

# Folikuläres Lymphom

## Leitlinie

ICD-10 C82.-

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://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

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	3
2.2 Epidemiologie .....	3
2.3 Pathogenese .....	4
2.4 Risikofaktoren .....	4
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>4</b>
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>5</b>
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
<b>6 Therapie</b> .....	<b>7</b>
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 .....	8
6.1.2.2 Erstlinientherapie - Konsolidierung / Erhaltung .....	9
6.1.3 Rezidiv .....	9
6.1.3.1 Rezidiv - Induktion .....	9
6.1.3.2 Rezidiv - Konsolidierung / Erhaltung .....	9
6.2 Therapiemodalitäten .....	10
6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie .....	10
6.2.3.1 Bendamustin .....	10
6.2.3.2 Chlorambucil .....	10
6.2.3.3 Cyclophosphamid .....	10
6.2.3.4 Doxorubicin .....	11
6.2.3.5 Fludarabin .....	11
6.2.3.6 Idelalisib .....	11
6.2.3.7 Mitoxantron .....	11
6.2.3.8 Obinutuzumab .....	12
6.2.3.9 Prednison / Prednisolon .....	12
6.2.3.10 Rituximab .....	12
6.2.3.11 Vincristin .....	12
6.2.3.12 $b^{90}\text{Yttrium}$ -Ibritumomab-Tiuxetan <sup>1</sup> ..	13

<b>8 Verlaufskontrolle und Nachsorge</b> .....	<b>13</b>
8.1 Verlaufskontrolle .....	13
<b>9 Literatur</b> .....	<b>14</b>
<b>11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle</b> .....	<b>15</b>
<b>12 Studienergebnisse</b> .....	<b>15</b>
<b>13 Zulassungsstatus</b> .....	<b>15</b>
<b>14 Links</b> .....	<b>15</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser</b> .....	<b>16</b>
<b>17 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten</b> .....	<b>17</b>
<b>16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten</b> .....	<b>17</b>
<b>17 Offenlegung potentieller Interessenskonflikte</b> .....	<b>17</b>

# Folikuläres Lymphom

ICD-10 C82.-

Stand: Januar 2017

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Christian Buske, Martin Dreyling, Michael Herold, Andreas Lohri, Peter Neumeister, Wolfgang Willenbacher

Autoren früherer Versionen: 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. Die große Mehrzahl der Patienten 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 stadienabhängig. In den frühen Stadien hat die Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen einen kurativen Anspruch. In den fortgeschrittenen Stadien ist der Therapieanspruch palliativ. Eine medikamentöse Therapie wird erst bei klinischer Symptomatik eingeleitet. Mit der Kombination aus Chemotherapie und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab werden Remissionsraten von  $\geq 90\%$  erreicht.

Der klinische Verlauf follikulärer Lymphome ist sehr variabel. Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bis über 2 Jahrzehnte.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen. In früheren Klassifikationen wurde es als centrocytisch-centroblastisches Lymphom (cb-cc Lymphom) oder als Brill-Symmers Krankheit bezeichnet. 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-Patienten aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt

zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen.

## 2.3 Pathogenese

Das folliculäre Lymphom entsteht aus den B-Zellen der Keimzentren. Bei etwa 90% der Patienten 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 transformierten Zellen und ihre langsame Akkumulation in lymphatischen Geweben. Etwa 70% der bekannten Translokationen finden sich in der Major Breakpoint Region (MBR) des *BCL-2* Lokus, 10-15% in der minor breakpoint region (mbr) des *BCL-2* Lokus. Bei einer kleinen Subgruppe der Patienten ist das *BCL-2* Gen intakt, das *bcl-2* Protein in 90% der Fälle dennoch überexprimiert. 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 Geweben nachgewiesen. Die klinische Heterogenität des folliculären Lymphoms ist durch die bisher identifizierten, genetischen Varianten noch nicht ausreichend erklärt [1].

## 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

- persistierende und/oder progrediente, meist schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen
- Allgemeinsymptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß = sog. „B Symptome“)
- Beeinträchtigung der Hämatopoese:
  - Anämie - Abgeschlagenheit und Müdigkeit
  - Thrombozytopenie - vermehrte Blutungsneigung, Petechien
  - Neutropenie - Infektneigung
  - Hypogammaglobulinämie; - Infektneigung

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

Laborveränderungen sind uncharakteristisch, die LDH ist in der Mehrzahl der Patienten normwertig (ca. 70% aller Patienten).

