anti-HBc-Antikörper) getestet werden. Wenn der Test für HBs-Antigen und/oder anti-HBc-Antikörper positiv ausfällt, sollte entsprechend der [Onkopedia Leitlinie „Antivirale Prophylaxe“](#) vorgegangen werden. Rituximab führt zu einer langanhaltenden B-Zelldepletion und damit verbunden zu einer eingeschränkten humoralen Antwort auf COVID-19 Impfstoffe (siehe auch [Onkopedia Leitlinie Coronavirus-Infektion \(COVID-19\) bei Patient*innen mit Blut- und Krebserkrankungen](#)).

6.2.3.8 Vincristin

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

6.2.3.9 ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan

⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan ist ein Radioimmunkonjugat. Es besteht aus dem murinen Anti-CD20 Antikörper Ibritumomab und dem reinen β -Strahler ⁹⁰Yttrium. In der Zulassungsstudie führte es bei Patient*innen mit folliculärem Lymphom nach erfolgreicher Induktion zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Es kann ebenfalls im Rezidiv oder bei Refraktarität nach Rituximab-Therapie eingesetzt werden. Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patient*innen auftrat, war eine Lymphozytopenie (60,3%), Neutropenie (66,5%), Thrombopenie (60,8%). Schwere Infektionen traten bei 7,9% der Patient*innen auf [40].

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

- Unter und unmittelbar nach Therapie (Therapiekontrolle, Erkennung von Komplikationen und Nebenwirkung)
 - Anamnese und körperliche Untersuchung
 - Blutbild inklusive Differentialblutbild, LDH
 - ggf. weitere Labordiagnostik zur Therapieüberwachung (Ansprechen nach der Hälfte der Therapiezyklen und nach Abschluss der Therapie) und Komplikationskontrolle
 - Ausschluss von Therapiekomplikationen (Labor; bei klinischem Verdacht Echokardiographie, Röntgen Thorax, ggf. Lungenfunktion)
 - Bildgebung bei V.a. Progress unter Therapie ggf. Rebiopsie zum Transformationsausschluß
 - CT Hals, Thorax und Abdomen nach Abschluss der Induktionschemoimmuntherapie
 - Ein „end of treatment“ PET/CT nach Therapieabschluss hat prognostische Bedeutung.
- Verlaufskontrollen nach Abschluss der Therapie in 3-monatigen Abständen, ab dem dritten Jahr in 6- bis 12-monatigen Abständen als Nachsorge (Remissionsüberwachung bzw. Rezidiverkennung, Erkennung von Langzeittoxizität, z.B. Schilddrüse nach zervikaler Bestrahlung, oder Auftreten sekundärer Neoplasien):
 - Anamnese und körperliche Untersuchung
 - Blutbild inklusive Differentialblutbild
 - LDH
 - Kontrolle initial pathologischer Befunde (bildgebende Verfahren), vorzugsweise mittels Sonographie; der Wert engmaschiger Kontrolle mittels Schnittbildverfahren (CT, MRT) ist in Bezug auf die Langzeitprognose nicht gesichert und sollte daher außerhalb klinischer Studien unterbleiben.
 - weiterführende Diagnostik in Abhängigkeit von den initial und im Verlauf erhobenen Befunden
 - Bestimmung der ‚minimalen Resterkrankung‘ (MRD) nur innerhalb von Studien.

Hinsichtlich einer Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 und einer Erkrankung an COVID-19 wird auf die [Onkopedia Leitlinie Coronavirus-Infektion \(COVID-19\) bei Patient*innen mit Blut- und Krebserkrankungen](#) verwiesen.

9 Literatur

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375-2390, 2016. [DOI:10.1182/blood-2016-01-643569](#)
2. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R et al.: Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. Lancet Oncol 16:1111-1122, 2015. [DOI:10.1016/S1470-2045\(15\)00169-2](#)
3. Huet S, Tesson B, Jais JP et al.: Gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in

