

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. Andreas Hochhaus

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-CHOP / Obi-CHOP	9
6.1.2.1.2 R-Bendamustin / Obi-Bendamustin	9
6.1.2.1.3 R-CVP / Obi-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
6.1.3.1.1 Immunchemotherapie	11
6.1.3.1.2 Rituximab/Lenalidomid	12
6.1.3.1.3 Mosunetuzumab - Rezidiv	12
6.1.3.1.4 CAR-T Zelltherapie	12
6.1.3.1.5 PI3K-Inhibitoren	12
6.1.3.1.6 Transplantation	13
6.1.3.2 Rezidiv - Erhaltung	13
6.2 Therapiemodalitäten	13
6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie	13
6.2.3.1 Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-cel)	13

6.2.3.2 Bendamustin.....	14
6.2.3.3 Cyclophosphamid	14
6.2.3.4 Doxorubicin.....	14
6.2.3.5 Duvelisib.....	14
6.2.3.6 Idelalisib	15
6.2.3.7 Mosunetuzumab	15
6.2.3.8 Obinutuzumab	15
6.2.3.9 Prednison / Prednisolon.....	16
6.2.3.10 Rituximab	16
6.2.3.11 Tisagenlecleucel (Tisa-cel).....	16
6.2.3.12 Vincristin.....	17
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	17
8.1 Verlaufskontrolle	17
9 Literatur	18
11 Therapie - Protokolle	21
12 Studienergebnisse.....	21
13 Zulassungsstatus	21
14 Links.....	21
15 Anschriften der Verfasser	21
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte.....	23

Folikuläres Lymphom

ICD-10: C82.-

Stand: April 2023

Erstellung der Leitlinie:

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

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

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

1 Zusammenfassung

Das follikuläre Lymphom (FL) ist das häufigste indolente Lymphom. Die WHO/CAC Klassifikationen unterscheiden das FL Grad 1-3A (klassischer Typ nach der 5ten Revision der WHO, 2022) vom FL Grad 3B (bzw. großzelliger Typ nach der 5ten Revision der WHO, 2022), das den aggressiven Lymphomen zuzuordnen ist. 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 zu Jahrzehnten. Etwa 20% der Patientinnen und Patienten (Pat.) haben einen aggressiveren Verlauf mit Progress innerhalb von 24 Monaten nach Diagnosestellung. Die große Mehrzahl der Pat. 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. Im Stadium I (und lokalisiertem Stadium II) hat die Bestrahlung mit oder ohne zusätzliche Gabe des anti-CD20 Antikörpers Rituximab 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 den aktuellen WHO/CAC Klassifikationen werden die follikulären Lymphome in die Grade 1, 2, 3A (klassischer Typ) und 3B (großzelliger Typ) unterteilt. Die Grade 1-3A gehören zu den indolenten, der Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen [2, 3].

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 Brei-

ten 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 Fälle 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* Lokus, 10-15% in der minor breakpoint region (mbr) des *BCL-2* Lokus. 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 [4, 5].

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 Fälle 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 großzügige 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/CAC Klassifikationen benennen und das Grading (Grad 1-2, 3A bzw. klassischer Typ oder 3B bzw. großzelliger Typ) festlegen, da die Einteilung Einfluss auf die Therapie hat. Follikuläre Lymphome Grad 3B bzw. vom großzelligen Typ 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. Diesen klassischen Formen werden in der aktuellen Fassung der WHO Klassifikation zwei verwandte Varianten gegenübergestellt, die im Fall des sog. Follikulären großzelligen B-Zellymphoms dem FL Grad 3B ähnelt, im Fall des Follikulären Lymphoms mit „uncommon features“ von ihrem klinischer Stellenwert zukünftig noch zu evaluieren ist [2, 3].

Da die Therapie des FL vom klassischen Typ vom Ausbreitungsstadium abhängt, ist eine ausführliche Diagnostik vor Therapiebeginn essenziell (Staging) [6]. 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 Rituximab • 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: FISH oder PCR als 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 [7]. Die deutsche S3 Leitlinie empfiehlt das FDG-PET auch zur Definition des Ausmaßes des Bestrahlungsvolumens [6]. In fortgeschrittenen Stadien hat das PET keine therapeu-

tische, 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 Pat. mit folliculärem Lymphom im Gegensatz zu Österreich (noch) nicht zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen.