# 5 Diagnose

## 5.2 Diagnostik

### 5.2.1 Erstdiagnose

Die histologische Diagnose sollte, wenn immer möglich, auf der Basis einer operativen Lymphknotenexstirpation erfolgen, bei nicht zugängigen, z. B. retroperitonealen Lymphknoten kann alternativ eine Lymphknotenbiopsie vorgenommen werden. Eine Feinnadelaspiration (Zytologie) ist aufgrund möglicher 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 „Diffus großzelliges B - Zell-Lymphom“ behandelt, siehe [Onkopedia Leitlinie DLBCL](#).

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

**Tabelle 1: Diagnostik beim follikulären Lymphom (Erstuntersuchung)**

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	insbesondere B-Symptome
körperliche Untersuchung	
Blutbild	Leukozyten mit Differenzialblutbild (mikroskopische Differenzierung), Thrombozyten, Hämoglobin, Retikulozyten
weitere Laboranalysen des Blutes	<ul style="list-style-type: none"><li>• BSG, Elektrophorese, Gesamteiweiß</li><li>• GOT, GPT, AP, <math>\gamma</math>-GT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker</li><li>• LDH, <math>\beta_2</math>-Mikroglobulin</li><li>• Quick-Wert, PTT</li><li>• Immunglobuline quantitativ, bei V.a. auf Paraproteinämie Immunelektrophorese</li><li>• Oberflächenmarker durch multiparametrische Immunphänotypisierung (nur bei leukämischen Verlauf)</li></ul>
Knochenmarkpunktion	Knochenmarkzytologie*, Knochenmarkhistologie*
Zytogenetik	FISH oder PCR für t(14;18) zur Differenzierung zu anderen indolenten NHL**
Bildgebung	CT Hals / Thorax / Abdomen alternativ: Sonographie zur Verlaufskontrolle

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

Die Durchführung einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) im Rahmen des initialen Staging wird nur in lokalisierten Stadien I/II diskutiert, da sich in den viel häufigeren fortgeschrittenen Stadien des follikulären Lymphoms keine therapeutischen Konsequenzen ergeben [2].

Um Patienten mit einem erhöhten Risiko für Akut- und/oder Spätkomplikationen identifizieren zu können, sind Untersuchungen der Lungenfunktion, des Herzens (EKG, Herz-Echo) und der Nierenfunktion vor Therapiebeginn obligat.

## 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 oder 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)
III <sub>1</sub>	subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
III <sub>2</sub>	subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
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.

Die Stadien erhalten 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, <http://bloodref.com/lymphoid/lymphoma/flipi>) erlaubt eine prognostische Differenzierung in drei Patientengruppen nach Chemotherapie [3] und in zwei Risikogruppen nach Rituximabtherapie. Die Risikofaktoren sind in [Tabelle 3](#), die Berechnungen in [Tabelle 4](#) dargestellt.

**Tabelle 3: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIP-Index) - Risikofaktoren[3, 4, 5]**

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



**Tabelle 4: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIP-Index) - Risikoscore [3, 4, 5]**

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	10-Jahres-Überlebensrate in %
0 - 1	niedrig	62 - 71
2	intermediär	48 - 51
3 - 5	hoch	34 - 36

Legende:

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

Derzeit sollte auf der Basis des FLIPI lediglich die Risikoeinschätzung, jedoch keine Therapieindikation gestellt werden. Auch die Ergänzung durch molekulargenetische Aberrationen ist bisher nicht prädiktiv für die Einleitung einer spezifischen Therapie [6].

