PTCL

Peripheres T-Zell-Lymphom

Diese Leitlinie ist gültig für das periphere T-Zell-Lymphom, nicht anders spezifiziert (PTCL, NOS), das Angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITL), die ALK-positiven und ALK-negativen anaplastisch großzelligen Lymphome (ALCL) und die extranodalen NK/T-Zell-Lymphome (ENKTL).

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OÄ Dr. Emine Kaynak (OKL), Dr. Petra Hasengruber (OKL)
Leitlinie geprüft von:	OA PD Dr. Johannes Clausen (OKL), OA Dr. Michael Girschikofsky (OKL), Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann (TZ)
Fachliche Freigabe:	OÄ Dr. Emine Kaynak (OKL), Dr. Petra Hasengruber (OKL) Revision v. 01.02.2021

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.
Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

INHALTSVERZEICHNIS

1 Allgemeines ... 3
2 Diagnostik und Scoring ... 3
2.1 Diagnostik ... 3
2.2 Fertilität ... 4
2.3 WHO-Klassifikation ... 5
2.4 Typische Befundkonstellationen verschiedener Subtypen ... 5
2.5 Stadieneinteilung nach den modifizierten Ann-Arbor-Kriterien ... 6
2.6 Risikostratifizierung ... 7
2.6.1 IPI ... 7
2.6.2 PINK-E Risikoscore ... 8
3 Behandlungsplan ... 9
3.1 T-Zell-Lymphome - fit for transplant ... 9
3.2 T-Zell-Lymphome – not fit for transplant ... 10
3.3 T-Zell-Lymphome – Rezidiv ... 11
3.4 Extranodale NK/T-Zell-Lymphome – Erstdiagnose ... 12
3.5 Extranodale NK/T-Zell-Lymphome - Rezidiv ... 13
3.6 Strahlentherapie ... 14
3.7 Supportive Therapie mit G-CSF ... 14
3.8 Infektionsprophylaxe während der Immunochemotherapie ... 15
Corona-Infektion (COVID-19) bei PTCL-Patienten ... 15
4 Besondere klinische Situationen ... 15
4.1 Hohe Tumorlast ... 15
4.2 ZNS-Befall ... 15
4.3 Eingeschränkte Linksventrikelfunktion / erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ... 16
5 Verlaufskontrolle und Nachsorge ... 17
5.1 Responsebeurteilung ... 17
5.2 Verlaufskontrollen unter Therapie und nach Therapieabschluss ... 19
6 Literatur/Quellenangaben ... 20
Anhang: Therapieprotokolle ... 22
Anhang: Studienblatt ... 23
Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional) ... 23

1 Allgemeines

Unter dem Begriff periphere T-Zell Lymphome (PTCL) werden die klinisch meist aggressiv verlaufenden nodalen und extranodalen Lymphome mit dem Phänotyp reifer post-thymischer NK- und T-Zellen zusammengefasst. Nach der überarbeiteten WHO-Klassifikation von 2017 sind sie von unreifen T-Zell Neoplasien (lymphoblastisches T-Zell-Lymphom, T-ALL), sowie den primär kutanen (Cutaneous T-Cell lymphoma = CTCL, Mycosis fungoides u.a.) und den primär leukämisch verlaufenden reifen T/NK-Zell Neoplasien (T-PLL, T-LGL) abzugrenzen. PTCL machen etwa 10 % aller neu diagnostizierten NHL aus.

Die Inzidenz der einzelnen Entitäten ist regional abhängig. In Europa ist das PTCL ohne weitere Spezifizierung (PTCL, NOS), das angioimmunoblastische T-Zell Lymphom (AITL), sowie die anaplastisch großzelligen Lymphome (ALCL) mit und ohne ALK-Expression (Anaplastic lymphoma kinase) die häufigsten Formen. Die extranodalen NK/T-Zell Lymphome hingegen kommen im asiatischen Raum gehäuft vor.

Zur sicheren Diagnosestellung ist die Beurteilung eines histologischen Präparates (Lymphknoten-Exstirpation) notwendig. Eine Feinnadelaspiration oder Stanzbiopsie ist nicht ausreichend um eine sichere Subklassifizierung vorzunehmen. Nicht selten lässt sich die Diagnose nur aus Zusammenschau von Zytomorphologie, Immunhistochemie und Klonalitätsnachweis (T-Zellrezeptor-Gen-Rearrangement, TCR) stellen.