- three international cohorts. *Lancet Oncol* 19:549-561, 2018. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30102-5
4. S3 Leitlinie der AWMF: Follikuläres Lymphom, Version 1.0, 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033olk_s3_follikulaeres_lymphom_2020-06
 5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al.: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 32:3059–3068, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800
 6. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al.: Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 104:1258-1265, 2004. DOI:10.1182/blood-2003-12-4434; <http://bloodref.com/lymphoid/lymphoma/flipi>
 7. Buske C, Hoster E, Dreyling M et al.: The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 108:1504-1508, 2006. DOI:10.1182/blood-2006-01-013367
 8. van de Schans SA, Steyerberg EW, Nijziel MR et al.: Validation, revision and extension of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in a population-based setting. *Ann Oncol* 20:1697-1702, 2009. DOI:10.1093/annonc/mdp053
 9. Casulo C: Prognostic factors in follicular lymphoma: are we ready to abandon. *Hematology* 2016:269-276, 2016. DOI:10.1182/asheducation-2016.1.269
 10. Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, et al.: A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood* 2018;132:49-58, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-11-816405
 11. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL et al.: Relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 33:2516-2522, 2015. DOI:10.1200/JCO.2014.59.7534
 12. Campbell BA, Voss N, Woods R, et al.: Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer* 116:3797-3806, 2010. DOI:10.1002/cncr.25117
 13. Lowry L, Smith P, Qian W et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 100:86-92, 2011. DOI:10.1016/j.radonc.2011.05.013
 14. Herfarth K, Borchmann P, Schnaidt S, et al. Rituximab With Involved Field Irradiation for Early-stage Nodal Follicular Lymphoma: Results of the MIR Study. *Hemasphere* 2:e160, 2018. DOI:10.1097/HS9.000000000000160
 15. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A et al.: Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 362:516-22, 2003. DOI:0.1016/S0140-6736(03)14110-4
 16. <https://www.mdcalc.com/groupe-detude-des-lymphomes-folliculaires-gelf-criteria>
 17. Hiddemann W, Cheson BD: How we manage follicular lymphoma. *Leukemia* 28: 1388-1395, 2014. DOI:10.1038/leu.2014.91
 18. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling MH et al.: Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the

- German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 106:3725-3732, 2005. DOI:10.1182/blood-2005-01-0016
19. Marcus R, Davies AJ, Ando K et al.: Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 377:1331-1344, 2017. DOI:10.1056/NEJMoa1614598
 20. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al.: Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol* 36:2395-2404, 2018. DOI:10.1200/JCO.2017.76.8960
 21. Rummel M, Kaiser U, Balsler C et al.: Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:57-66, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00447-7
 22. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al.: First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol* 37:984-991, 2019. DOI:10.1200/JCO.18.00605
 23. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P et al.: Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. *N Engl J Med* 379:934-947, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1805104
 24. Taverna C, Martinelli G, Hitz F et al.: Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 34:495-500, 2016. DOI:10.1200/JCO.2015.61.3968
 25. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al.: Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol* 37:2815-2824, 2019. DOI:10.1200/JCO.19.01073
 26. Kahl BS, Hong F, Williams ME et al.: Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol* 32: 3096-3102, 2014. DOI:10.1200/JCO.2014.56.5853
 27. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1081-1093, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30097-3
 28. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 37:1188-1199, 2019. DOI:10.1200/JCO.19.00010
 29. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 370:1008-1018, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1314583
 30. Matasar MJ, Capra M, Özcan M, et al.: Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet Oncol* 22:678-689, 2021. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00145-5
 31. Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al.: Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 98: 1014-1021, 2013. DOI:10.3324/haematol.2013.084723
 32. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW et al.: Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: A National LymphoCare Study and Center for International

- Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:1163-1171, 2018. DOI:[10.1016/j.bbmt.2017.12.771](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.771)
33. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M et al.: Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:1172-1179, 2018. DOI:[10.1016/j.bbmt.2018.03.022](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.022)
 34. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 28: 2853-2858, 2010. DOI:[10.1200/JCO.2009.26.5827](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5827)
 35. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al.: Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 76:216-225, 2017. DOI:[10.1016/j.ejca.2017.01.021](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.021)
 36. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A et al.: 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. *J Clin Oncol* 31: 1977-1983, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2012.45.6400](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6400)
 37. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:91-103, 2022. DOI:[10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)
 38. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, et al.: Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol* 40:481-491, 2022. DOI:[10.1200/JCO.21.00931](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00931)
 39. Salles G, Schuster SJ, de Vos S, et al.: Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 102:e156-e159, 2017. DOI:[10.3324/haematol.2016.151738](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.151738)
 40. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al.: Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 26:5156-5164, 2008. DOI:[10.1200/JCO.2008.17.2015](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.2015)

11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

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

12 Studienergebnisse

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

13 Zulassungsstatus

- [Follikuläres Lymphom - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

14 Links

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

- German Lymphoma Alliance GLA e. V.

www.german-lymphoma-alliance.de/

- Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome

www.kompetenznetz-leukaemie.de

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

www.leukaemie-hilfe.de

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Christian Buske

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

Prof. Dr. med. Martin Dreyling

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

Prof. Dr. med. Klaus Herfarth

Universitätsklinikum Heidelberg
Radioonkologie & Strahlentherapie
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
klaus.herfarth@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Anna Lena Illert