## 5.5 Differenzialdiagnose

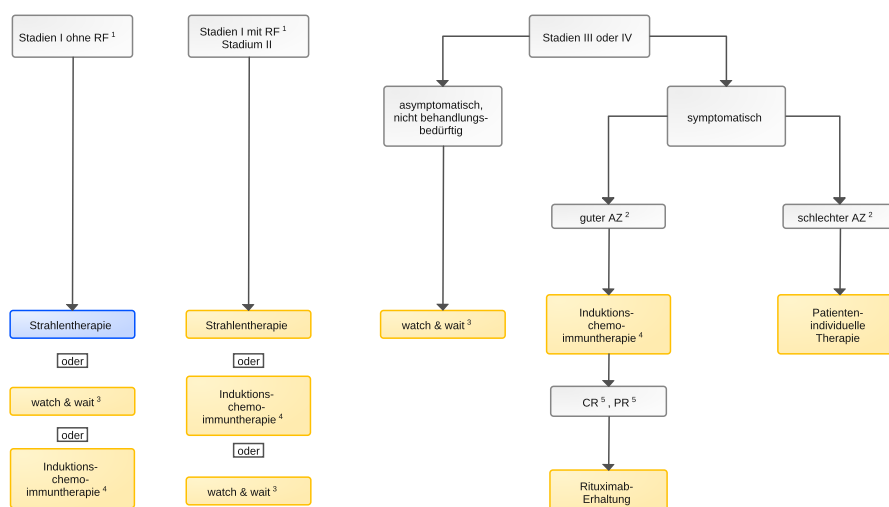
Als Differenzialdiagnose kommen alle entzündlich bedingten Lymphknotenvergrößerungen bakterieller oder viraler Genese (z.B. Tuberkulose, Toxoplasmose, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus, HIV) in Betracht. Des Weiteren sind andere maligne Lymphome, Lymphknotenmetastasen solider Tumoren, Thymome, Keimzelltumoren oder eine Sarkoidose in die differenzialdiagnostischen Erwägungen einzubeziehen und ggf. auszuschließen.

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Patienten 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;

<sup>1</sup> RF - Risikofaktoren (LK  $\geq 5$  cm)

<sup>2</sup> AZ - Allgemeinzustand;

<sup>3</sup> watch & wait - abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung

<sup>4</sup> Induktionschemotherapie: R-Ben - Rituximab / Bendamustin oder R-CHOP - Rituximab / Cyclophosphamid / Doxorubicin / Vincristin / Prednison oder R-MCP - Rituximab / Mitoxantron / Chlorambucil / Prednison;

<sup>5</sup> CR - komplette Remission, PR - partielle Remission

### 6.1.1 Stadium I und II

Eine lokale Bestrahlung („involved field“) mit einer Gesamtdosis von mindestens 30 Gy ist in der Lage, langanhaltende Krankheitsfreiheit und potentielle Heilungen zu erzielen. Nach 10 Jahren sind ca. 85% der Patienten in Stadium I (oder LK <2cm), aber lediglich 35% in Stadium II (oder LK > 3-5 cm) weiterhin krankheitsfrei. Deshalb ist im lokalisierten Stadium I mit Bulk (LK  $\geq$  5 cm) oder im Stadium II neben der Strahlentherapie eine Induktionschemotherapie wie für die Stadien III und IV im Abschnitt 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, Kompression vitaler Organe) eingeleitet. Diese Empfehlung beruht darauf, dass es bislang keine Studie gibt, die zeigen konnte, dass durch frühzeitige Chemotherapie oder Rituximab-Monotherapie das Gesamtüberleben der Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom beeinflusst werden kann [7], siehe [Studienergebnisse Follikuläres Lymphom](#).

#### 6.1.2.1 Erstlinientherapie - Induktion

Die Erstlinientherapie kann prinzipiell folgende Therapiebausteine beinhalten: Induktion, Konsolidierung und Erhaltung.

Standard für die Induktionstherapie bei ‚medically fit‘ Patienten ist die Immunchemotherapie, also die Kombination von Rituximab mit einer Chemotherapie [7].

R-CHOP	Standardtherapie mit guter Wirksamkeit und ausreichend guter Verträglichkeit: geringe Stammzelltoxizität, daher speziell bei jüngeren Patienten zu empfehlen [8]; Risiko für Kardio- und Neurotoxizität sowie Alopezie.
R-Bendamustin	gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit, daher speziell bei älteren Patienten zu empfehlen; bei Patienten mit follikulärem Lymphom Grad I und II ist R-Bendamustin dem R-CHOP in einer Studie nicht unterlegen und möglicherweise überlegen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben [9]. Es ist gleichwertig in Bezug auf das Gesamtüberleben.
R-MCP	gute Wirksamkeit und befriedigende Verträglichkeit; cave: hohe Stammzelltoxizität, daher nur zu empfehlen, wenn keine autologe Stammzelltransplantation geplant ist [10].
R-FC(M)	nur bei überwiegend leukämischen Erkrankungen zu erwägen; z. T. anhaltende Pancytopenien; eine Stammzellmobilisierung ist nach mehr als 3-4 Zyklen erschwert [11].
Antikörpermonotherapie	Eine Antikörpermonotherapie (Rituximab) stellt eine therapeutische Alternative für die Patienten dar, die eine Immunchemotherapie nicht tolerieren [12].
Orale Chemotherapie	Bei älteren, medically non-fit Patienten stellt die orale Chemotherapie eine Therapieoption dar (z. B. Chlorambucil, Trofosamid).