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Diagnostik

- Anamnese, u.a. B-Symptomatik, Risiko bzgl. NHL wie Immunsuppression, Familienanamnese insbesondere bzgl Krebserkrankungen
- Klinischer Status, ECOG
- Histologie: Lymphknotenexstirpation (Stanzbiopsie nur, wenn Gewebegewinnung nicht anders möglich; Feinnadelaspiration nur zur Sicherung eines Rezidivs) oder Hautbiopsie je nach Klinik bzw. Befall
- Labor (BB + Diff., LDH, Harnsäure, ß2-Mikrogobulin, Eiweißelektropherese, Immunglobuline quantitativ), Schwangerschaftstest (ß-HCG im Blut), TSH, proBNP (bei Anthrazyklintherapie)
- HIV- und Hepatitis-Serologie (inkl. HBs Ag: Impfung falls Hepatitis B naiv)
- Anamnese/Information bzgl. Influenza- und Covid-19 Impfung und Nutzen einer Umgebungsimpfung (Influenza, Covid-19)
- EBV-PCR
- EKG, Echokardiographie
  PET-CT (mit diagnostischem CT): Bei dringlicher Notwendigkeit einer Therapieeinleitung und fehlender rascher Verfügbarkeit eines PET-CTs ist eine CT Thorax/Abdomen +/- Hals ausreichend.
  Über 90% der PTCL sind FDG-avid (Gurion R, 2018): Das PET-CT besitzt bei extranodalen nicht-kutanen Manifestationen, insbesondere im GI-Trakt, eine der CT überlegene Sensitivität. Die Beurteilung erfolgt nach Deauville-Score (5-Punkte-Skala: 1: no uptake above background; 2: uptake ≤ mediastinum; 3: uptake > mediastinum but ≤ liver; 4: uptake moderately > liver; 5, uptake markedly higher than liver and/or new lesions; X, new areas of uptake unlikely to be related to lymphoma.)
- Knochenmarksaspiration + -biopsie (Morphologie, IHC, FACS, Zytogenetik und Molekularbiologie)

- Eine CCT bzw. MRT-Untersuchung des Schädels oder eine Lumbalpunktion werden nur bei klinischem Verdacht empfohlen. Bei höherer Zellzahl (> 5/µl) ist eine FACS-Diagnostik aus dem Liquor durchzuführen.
- Fertilität siehe 2.2

2.2 Fertilität

- Männer**:** Bei einem Teil mit dem CHOP-Protokoll behandelter Männer kommt es innerhalb von 5 bis 7 Jahren zu einer Erholung der Spermatogenese. Da dies im Einzelfall nicht vorhersehbar ist, sollte bei Kinderwunsch vor der Chemotherapie eine Samenkonservierung erfolgen.

- Bei Frauen kommt es im Anschluss an eine Behandlung mit CHOP nur selten zu bleibender Amenorrhoe. Häufig ist dagegen eine Verminderung der Ovarialreserve mit vorzeitiger Menopause (letzter Zyklus vor dem 40. Lebensjahr). Das zeitliche Fenster für die Erfüllung eines Kinderwunsches ist insbesondere für Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Chemotherapie das 30. Lebensjahr überschritten haben, kurz.
  Patientinnen mit prospektivem Kinderwunsch sollten soweit vertretbar vor Einleitung der Therapie einem reproduktionsmedizinischen Zentrum vorgestellt werden.

  GnRH Analoga: Der Einsatz von GnRH Analoga zur Ovarialprotektion unter Chemotherapie ist keine Standardtherapie, kann jedoch die ovarielle Funktion und das Risiko einer langfristigen Chemotherapie-induzierten Amenorrhoe senken (Goserelin (Zoladex®) 3.6 mg subkutan alle 4 Wochen: Start 1 Woche vor dem 1. Zyklus Chemotherapie bis 2 Wochen vor oder nach Ende des letzten Zyklus Chemotherapie)

  Kryokonservierung von Ovarialgewebe: Die Kryokonservierung von laparoskopisch entnommenem Ovarialgewebe ist ein neuer, experimenteller Ansatz. Aufgrund der mit dem Alter abnehmenden Follikeldichte im Ovar wird diese fertilitätsprotektive Technik nur bei Frauen bis zu einem Alter von 35 Jahren empfohlen. Die Maßnahme ist partnerunabhängig und würde bei einem späteren erfolgreichen Angehen des Transplantates auch die endokrinologische Situation der Patientin verbessern. Der Zeitbedarf beträgt ca. 2 Tage.
  Kontakt: **Kepler-Universitätsklinikum, Kinderwunschzentrum,** Tel.: +43 (0)5 7680 84 – 24630