Uniklinikum Freiburg
Klinik für Innere Medizin 1
Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
Lena.Illert@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Peter Neumeister

LKH-Universitätsklinikum Graz
Innere Medizin
Klinische Abt. f. Onkologie
Auenbrugger Platz 15
A-8036 Graz
Peter.neumeister@klinikum-graz.at

PD Dr. med. Christian Scholz

Vivantes Klinikum Am Urban
Klinik für Innere Medizin,
Hämatologie und Onkologie
Dieffenbachstr. 1
10967 Berlin
christianw.scholz@vivantes.de

PD Dr. med. Wolfgang Willenbacher

Universitätsklinikum Innsbruck
Innere Med. V
Hämato-Onkologie
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
wolfgang.willenbacher@tirol-kliniken.at

Prof. Dr. med. Thorsten Zenz

UniversitätsSpital Zürich
Zentrum für Hämatologie und Onkologie
Rämistr. 100
CH-8091 Zürich
thorsten.zenz@usz.ch

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Buske, Christian	Universitätsklinikum Ulm	Ja Gilead Sciences, Janssen, Roche, Pfizer, BeiGene, Celltrion, AbbVie, Incyte, Regeneron, MorphoSys, Novartis	Nein	Nein	Ja Roche/ Genentech, Janssen, BeiGene, Novartis, Pfizer, Incyte, AbbVie, Regeneron, Gilead Sciences, Celltrion, MorphoSys, Regeneron	Ja Roche/ Genentech, Janssen, Celltrion, MSD, Pfizer, Amgen,	Nein	Nein
Dreyling, Martin	LMU Klinikum der Universität München	Ja Astra Zeneca, Bayer, Beigene, BMS/Celgene, Genmab, Gilead/Kite, Incyte, Janssen, Lilly/Loxo, Morphosys, Novartis, Roche	Nein	Nein	Ja Rednerhonorare: Amgen, Astra Zeneca, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Incyte, Janssen, Novartis, Roche	Ja institutionelle Zuwendungen: Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche	Ja Förderung von Kongressreisen: Celgene, Janssen, Roche	Nein
Herfarth, Klaus	Universitätsklinikum Heidelberg	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Roche Pharma AG: Studienunterstützung	Nein	Nein
Illert, Anna Lena	Uniklinik Freiburg	Ja Advisory Board: Janssen, Roche, Takeda, Incyte	Nein	Nein	Ja Vortragstätigkeit: Takeda, Roche, Janssen, AstraZeneca, Arstempo	Nein	Ja Reisekostenerstattung: Roche, Janssen, Takeda, AstraZeneca	Nein
Neumeister, Peter	Medizinische Universität Graz	Ja Amgen, Janssen, CSL Behring, Bayer, Roche,	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Scholz, Christian	Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin	Ja Roche, GILEAD, Janssen-Cilag, Daiichi Sankyo, Merck KGaA, Celgene, Novartis	Nein	Nein	Ja Roche, Janssen-Cilag, Takeda, Pfizer, AstraZeneca, Lilly, MSD, Incyte	Nein	Ja Roche, Janssen-Cilag	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Willenbacher, Wolfgang	Innsbruck University Hospital, Internal Medicine V: Haematology & Oncology & syndena, connect to cure bitte nachfragen, ob letzteres wirklich ein Arbeitgeber ist.	Ja AMGEN, BMS - Celgene, EUSA Pharma, Gilead, GSK, Incyte, Janssen, Kite, Novartis, Morphosys, Merck, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda	Nein	Nein	Ja AMGEN, Abbvie, BMS - Celgene, EUSA Pharma, Fujimoto, Gilead, GSK, Incyte, Janssen, Myelom- und Lymphom-selbsthilfe Österreich, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda	Ja AMGEN, BMS, Celgene, Janssen, Roche, Sanofi, Takeda Bitte hier nochmals nachfragen, ob folgende Punkte nicht herausgenommen werden sollen (siehe Angaben der linken Spalte): oncotyrol ? European Commission (FP7 - OPTATIO) Bundesland Tirol Programm: „Translational research“	Nein	Nein
Zenz, Thorsten	USZ, Zürich	Ja Gilead, Abbvie, Roche, Janssen, Novartis, Takeda, Janpix, GSK,	Nein	Nein	Ja Gilead, Abbvie, Roche, Janssen, Novartis, Takeda, GSK,	Ja Janpix	Nein	Nein

Legende:

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

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

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

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

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

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

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

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