Um Pat. 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 Pat. 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 [8] (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) [8, 9]

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

Derzeit sollte auf der Basis des FLIPI lediglich die Risikoeinschätzung, jedoch generell keine Therapieindikation oder Therapiesteuerung gestellt werden. [9]. Allerdings zeigte sich in der Gallium-Studie in einer Subgruppenanalyse ein Vorteil für das progressionsfreie Überleben für Obinutuzumab/Chemotherapie gefolgt von Obinutuzumab - Erhaltung gegenüber der Rituximab/Chemotherapie und anschließender Rituximab - Erhaltung nur bei Pat. mit FLIPI 2-5, nicht jedoch bei FLIPI 0-1 [10, 11, 12], so dass in diesem Fall der FLIPI bei der Therapieentscheidung helfen kann. Einen vereinfachten Score stellt der Prima-FLIPI dar [13].

Pat. mit Frührezidiven innerhalb von 24 Monaten (sog. POD24 Gruppe) nach Einleitung einer Standardtherapie weisen eine unterdurchschnittliche Gesamtüberlebenszeit von im Median nur ca. 5 Jahren auf [14]. Diese Pat. sollten bevorzugt im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

5.5 Differenzialdiagnose

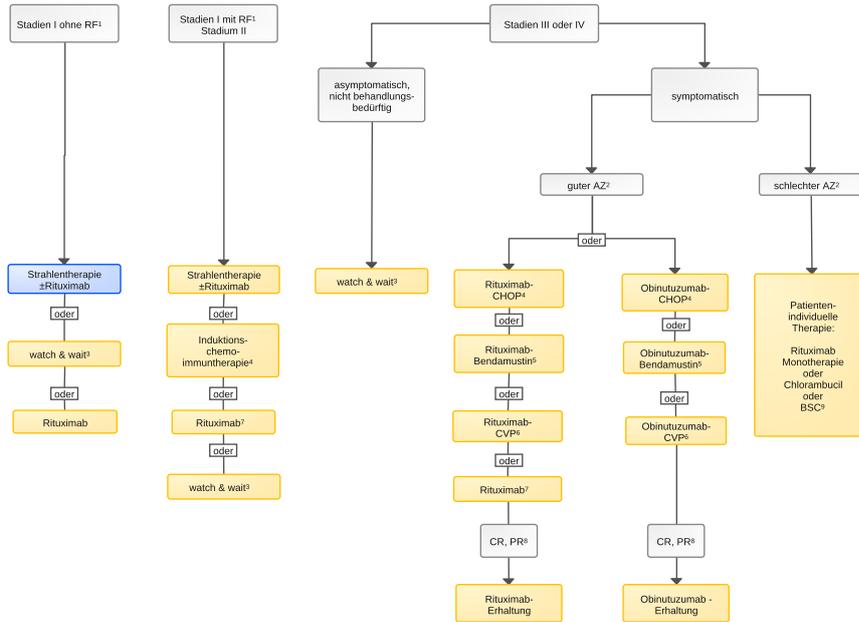
Als Differenzialdiagnose kommen alle entzündlich bedingten Lymphknotenvergrößerungen bakterieller oder viraler Genese (z.B. Tuberkulose, Toxoplasmose, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus, HIV) in Betracht. Des Weiteren sind andere maligne Lymphome, Lymphknotenmetastasen solider Tumoren, oder eine Sarkoidose 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 follikuläres Lymphom), zum Alter der Pat (follikuläres Lymphom vom pädiatrischen Typ) und zur Histologie (follikuläres Lymphom in situ). Diese Entitäten unterscheiden sich vor allem prognostisch von den anderen Formen des follikulären Lymphoms.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Asymptomatische Pat mit klassischen FL im fortgeschrittenen Stadium sollten einer watch & wait Strategie zugeführt werden. Bei Therapiebedürftigkeit sollten FL Pat., wenn immer möglich, im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Das Vorgehen richtet sich nach dem Krankheitsstadium, dem Allgemeinzustand und der Komorbiditäten. Ein Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Erstlinientherapie des Follikulären Lymphoms



Legende:

■ kurative Therapieintention; ■ palliative Therapieintention;

¹ RF - Risikofaktoren (LK ≥ 5-7 cm) [15];

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 site“) mit einer Gesamtdosis von 24-30 Gy ist in der Lage, langanhaltende Krankheitsfreiheit und Heilungen zu erzielen [16]. Allerdings nimmt der Anteil der Pat. mit langanhaltender Krankheitskontrolle im Stadium II deutlich ab: so sind nach 10 Jahren im Stadium I (oder LK < 2cm) ca. 85% der Pat., 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 [17]. Im lokalisierten Stadium I mit Bulk (LK ≥ 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, das nach 10 Jahren bei 76% in der watch & wait Gruppe liegt, der Pat. mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom nicht beeinflusst wird [18, 19]. Eine Orientierungshilfe zur Therapieinitiierung bietet der modifizierte „Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF)“ Score (Tabelle 4) [20].