2.3 WHO-Klassifikation

Mature T- and NK-cell neoplasms:

▪ T-cell prolymphocytic leukaemia ▪ T-cell large granular lymphocytic leukaemia ▪ Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells ▪ Aggressive NK-cell leukaemia ▪ Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood ▪ Chronic active EBV infection of T- and NK-cell type, systemic form ▪ Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder Adult T-cell leukaemia/lymphoma ▪ Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type ▪ Enteropathy-associated T-cell lymphoma ▪ Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma ▪ Intestinal T-cell lymphoma, NOS ▪ Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract ▪ Hepatosplenic T-cell lymphoma ▪ Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma ▪ Mycosis fungoides ▪ Sézary syndrome	▪ Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders - Lymphomatoid papulosis - Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma ▪ Primary cutaneous gamma delta T-cell lymphoma ▪ Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma ▪ Primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoma ▪ Primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder ▪ Peripheral T-cell lymphoma, NOS ▪ Angioimmunoblastic T-cell lymphoma ▪ Follicular T-cell lymphoma ▪ Nodal peripheral T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype ▪ Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive ▪ Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative ▪ Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma

2.4 Typische Befundkonstellationen verschiedener Subtypen

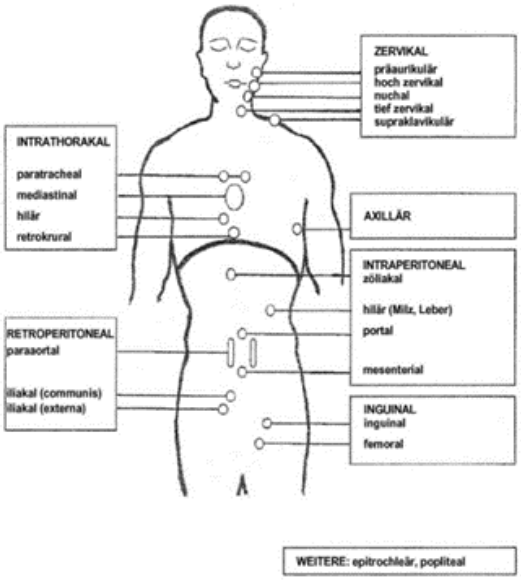
Der Klonalitätsnachweis eines T-Zellrezeptor-Gen-Rearrangements gelingt mittels PCR bei allen Entitäten außer bei den extranodalen NK/T-Zell-Lymphomen. (Miyata-Takata T, 2018; Takayama T 2018)
Das ALK-positive ALCL ist mit der Translokation t(2;5) (p23;q35) assoziiert, dies führt zur aberranten Expression eines NPM-ALK-Fusionsproteins und geht mit einer deutlich günstigeren Prognose einher (Amin HM). Der Nachweis von CD30, ALK-Expression bei allen ALCL sowie DUSP22/IRF4-Rearrangement bei ALK-negativen ALCL ist ein wichtiger prognostischer Indikator hinsichtlich einer günstigeren Prognose. Wohingegen ein TP53-Rearrengement mit einem aggressiveren Verlauf vergesellschaftet ist (Parrilla Castellar ER, 2014).
Die Tumorzellen des AITL leiten sich von den sogenannten follikulären T-Helferzellen ab und exprimieren typischerweise CD10, BCL6, PD1 und CXCL13. Die häufigsten zytogenetischen Abnormalitäten sind Trisomie 3, Trisomie 5 und/oder ein zusätzliches X-Chromosom (Schlegelberger B 1990). Zudem können Mutationen in TET2, IDH2, DNMT3A und RHOA aufweisen. Die TET2-Mutation Die klinische Signifikanz dieser Mutationen ist jedoch aktuell noch unklar.
Typsich für die extranodalen NK/T-Zell-Lymphome ist der Nachweis von EBV-DNA, welcher auch als Verlaufsparameter prognostische Relevanz hat, und die CD56-Positivität (Au WY 2004; Kwong YL 2014). Da ENKTL meist P-Glykoprotein in hoher Konzentration expremieren, welches eine Multidrug-Resistenz vermitteln, sind anthrazylin basierte Chemotherapien nicht wirksam (Yamaguchi M, Miyazaki K 2017).