In einer aktuell vorgestellten, randomisierten Studie führt Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie (Bendamustin oder CHOP oder CVP) gegenüber Rituximab/Chemotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard 0,66) [13]. Daten zum aktuellen Zulassungsstatus sind in [Follikuläres Lymphom Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

Details zu den Therapieschemata sind unter [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#) dargestellt.

### 6.1.2.2 Erstlinientherapie - Konsolidierung / Erhaltung

- Eine Erhaltung mit Rituximab (alle 8 Wochen 1 x 375 mg/m<sup>2</sup> über 2 Jahre) bei Patienten mit Ansprechen auf eine Erstlinien-Immunchemotherapie führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, allerdings nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [14, 15]. Die Rate von Infektionen im Grad 3/4 war deutlich erhöht.
- Für die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) wurde bisher keine Verbesserung der des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens nach Rituximab - Chemotherapie in erster Remission gezeigt. Die Hochdosistherapie wird außerhalb von klinischen Studien in erster Remission daher nicht empfohlen, sondern sie im Rahmen von klinischen Studien durchzuführen.

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. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3%/Jahr.

#### 6.1.3.1 Rezidiv - Induktion

Auch im Rezidiv ist für die Induktion die Immunchemotherapie Standard (Remissionsdauer >6 Monate). Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie, z.B. bei Vorbehandlung mit R-CHOP ist eine Therapie mit B-R oder R-FC zu empfehlen, bei initialer Therapie mit B-R z.B. die Therapie mit R-CHOP [16]. Erfolgt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten, wird im allgemeinen Rituximab-Refraktarität angenommen. Bei Patienten mit Rituximab-Refraktarität führt die Kombination von Obinutuzumab/Bendamustin 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) [17].

Bei Patienten, die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der 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 Ansprechrage von 56% erzielt werden [18]. Patienten sprachen rasch mit einem Median von 1,9 Monaten an. Aufgrund erhöhter Mortalität in Studien mit Idelalisib in Kombinationstherapie bei Patienten mit CLL und mit FL durch opportunistische Infektionen wird empfohlen, bei allen mit Idelalisib - behandelten Patienten 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 Patienten eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis - jirovecii - Pneumonie erfolgen.

#### 6.1.3.2 Rezidiv - Konsolidierung / Erhaltung

- Als Konsolidierung ist die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation eine Option insbesondere bei jüngeren Patienten und frühen Rezidiven. Allerdings existieren bislang nur retrospektive Daten, die die Wirksamkeit der ASCT nach Rituximab-haltiger Salvage Therapie belegen [19].

- Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (eine Infusion alle 3 Monate über 2 Jahre) verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben und ist in der Rezidivbehandlung zugelassen. Sie gilt deshalb als Option auch außerhalb von Studien [20, 21].
- Alternativ ist in dieser Situation die Radioimmuntherapie (RIT) mit Yttrium-90- Ibritumomab-Tiuxetan) zu diskutieren [12].
- Die allogene Stammzelltransplantation ist kein Standard für Patienten mit einem Rezidiv. Sie kann jedoch bei jungen Chemotherapie-sensiblen Patienten in gutem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden und sollte vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden [22].

## 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.

#### 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 den letzten 10 Jahren wurde sein Wert weltweit wiederentdeckt. In Kombination mit Rituximab war es in einer randomisierten Studie einer Therapie mit R-CHOP überlegen, in einer zweiten Studien war es dem Kontrollarm nicht unterlegen, siehe [Follikuläres Lymphom Studienergebnisse](#). Die Remissionsraten der Immunchemotherapie liegen über 90%. Nebenwirkungen von Bendamustin im CTCAE Grad 3/4 betreffen die Blutbildung: Neutropenie (23%), Thrombozytopenie (12%), Anämie (2,5%). Sie erfordern Dosisanpassungen. Andere häufigere Nebenwirkungen sind Fieber, Übelkeit/Erbrechen und Hautexanthem. Die Knochenmarkstoxizität von Bendamustin ist kumulativ. Die Applikation von Bendamustin erfolgt intravenös.