Follikuläre Lymphome mit einem Grad 3A oder einer Mischung aus Grad 1-2 und 3A (klassischer Typ) sollten aufgrund fehlender prospektiver Daten wie follikuläre Lymphome Grad 1-2 behandelt werden, während follikuläre Lymphome Grad 3B (großzelliger Typ) wie aggressive Lymphome zeitnah 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‘ Pat. ist die Immunchemotherapie, also die Kombination eines Anti-CD20-Antikörpers mit einer Chemotherapie [21].

6.1.2.1.1 R-CHOP / Obi-CHOP

R-CHOP / Obi-CHOP (Rituximab oder Obinutuzumab plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) ist eine Standardchemotherapie mit guter Wirksamkeit und ausreichend guter Verträglichkeit: geringe Stammzelltoxizität, daher speziell bei jüngeren Pat. zu empfehlen [21]; Risiko für Kardio- und Neurotoxizität, Infektionen sowie Alopezie; Obinutuzumab führt gegenüber Rituximab zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard 0,72), jedoch nicht der Gesamtüberlebenszeit [10, 11, 12], siehe [Arzneimittelbewertung Obinutuzumab Follikuläres Lymphom](#). Dabei zeigt sich in einer Subgruppenanalyse für die Gesamtgruppe der Vorteil im progressionsfreien Überleben bei Pat. mit FLIPI 2-5, nicht jedoch bei FLIPI 0-1 [10, 11, 12].

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 Pat. zu empfehlen. Allerdings besteht ein Risiko zum Teil schwerer opportunistischer Infektionen sowohl in Kombination mit Rituximab als auch noch mehr mit Obinutuzumab, weshalb unter und nach Chemotherapie eine antibakterielle (Pneumocystis – jirovecii) und CMV Monitoring bzw. ggf. antivirale Prophylaxe (CMV) empfohlen wird. Bei Pat. 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 [22]. Obinutuzumab führt gegenüber Rituximab zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit

(Hazard 0,63), jedoch nicht der Gesamtüberlebenszeit. Dabei zeigt sich in einer Subgruppenanalyse für die Gesamtgruppe ein Vorteil im progressionsfreien Überleben bei Pat. mit FLIPI 2-5, nicht jedoch bei FLIPI 0-1 [10, 11, 12] (siehe auch [Arzneimittelbewertung Obinutuzumab Follikuläres Lymphom](#)).

6.1.2.1.3 R-CVP / Obi-CVP

R-CVP / Obi-CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Predniso(lo)n) hat eine gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit, und ist daher eine Option bei älteren Pat. [11] (siehe auch [Arzneimittelbewertung Obinutuzumab Follikuläres Lymphom](#)).

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 Pat. dar, die eine geringe Tumorlast aufweisen oder eine (Immun)chemotherapie nicht tolerieren [24].