2.5 Stadieneinteilung nach den modifizierten Ann-Arbor-Kriterien

Die Stadieneinteilung der T-Zell Lymphome erfolgt analog zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen nach den Ann-Arbor-Kritierin, d.h. anhand des PET-CT bei FDG-aviden Tumoren und anhand des CT bei nicht FDG-aviden Tumoren. Tonsillen, Waldeyer's Ring und Milz werden als „nodales" Gewebe gewertet. Die Stadieneinteilung unterscheidet in „Limited Disease" (Stadium I/II ohne „bulky") und „Advanced Disease" (Stadium III/IV). Ein Patient im Stadium II mit bulky ist in Abhängigkeit von Histologie und anderen Risikofaktoren (z.B. IPI) entweder als limited oder advanced disease zu behandeln.

Modifizierte Ann Arbor Klassifikation (Lugano Classification)	
Stadium I (IE)	Befall eines Lymphknotens oder einer Lymphknotenregion (I) **oder** lokalisierter Befall eines einzigen extralymphatischen Organs (IE) ohne Lymphknotenbefall
Stadium II (IIE)	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfe (II) **oder** Kriterien von LK-Befall von Stadium I/II mit unifokalem („zusammenhängend") Befall eines extralymphatischen Gewebes (IIE)
Stadium III (III)	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III) **oder** Lymphknotenbefall **oberhalb** des Zwerchfells und Milzbefall (III)
Stadium IV	Multifokaler Befall eines oder Befall mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewe mit oder ohne Befall von lymphatischen Gewebe Als diffuser Befall gelten auch mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation, Leber- und/oder KM-Befall
„bulky"	bei Stadium II-IV definiert als RF ≥ 10 cm (Die Größe von Raumforderungen sollte in „cm" angegeben werden, da ab einer Größe von 7,5 cm eine Strahlentherapie in Erwägung zu ziehen ist)

Lymphknotenregionen



2.6 Risikostratifizierung

Im Allgemeinen besteht bei Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen bei der Diagnose ein höherer IPI-Score, die Prognose ist zudem bei sämtlichen peripheren T-Zell-Lymphomen mit Ausnahme des AKL-positiven ALCL's eine signifikant schlechtere als bei B-Zell-Lymphomen. Sie weisen ein schlechteres Ansprechen auf die gängigen Therapieprotokolle sowie eine sehr hohe Rezidivrate auf.
Aus diesem Grund sollte eine primäre Hochdosischemotherapie mit autologer bzw. je nach Ansprechen evtl. auch mit allogener Stammzelltransplantation bei fitten Patienten im Alter von unter 60 Jahren mit entsprechender Risikokonstellation (erhöhte LDH, Stadium >III und mehr als ein extranodaler Befall) und zu erwartendem schlechtem Outcome in jedem Fall in Erwägung gezogen werden (d'Amor F 2012).

Für eine Risikostratifizierung und Abschätzung der Prognose wird der „International Prognostic Index" (IPI) verwendet. Zudem erfolgt für die EKNTL eine Risikostratifizierung bzgl. Stammzellharvest.

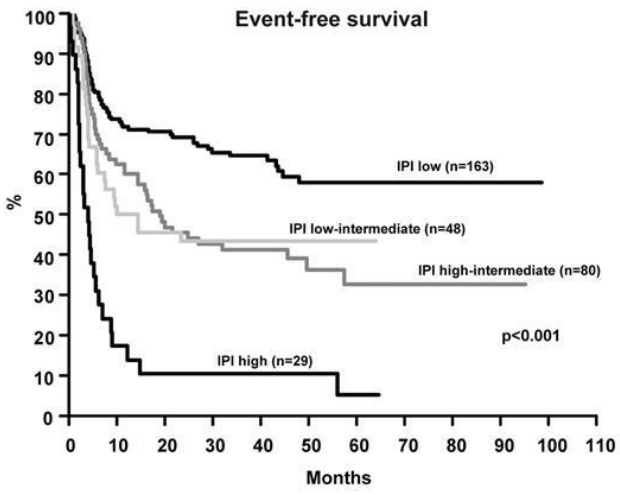
2.6.1 IPI

International Prognostic Index (IPI)
Age >60
LDH > normal
Performance status 2-4
Stage III or IV
Extranodal involvement > 1 site