#### 6.2.3.2 Chlorambucil

Chlorambucil ist eine alkylierende Substanz. Es wird seit mehr als 50 Jahren bei Non-Hodgkin Lymphomen eingesetzt. Beim follikulären Lymphom wird es vor allem in Kombination mit Mitoxantron und Prednison im MCP-Schema verwandt, siehe Kapitel [6. 2. 3. 6](#). Chlorambucil ist in der Monotherapie gut verträglich. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Im Vordergrund steht die Hämatotoxizität mit Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 treten selten auf und sind durch Dosisreduktion vermeidbar. Chlorambucil wird oral appliziert.

#### 6.2.3.3 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid hat eine Wirkung als Monosubstanz bei in indolenten Lymphomen, wird aber vor allem in Kombinationen mit Fludarabin und Rituximab (FCR) bzw. mit Doxorubicin, Vincristin, Prednison und Rituximab (R-CHOP) eingesetzt. Hauptnebenwirkung von Cyclophosphamid ist die Hämatotoxizität. Bei höheren Dosierungen (>1.000 mg) kann eine hämorrhagische Zysti-

tis auftreten, die durch die prophylaktische Gabe von Uromitexan (Mesna) vermeidbar ist. Cyclophosphamid wird in den gängigen Lymphom-Schemata intravenös appliziert.

#### **6.2.3.4 Doxorubicin**

Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazykline. Es wird vor allem in Kombination mit Doxorubicin, Vincristin, Prednison (CHOP) ± Rituximab (R-CHOP) eingesetzt und hatte sich vor etwa 10 Jahren als Standard für fitte Patienten etabliert. Inzwischen wurde gezeigt, dass die Kombination Bendamustin/Rituximab dem R-CHOP mindestens gleichwertig ist in Bezug auf Remissionsraten und progressionsfreies Überleben. 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/m<sup>2</sup>. Nebenwirkungen von CHOP im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftreten, sind Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Alopezie und Infektionen. Doxorubicin muss strikt intravenös appliziert werden. Paravasate erfordern sofortige Gegenmaßnahmen.

#### **6.2.3.5 Fludarabin**

Fludarabin ist ein Purin-Analogon. Eine aktuelle, größere Studie zum Vergleich von Fludarabin in Kombination mit Mitoxantron und Rituximab (R-FM) vs R-CHOP zeigte keine signifikanten Unterschiede in Remissionsrate und progressionsfreiem Überleben, aber eine Überlegenheit gegenüber der Kombination Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Rituximab (R-CVP). R-FM hatte allerdings die höchste Rate an Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4: Neutropenie (64%), Thrombozytopenie (8%), Infektionen (5%), Anämie (4%).

#### **6.2.3.6 Idelalisib**

Idelalisib gehört zur Klasse der PI3K6-Inhibitoren. Es ist als Monotherapie im Rezidiv zugelassen, siehe [Zulassungsstatus Follikuläres Lymphom](#). Idelalisib wurde in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit indolenten Lymphomen nach mindestens 2 vorhergehenden Therapieformen und Refraktarität auf Rituximab und Alkylanzien getestet. Die Remissionsrate lag bei 54%, das mediane progressionsfreie Überleben bei 8,5 Monaten, siehe auch [Arzneimittel Bewertung Idelalisib Follikuläres Lymphom](#). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftraten, waren Neutropenie (27%), Diarrhoen/Kolitis (16%) nach einem Median von 6 Monaten, Pneumonien/Dyspnoe (10%), Thrombozytopenie (6%) und Erhöhung der Transaminasen (13%). Diese Nebenwirkungen erfordern eine engmaschige Überwachung der Patienten und je nach Schweregrad einen Therapieabbruch oder eine Dosisreduktion. Transaminasenerhöhung und Diarrhoe waren die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einer Dosisreduktion führten [14]. Aufgrund höherer Mortalität in Studien mit Idelalisib bei der CLL und beim FL durch opportunistische Infektionen wird empfohlen bei allen mit Idelalisib - behandelten Patienten 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 Patienten eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis - jirovecii - Pneumonie erfolgen.