6.1.2.2 Erstlinientherapie - Konsolidierung / Erhaltung

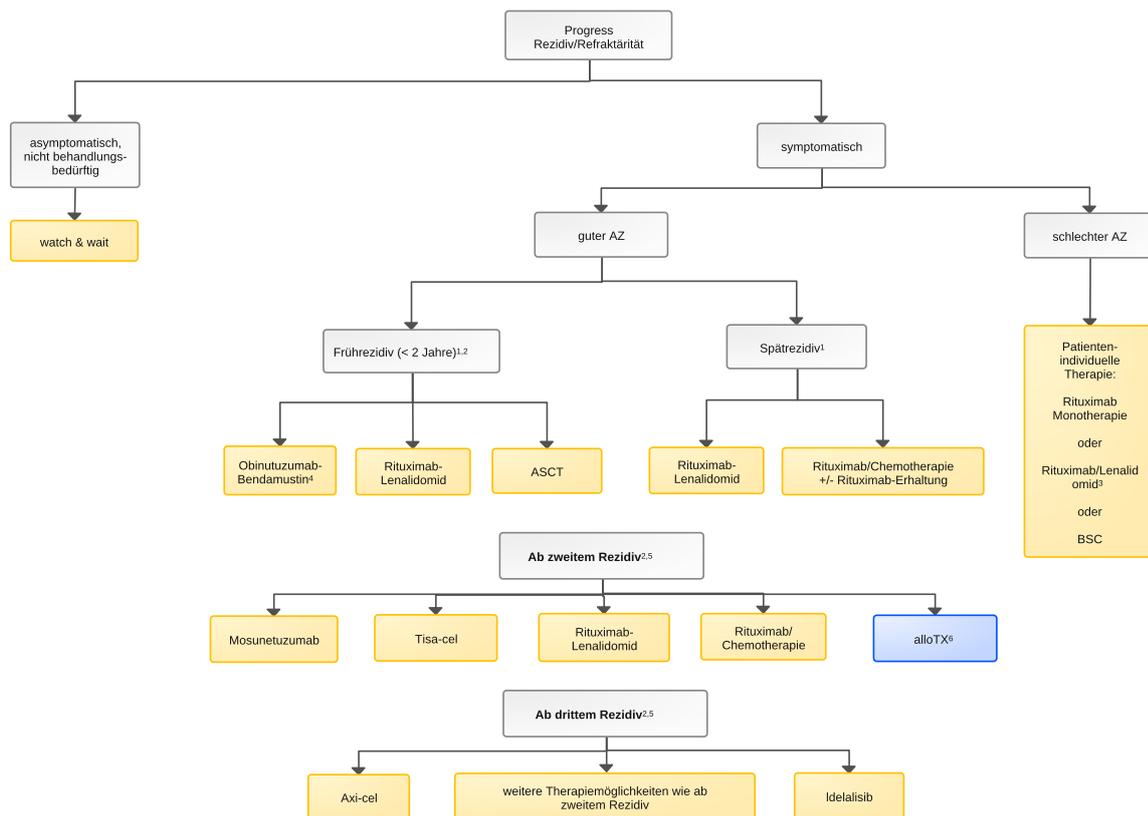
- Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (alle 8 Wochen 375 mg/m² über 2 Jahre) bei Pat. mit Ansprechen auf eine Erstlinien-Immunchemotherapie (komplette oder partielle Remission) führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, allerdings nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [25]. Die Rate von Infektionen im Grad 3/4 war erhöht. Im Kontext einer möglichen COVID-19 Infektion sind die Vorteile einer Rituximab/Obinutuzumab - Erhaltungstherapie mit einem verlängerten PFS bei gleichbleibendem OS gegenüber den Nachteilen einer verlängerten Immunsuppression kritisch und im Einzelfall abzuwägen. 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). Dabei zeigt sich in einer Subgruppenanalyse für die Gesamtgruppe der Vorteil in dem progressionsfreien Überleben bei Patienten mit FLIPI 2-5, nicht jedoch bei FLIPI 0-1 [10, 11, 12].
- Nach einer Antikörpermonotherapie (Rituximab) bei Pat. 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 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. Ein Therapiealgorithmus für die Rezidivtherapie ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

Abbildung 2: Rezidivtherapie des Follikulären Lymphoms



Legende:

█ kurative Therapieintention; █ palliative Therapieintention;
 watch & wait – abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung;
 BSC – Best Supportive Care;

ASCT – autologe Stammzell-Transplantation

Tisa-Cel, Axi-Cel – CAR-T-Zelltherapie

¹nach initialer Immunchemotherapie

²Teilnahme an klinischen Studien empfohlen

³ggf. dosisreduziert, reduzierte Anzahl Zyklen

⁴bei Rituximab Refraktärität

⁵in Abhängigkeit von Vortherapie und Remissionsdauer

⁶vorzugsweise nach Versagen von ASCT und im Rahmen klinischer Studien

6.1.3.1 Rezidiv - Induktion

6.1.3.1.1 Immunchemotherapie

Auch im Rezidiv ist die Immunchemotherapie ein möglicher Standard. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Bei einem Rezidiv > 2 Jahre nach Therapieende kann erneut eine präferentiell alternative Chemotherapie erwogen werden. 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 Obinutuzu-

mab-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]. Allerdings induziert Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion, die die Wirkung von nachfolgenden Therapiekonzepten, die T-Zellfitness voraussetzen, beeinträchtigen kann (CD3-CD20 bispezifische Antikörper, CAR-T Zelltherapien siehe unten).

6.1.3.1.2 Rituximab/Lenalidomid

Bei Pat. 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) und der Gesamtüberlebenszeit [28] siehe auch [Follikuläres Lymphom Zulassungsstatus](#)).