IPI-Score (Summe)	
Low	0 or 1
Low intermediate	2
High intermediate	3
High	4 or 5

Tabelle: Prognose nach IPI bei Patienten mit verschiedenen T-Zell-Lymphomen (ALCL/ALK+, ALCL/ALK-, AITL und PTCL, NOS) mit Anthrazyklin-basierter Chemotherapie (Schmitz N, Blood 2010)

IPI	EFS 3-Year rate	OS 3-Year rate
Low	65%	78%
low-intermediate	43%	61%
high-intermediate	41%	50%
High	10%	27%



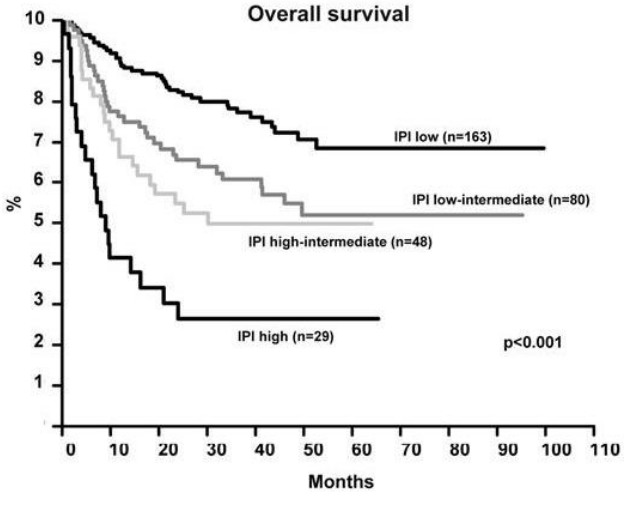


Tabelle: Prognose je nach Entität bei Patienten mit Anthrazyklin-basierter Chemotherapie (Schmitz N, Blood 2010)

Entität		EFS (3-Year rate)	OS (3-Year rate)
ALCL, ALK+		76%	90%
ALCL, ALK-		46%	62%
AITL		50%	67%
PTCL, NOS		41%	54%
ENKTL		36%	46%

2.6.2 PINK-E Risikoscore

Table 2. Risk Factors Included in the Different Prognostic Indices for NK/T-Cell Lymphoma

KPI	PINK	PINK-E
Prognostic Index of ENKTL	**Prognostic Index of NKCL**	**PINK with EBV (DNA)**
B symptoms present	Age > 60 yr	Age > 60 yr
Stage III or IV disease	Stage III or IV disease	Stage III or IV disease
LDH level > 1× upper limit of normal Regional lymph node involvement	Distant lymph node involvement	Distant lymph node involvement
	Non–nasal-type disease	Non–nasal-type disease
		EBV (DNA) present

EBV = Epstein-Barr virus; ENKTL = extranodal NK/T-cell lymphoma; KPI = Korean Prognostic Index; LDL = lactate dehydrogenase; NK = natural killer; NKCL = natural killer cell lymphoma; PINK = prognostic index of natural killer cell lymphoma; PINK-E = prognostic index of natural killer cell lymphoma with EBV.

Data from: Lee et al. J Clin Oncol. 2006[16]; Kim et al. Lancet Oncol. 2016.[17]

Table 3. Overall Survival by PINK and PINK-E Risk Group

	PINK	PINK-E
Low	95%; 3-yr	95%; 3-yr
Intermediate	62%; 3-yr	55%; 3-yr
Stage III or IV disease	25%; 3-yr	28%; 3-yr