#### **6.2.3.7 Mitoxantron**

Mitoxantron ist ein Anthracenedion. Es wurde seit den 80er Jahren in der Therapie des follikulären Lymphoms eingesetzt, u. a. in Kombination mit Alkylanzien und/oder Purinanaloge. Aktuell eingesetzte Kombinationsregime sind R-FM (Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron, siehe Kapitel

6. 2. 3. 5.) oder R-MCP (Rituximab, Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison). Die Remissionsraten von R-MCP liegen über 90%. Hauptnebenwirkung von Mitoxantron ist die Hämatotoxizität. Nebenwirkungen der Kombination R-MCP im CTCAE Grad 3/4 sind Leukozytopenie (72%), Infektionen (7%), Thrombozytopenie (4%) und Anämie (2%). Durch Mitoxantron wird die Stammzellmobilisation erschwert. Deshalb werden Mitoxantron-haltige Kombination nicht in Konzepten mit autologer Stammzelltransplantation empfohlen.

#### **6.2.3.8 Obinutuzumab**

Obinutuzumab ist ein Anti-CD20 Antikörper mit einer veränderten Glykosylierung, siehe auch [Arzneimittel Bewertung Obinutuzumab Follikuläres Lymphom](#). In einer noch nicht vollumfänglich publizierten randomisierten Studie führte Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie (Bendamustin oder CHOP oder CVP) gegenüber Rituximab/Chemotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard 0,66) [13], siehe [Follikuläres Lymphom - Studienergebnisse](#). Die einzige schwere Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die in der Obinutuzumab-Kombinationstherapie häufiger als im Kontrollarm auftrat, war eine Neutropenie (33%).

#### **6.2.3.9 Prednison / Prednisolon**

Prednison oder Prednisolon sind Bestandteil vieler Therapieschemata beim follikulären 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 Verstärkung der Immunsuppression. Glukokortikoide können oral und intravenös appliziert werden.

#### **6.2.3.10 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 Patienten 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.

#### **6.2.3.11 Vincristin**

Vincristin gehört zu den Vinca-Alkaloiden. Beim follikulären 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.

### 6.2.3.12 <sup>90</sup>Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan

<sup>90</sup>Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan ist ein Radioimmunkonjugat. Es besteht aus dem murinen Anti-CD20 Antikörper Ibritumomab und dem reinen  $\beta$ -Strahler <sup>90</sup>Yttrium. In der Zulassungsstudie führte es bei Patienten mit follikulärem 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 Patienten auftrat, war eine Lymphozytopenie (10,8%). Schwere Infektionen traten bei 2,4% der Patienten auf.

Ein anderes, in den USA für die Therapie von Patienten mit CD20 positivem, rezidiviertem Non-Hodgkin Lymphom zugelassenes Radioimmunkonjugat (<sup>131</sup>Iod-Tositumumab) wurde Anfang 2014 aus kommerziellen Gründen durch den Hersteller vom Markt genommen.

## 8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

### 8.1 Verlaufskontrolle

- Unter und unmittelbar nach Therapie (Therapiekontrolle, Erkennung von Komplikationen und Nebenwirkung)
  - Anamnese und körperliche Untersuchung
  - Zellzählung, Differentialblutbild, LDH
  - Leber- und Nierenfunktionsparameter, ggf. weitere Labordiagnostik zur Therapieüberwachung und Komplikationskontrolle
- Therapiebewertung (Zytoreduktion, Nebenwirkungen) nach der Hälfte der Therapiezyklen und nach Abschluss einer zytostatischen Therapie sowie bei Verdacht auf Progression oder Komplikation:
  - Anamnese und körperliche Untersuchung
  - bildgebende Diagnostik (CT, Sonographie)
  - Ausschluss von Therapiekomplikationen (Leber- Nierenparameter; bei klinischen Verdacht Echokardiographie, Röntgen Thorax, ggf. Lungenfunktion)
- Verlaufskontrollen nach Abschluss der Therapie in 3monatigen, ab dem dritten Jahr in 6-12 monatigen Abständen als Nachsorge (Remissionsüberwachung bzw. Rezidiverkennung, Erkennung von Langzeittoxizität, z.B. Schilddrüse nach zervikaler Radiatio, oder Auftreten sekundärer Neoplasien):
  - Anamnese und körperliche Untersuchung
  - Zellzählung, Differentialblutbild
  - LDH, Leber und Nierenfunktionsparameter
  - Kontrolle initial pathologischer Befunde (bildgebende Verfahren)
  - weiterführende Diagnostik in Abhängigkeit von den initial und im Verlauf erhobenen Befunden
- PET bzw. PET-CT in klinischen Studien (bei positivem Befund histologische Sicherung obligat!),
- Bestimmung der ‚minimalen Resterkrankung‘ (MRD) nur innerhalb von Studien.