6.1.3.1.3 Mosunetuzumab - Rezidiv

Der bi-spezifische CD20xCD3 monoklonale Antikörper Mosunetuzumab zeigte in einer einarmigen Phase II Studie eine hohe Wirksamkeit bei schwer vorbehandelten und refraktären Pat. (CR 60%, ORR 78%, medianes PFS 24 Monate, 24-Monate Remission 53%) [29, 30]. Aufgrund der Studiendaten ist Mosunetuzumab für Patienten mit r/r FL ab dem zweiten Rezidiv zugelassen. Der Antikörper wird zeitlich begrenzt alle 3 Wochen gegeben. Wird nach 8 Zyklen eine CR erreicht, wird die Therapie beendet, anderenfalls werden maximal 17 Zyklen gegeben. Erste Daten zeigen, dass eine Reexposition im Rezidiv möglich und bei einem Teil der Pat wirksam ist. Zu beachten ist die mögliche Entwicklung eines CRS, das in 44% der Pat. auftrat, allerdings zum stark überwiegenden Teil als Grad 1/2 CRS (2% Grad3/4) und bevorzugt in den ersten beiden Zyklen auftritt. Eine wesentliche Nebenwirkung von bispezifischen Antikörpern sind zum Teil lang andauernde Neutropenien.

6.1.3.1.4 CAR-T Zelltherapie

Die CAR-T Zellprodukte Tisa-cel und Axi-cel haben in Phase II Studien eine hohe Effektivität beim r/r FL bei tolerabler Toxizität gezeigt und sind für FL Pat. ab dem zweiten (Tisa-cel) bzw. ab dem dritten Rezidiv (Axi-cel) zugelassen. Beide Produkte erzielten bei schwer vorbehandelten und refraktären Pat. hohe Ansprechraten (CR > 60%, OR > 80%) mit einem medianen PFS von über 2 Jahren [31, 32, 33]. In der ELARA Studie (Tisa-cel) lag die Cytokine-Release-Syndrom (CRS)- Rate bei 49%. Es traten jedoch ausschließlich Grad 1 und 2 CRS auf. Einige wenige Pat. entwickelten ein ICANS (immune effector cell associated neurotoxicity syndrome) (4% alle Grade, davon 1 (1%) Grad 3-4) [34]. In der ZUMA-5 Studie (Axi-cel) lag die Häufigkeit der CRS bei 78% (alle Grade) bzw. bei 6% für Grad 3 bis 4 CRS. Neurologische Nebenwirkungen wurden bei 56% der Pat. beobachtet, davon 15% Grad 3-4). Eine wesentliche Nebenwirkung von CAR-T Zellen sind zum Teil lang andauernde Neutropenien.

6.1.3.1.5 PI3K-Inhibitoren

Bei Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, sind die Phosphoinositid-3-kinase (PI3K) - Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib als Monotherapie von der EMA zugelassen. [35, 36]. Aufgrund erhöhter Mortalität durch opportunistische Infektionen unter einer Kombinationstherapie wird empfohlen, bei allen mit Idelalisib behandelten Pat. regelmäßig klini-

sche 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 Pat. eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis - jirovecii - Pneumonie erfolgen. Duvelisib wird in Deutschland und Österreich nicht vom Hersteller vertrieben.

6.1.3.1.6 Transplantation

Als Konsolidierung ist die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation eine Option bei jüngeren Pat. und frühen Rezidiven innerhalb von 2 Jahren [37, 38]. Zwei retrospektive Analysen des Langzeitverlaufs von Pat. mit frühem Rezidiv deuten auf ein längeres progressionsfreies und Gesamtüberleben hin [39].

Die allogene Stammzelltransplantation ist kein Standard für Pat. im ersten Rezidiv. Sie kann jedoch im weiteren Verlauf bei jüngeren Pat. in gutem Allgemeinzustand insbesondere mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden. Sie sollte vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.

6.1.3.2 Rezidiv - Erhaltung

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nach erfolgreicher Re-Induktion (eine Infusion 375 mg/m² alle 3 Monate über 2 Jahre) verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben [40, 41] (siehe auch [Follikuläres Lymphom Zulassungsstatus](#)). Allerdings existieren keine Daten zur Wirksamkeit einer Rituximab - Erhaltung bei Pat., die bereits im Anschluss an die Erstlinien-Chemoimmuntherapie eine anti-CD20-Antikörper-Erhaltungstherapie erhalten haben.

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie

Informationen über den Zulassungsstatus der für die Therapie des follikulären Lymphoms geeigneten Medikamente sind in Zulassungsstatus Follikuläres Lymphom für Deutschland, Österreich und die Schweiz sind in [Follikuläres Lymphom Zulassungsstatus](#) zusammengefasst. Details zu den Therapieschemata sind unter [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#) dargestellt.