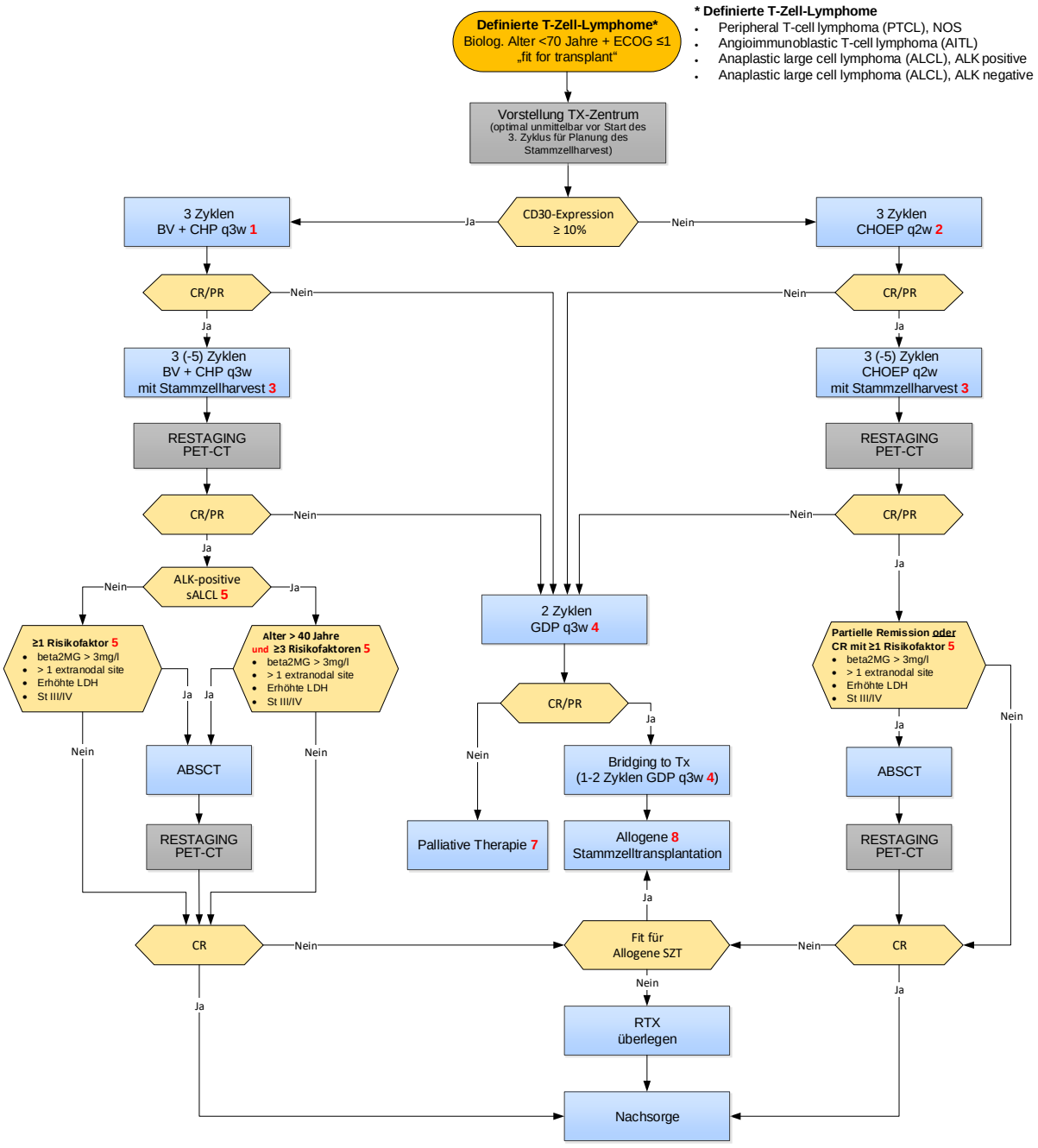
Low: 0 risk factors; Intermediate: 1 risk factor; High: > 2 risk factors.

PINK = prognostic index of natural killer cell lymphoma; PINK-E = prognostic index of natural killer cell lymphoma with Epstein-Barr virus.

Data from: Kim et al. Lancet Oncol. 2016.[17]