## 9 Literatur

1. Klapper W: Pathobiology and diagnosis of follicular lymphoma. *Seminars in diagnostic pathology* 28: 146-160, 2011. [PMID:21842700](#)
2. Luminari S, Biasoli I, Arcaini L et al.: The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol* 24: 2108-2112, 2013. [DOI:10.1093/annonc/mdt137](#)
3. 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](#)
4. 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](#)
5. 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](#)
6. Casulo C: Prognostic factors in follicular lymphoma: are we ready to abandon. *Hematology* 2016:269-276, 2016. [DOI:10.1182/asheducation-2016.1.269](#)
7. Hiddemann W, Cheson BD. How we manage follicular lymphoma. *Leukemia* 28: 1388-1395, 2014. [DOI:10.1038/leu.2014.91](#)
8. 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](#)
9. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al.: Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381:1203-1210, 2013. [DOI:10.1016/S0140-6736\(12\)61763-2](#)
10. Herold M, Haas A, Srock S et al.: Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 25:1986-1992, 2007. [DOI:10.1200/JCO.2006.06.4618](#)
11. 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](#)
12. 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](#)
13. Marcus R, Davies AJ, Ando K et al.: Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs progression-free survival (PFS) in patients with previously untreated follicular lymphoma: primary results of the randomized phase 3 GALLIUM study. *Blood Abstracts: 58<sup>th</sup> Annual Meeting Abstracts* 128: Abstract 6, 2016.



14. Salles G, Seymour JF, Offner F et al.: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 377: 42-51, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62175-7
15. Salles G, Seymour JF, Feugier P et al.: Updated 6 Year Follow-Up Of The PRIMA Study Confirms The Benefit Of 2-Year Rituximab Maintenance In Follicular Lymphoma Patients Responding To Frontline Immunochemotherapy. *Blood* 122: 509, 2013. <http://www.bloodjournal.org/content/122/21/509?sso-checked=true>
16. 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
17. 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
18. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 370:1008-1018, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1314583
19. Sebban C, Brice P, Delarue R et al.: Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 26: 3614-3620, 2008. DOI:10.1200/JCO.2007.15.5358
20. 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
21. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 101: 248-255, 2009. DOI:10.1093/jnci/djn478
22. 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

## 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

### Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome

[www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.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  
Tel: 0731 50065801  
Fax: 0731 50065802  
[christian.buske@uni-ulm.de](mailto:christian.buske@uni-ulm.de)

**Prof. Dr. med. Martin Dreyling**

Klinikum der Universität München  
Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern  
Marchioninistr. 15  
81377 München  
Tel: 089 7095-2202  
Fax: 089 7095-2201  
[martin.dreyling@med.uni-muenchen.de](mailto:martin.dreyling@med.uni-muenchen.de)

**Prof. Dr. med. Michael Herold**

Helios Klinikum Erfurt GmbH  
4. Medizinische Klinik  
Hämatologie / internistische Onkologie  
Nordhäuser Str. 74  
99089 Erfurt  
Tel: 0361 781-5298  
Fax: 0361 781-5291  
[michael.herold@helios-kliniken.de](mailto:michael.herold@helios-kliniken.de)

**Prof. Dr. med. Andreas Lohri**

Kantonsspital Baselland  
Medizinische Universitätsklinik  
Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)  
CH-4410 Liestal  
Tel: 0041 61 925-2715  
[Andreas.Lohri@ksli.ch](mailto:Andreas.Lohri@ksli.ch)

**Prof. Dr. Peter Neumeister**

LKH-Universitätsklinikum Graz  
Innere Medizin  
Klinische Abt. f. Onkologie  
Auenbrugger Platz 15  
A-8036 Graz  
Tel: 0043 316 385 80538  
[Peter.neumeister@klinikum-graz.at](mailto:Peter.neumeister@klinikum-graz.at)

**Dr. med. Wolfgang Willenbacher**

Universitätsklinikum Innsbruck

Innere Med. V

Hämato-Onkologie

Anichstr. 35

A-6020 Innsbruck

Tel: 0043 512 504-82057

Fax: 0043 512 504-25448

[wolfgang.willenbacher@tirol-kliniken.at](mailto:wolfgang.willenbacher@tirol-kliniken.at)

## **17 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen

## **16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen

## **17 Offenlegung potentieller Interessenskonflikte**

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) sowie internationalen Empfehlungen