6.2.3.1 Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-cel)

Axi-cel ist ein autologes Anti-CD19-CAR-T-Zell-Produkt. Der chimäre Antigen-Rezeptor (CAR) besteht aus einem gegen CD19 gerichteten scFv-Fragment (Single-Chain Fragment Variable) als extrazelluläre Domäne und der ko-stimulatorischen Domäne von CD28 zusammen mit der signalgebenden Domäne von CD3 ζ (auch CD247) als intrazelluläre Domäne. In der ZUMA-5 Studie lag die Häufigkeit der durch Axi-cel induzierten CRS bei 78% (alle Grade) bzw. bei 6% für Grad 3 bis 4 CRS. Neurologische Nebenwirkungen wurden bei 56% der Pat. beobachtet, davon 15% Grad 3-4. Eine wesentliche Nebenwirkung von CAR T Zellen sind zum Teil lang andauernde Neutropenien. Auf der Basis der einarmigen Phase II ZUMA-5 Studie [31] mit hoher Wirksamkeit bei schwer vorbehandelten und refraktären Patienten ist Axi-cel bei FL Patienten ab dem dritten Rezidiv zugelassen. Die Behandlung der Patienten mit Axi-cel darf nur in dafür ausgewiesenen Behandlungszentren erfolgen.

6.2.3.2 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. 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.

6.2.3.3 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.

6.2.3.4 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 Pat. 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 Pat. auftreten, sind Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Alopezie und Infektionen. Doxorubicin muss strikt intravenös appliziert werden. Paravasate erfordern sofortige Gegenmaßnahmen.

6.2.3.5 Duvelisib

Duvelisib gehört zur Klasse der PI3Kδ-Inhibitoren. Es ist als Monotherapie im Rezidiv zugelassen, siehe [Zulassungsstatus Follikuläres Lymphom](#). Duvelisib wurde in einer Phase-II-Studie bei Pat. mit indolenten Lymphomen mit Refraktarität auf Rituximab und Chemotherapie bzw. Radioimmuntherapie getestet. Die Remissionsrate für das FL lag bei 42,2%, das mediane progressionsfreie Überleben für die Gesamtgruppe bei 9,5 Monaten, siehe auch [Arzneimittel Bewertung Duvelisib Follikuläres Lymphom](#). Prophylaxe für PJP, HSV, und HZV Infektionen waren in der Studie obligat. Die häufigsten therapieassoziierten Nebenwirkungen waren Diarrhoen (48.8%), Übelkeit (29.5%), Neutropenie (28.7%), Fatigue (27.9%). Die häufigsten therapieassoziierten Nebenwirkungen ≥ Grad 3 waren Neutropenie (24.8%), Diarrhoen (14.7%), Anämie (14.7%), und Thrombozytopenien (11.6%). [36]. Alle Patienten, die mit Duvelisib behandelt werden, sollten eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis - jirovecii - Pneumonie bekommen. Es wird zudem empfohlen bei allen behandelten Pat. regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen

auf eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) durchzuführen und bei Verdacht auf eine Infektion oder Virämie die Behandlung mit Duvelisib abzubrechen. Das Medikament wird in Deutschland und Österreich nicht vom Hersteller vertrieben.

6.2.3.6 Idelalisib

Idelalisib gehört zur Klasse der PI3K δ -Inhibitoren. Es ist als Monotherapie im Rezidiv zugelassen, siehe [Zulassungsstatus Follikuläres Lymphom](#). Idelalisib wurde in einer Phase-II-Studie bei Pat. 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 Pat. 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 Pat. und je nach Schweregrad einen Therapieabbruch oder eine Dosisreduktion. Transaminasenerhöhung und Diarrhoe waren die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einer Dosisreduktion führten [35]. Aufgrund höherer Mortalität in Studien mit Idelalisib bei der CLL und beim FL durch opportunistische Infektionen wird empfohlen bei allen mit Idelalisib-behandelten Pat. 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 Pat. eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis - jirovecii - Pneumonie erfolgen.

6.2.3.7 Mosunetuzumab

Der monoklonale bi-spezifische Antikörper Mosunetuzumab bindet an CD20 und an CD3 und bewirkt dadurch eine Aktivierung der körpereigenen zytotoxischen T-Zellantwort. Der Antikörper ist als Monotherapie zur Behandlung des r/r follikulären Lymphoms ab dem zweiten Rezidiv zugelassen. In einer einarmigen Phase II Studie induzierte Mosunetuzumab bei schwer vorbehandelten und refraktären Patienten eine CR von 60% bei einer ORR 78% sowie ein medianes PFS von 24 Monaten [29, 30]. Zu beachten ist die mögliche Entwicklung eines CRS, dass in 44% der Pat. zumeist in den ersten beiden Zyklen auftrat, allerdings zum stark überwiegenden Teil als Grad 1/2 CRS (2% Grad 3/4). Eine wesentliche Nebenwirkung von bispezifischen Antikörpern sind zum Teil lang andauernde Neutropenien. Pat., die mit Mosunetuzumab behandelt werden, benötigen einen Patientenpass, der Symptome eines CRS beschreibt und Anweisungen enthält, wann ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden muss.

6.2.3.8 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) [10], 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 Pat. mit intermediärem oder hohem FLIP-Index (FLIPI 2-5). 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. Obi-

nutuzumab 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 Pat. mit Blut- und Krebserkrankungen](#)).

6.2.3.9 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.

6.2.3.10 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 Pat. 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 Pat. mit Blut- und Krebserkrankungen](#)).

6.2.3.11 Tisagenlecleucel (Tisa-cel)

Tisagenlecleucel ist ein autologes Anti-CD19-CAR-T-Zell-Produkt. Der chimäre Antigen-Rezeptor (CAR) besteht aus einem gegen CD19 gerichteten scFv-Fragment (Single-Chain Fragment Variable) als extrazelluläre Domäne und der ko-stimulatorischen Domäne 4-1BB. Die vollständige Aktivierung der CAR-T-Zelle wird gemeinschaftlich mit Hilfe dieser kostimulatorischen Signaldomäne 4-1BB vermittelt. Das CAR-T Zellprodukte Tisa-cel hat in einer einarmigen Phase II Studie eine hohe Effektivität beim r/r FL bei tolerabler Toxizität gezeigt und ist für FL Pat. ab dem zweiten Rezidiv zugelassen. In der ELARA Studie (Tisa-cel) lag die CRS Rate bei 49%. Es traten jedoch ausschließlich Grad 1 und 2 CRS auf. Einige wenige Pat. entwickelten ein ICANS (immune effector cell associated neurotoxicity syndrome) (4% alle Grade, davon 1 (1%) Grad 3-4) [34]. Eine wesentliche Nebenwirkung von CAR T Zellen sind zum Teil lang andauernde Neutropenien. Die Behandlung der Patienten mit Tisa-cel darf nur in dafür ausgewiesenen Behandlungszentren erfolgen.

6.2.3.12 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.

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 Induktions-Chemoimmuntherapie
 - Ein „end of treatment“ PET/CT nach Therapieabschluss hat aktuell lediglich prognostische Bedeutung und ist nicht Teil der klinischen Routine.
- 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 nur in klinisch begründeten Fällen erfolgen.
 - 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 Pat. 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. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1720-1748, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01620-2
3. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*140:1229-1253, 2022. DOI:10.1182/blood.2022015851
4. 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
5. 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
6. S3 Leitlinie der AWMF: Follikuläres Lymphom, Version 1.0, 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033olk_s3_follikulaeres_lymphom_2020-06
7. 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
8. 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>
9. 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
10. 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
11. 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
12. Townsend W, Hiddemann W, Buske C et al.: Obinutuzumab plus chemotherapy demonstrates long-term benefit over rituximab plus chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma: final analysis of the gallium study. EHA 2022, Abstract S206. DOI:10.1097/01.HS9.0000843716.68800.8b
13. 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
14. 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
15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. Ardeschna 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:10.1016/S0140-6736(03)14110-4
 19. Northend M, Wilson W, Clifton-Hadley L, et al.: Long Term Follow-up of International Randomised Phase 3 Study of Rituximab Versus a Watch and Wait Approach for Patients with Asymptomatic, Low Tumour Burden Follicular Lymphoma Shows Rituximab Is Highly Effective at Delaying Time to New Treatment without Detrimental Impact Following Next Line of Therapy. *Blood* 140 (Supplement 1): 1456-1458, 2022. DOI:10.1182/blood-2022-156790
 20. <https://www.mdcalc.com/groupe-detude-des-lymphomes-folliculaires-gelf-criteria>
 21. 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
 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, Nastoupil L, Feugier P, et al.: Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R2) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 40:3239-3245, 2022. DOI:10.1200/JCO.22.00843
 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. 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
 30. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar, MJ et al.: Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received ≥ 2 Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study. *Blood* 140 (Supplement 1): 1467-1470, 2022. DOI:10.1182/blood-2022-157691
 31. 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
 32. 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
 33. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 28:325-332, 2022. DOI:10.1038/s41591-021-01622-0
 34. Dreyling M, Dickinson M, Martinez Lopez J et al.: Long-Term Clinical Outcomes and Correlative Efficacy Analyses in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/FL) Treated with Tisagenlecleucel in the Elara Trial. *Blood* 140 (Supplement 1): 1459-1463 2022. DOI:10.1182/blood-2022-158024
 35. 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
 36. Flinn IW, Miller CB, Ardeshtna KM, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 37:912-922, 2019. DOI:10.1200/JCO.18.00915
 37. 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
 38. 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
 39. 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
 40. 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

41. 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

11 Therapie - 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

Klinikum rechts der Isar der TU München
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Hämatologie und Onkologie
Ismaninger Str. 22
81675 München
lena.illert@tum.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

Prof. Dr. Christiane Pott

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Medizinische Klinik II
Hämatologie / Onkologie
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 50
24105 Kiel
c.pott@med2.uni-kiel.de

Prof. Dr. med. Christian Scholz

Vivantes Klinikum Am Urban
Klinik für Innere Medizin,
Hämatologie und Onkologie
Dieffenbachstr. 1
10967 Berlin
christian.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 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

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, Sobi	Nein	Nein	Ja Roche/ Genentech, Janssen, BeiGene, Novartis, Pfizer, Incyte, AbbVie, Gilead Sciences, Celltrion, MorphoSys, Regeneron, Sobi	Ja Roche/ Genentech, Janssen, Celltrion, MSD, Pfizer, Amgen, AbbVie	Nein	Nein
Dreyling, Martin	LMU Klinikum der Universität München	Ja Abbvie, Astra Zeneca, Beigene, BMS/Celgene, Genmab, Gilead/Kite, Janssen, Lilly/Loxo, Novartis, Roche	Nein	Nein	Ja Rednerhonorare: Astra Zeneca, Gilead/Kite, Janssen, Lilly/Loxo. Novartis, Roche	Ja institutionelle Zuwendungen: Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche	Ja Förderung von Kongressreisen: Janssen, Roche	Nein
Herfarth, Klaus	Universitätsklinikum Heidelberg	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Roche Pharma AG: Studienunterstützung	Ja Roche Pharma AG	Nein
Illert, Anna Lena	Klinikum rechts der Isar der TU München	Ja Advisory Board: Janssen, Roche, Takeda, Incyte	Nein	Nein	Ja Vortragstätigkeit: Takeda, Roche, Janssen, AstraZeneca, Ars tempi	Nein	Ja Reisekostenerstattung: Roche, Janssen, Takeda, AstraZeneca	Nein
Neumeister, Peter	Medizinische Universität Graz	Ja Amgen, Janssen, CSL Behring, Bayer, Roche, Kite Gilead, BMS, Celgene	Nein	Nein	Ja Amgen, Janssen, CSL Behring, Bayer, Roche, Kite Gilead, BMS, Celgene	Nein	Nein	Nein
Pott, Christiane	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	Ja Roche, Lilly, Gilead, Novartis, BMS, Janssen, Incyte	Nein	Nein	Ja Roche, Lilly, Gilead, Novartis, BMS, Janssen, Incyte	Ja Morphosys, Roche	Nein	Nein
Scholz, Christian	Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin	Ja Abbvie, Bristol Meyers Squibb, GenMab, GILEAD, Janssen-Cilag, Incyte, Lilly, Merck KGaA, Merck Sharp Dohme, Miltenyi, Novartis, Roche, Sanofi, Takeda	Nein	Nein	Ja AstraZeneca, Lilly, Merck Sharp Dohme, Incyte, Janssen-Cilag, Novartis, Roche, Takeda,	Nein	Ja Beigene, Roche, Takeda	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 (eher streichen) bitte nachfragen, ob letzteres wirklich ein Arbeitgeber ist. siehe unten	Ja AMGEN, BMS - Celgene, EUSA Pharma, Gilead, Incyte, Janssen, Kite, Novartis, Morphosys, Merck, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Takeda	Nein	Nein	Ja AMGEN, Abbvie, BMS - Celgene, EUSA Pharma, Fujimoto, Gilead, GSK, Incyte, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Takeda	Ja AMGEN, BMS, Celgene, Janssen, Novartis, Roche, Sanofi, Takeda	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