3 Behandlungsplan

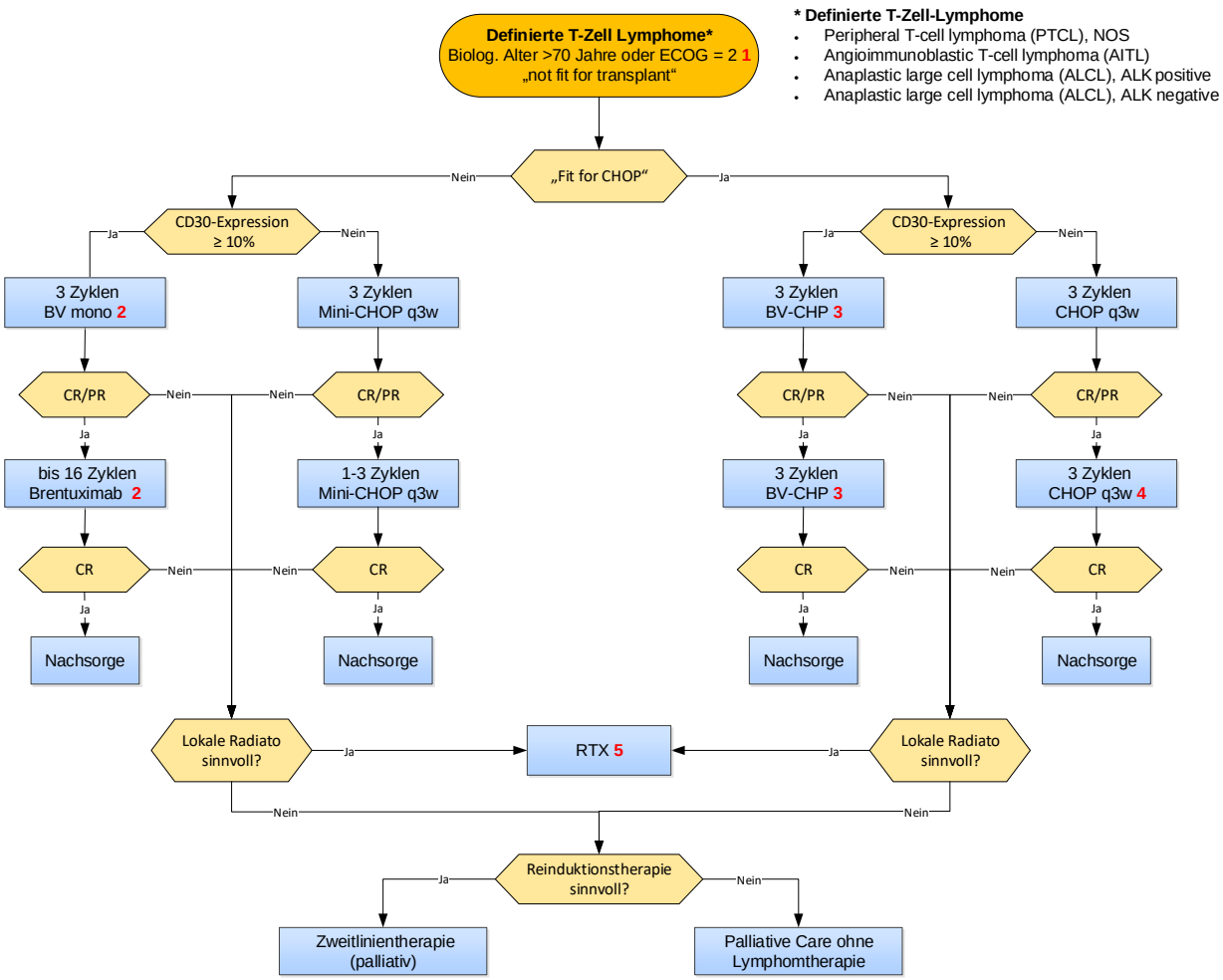
3.1 T-Zell-Lymphome - fit for transplant



1 Horwitz S, Lancet 2019; 19;393:229-240 (ECHELON 2)
2 Primär vorbeugende oder sekundäre Zyklusintervallverlängerung auf q3w oder Dosiseskalation auf CHOP q3w, wenn Allgemeinzustand die Durchführung der Standardtherapie (CHEOP q2w) nicht erlaubt; Pfreundschuh M, Blood 2004 104:634-641
3 Stammzellharvest aus dem 3. (falls kein KM-Befall) oder 4. Zyklus
4 Skamene T, Leuk Lymphoma. 2017;58: 2319 (Alternativen: DEXA-BEAM, DHAP, ICE, GemOx)
5 Parrilla Castellar ER, Blood 2014; 124(9):1473
6 Schmitz N, Blood 2010;116: 3418
7 Je nach AZ: Palliative Care +/- Lymphomtherapie (Lenolidomid, Gem, Strahlentherapie...)
8 Allogene SZT bevorzugt vor Autologer SZT

Abkürzungen (alphabetisch)	
ABSCT	Autologe Stammzelltransplantation
sALCL	systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma
ALK	anaplastic lymphoma kinase
BV	Brentuximab vedotin
CHP	CHOP ohne Vinristin
GDP	Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin
RTX	Lokale Strahlentherapie

3.2 T-Zell-Lymphome – not fit for transplant

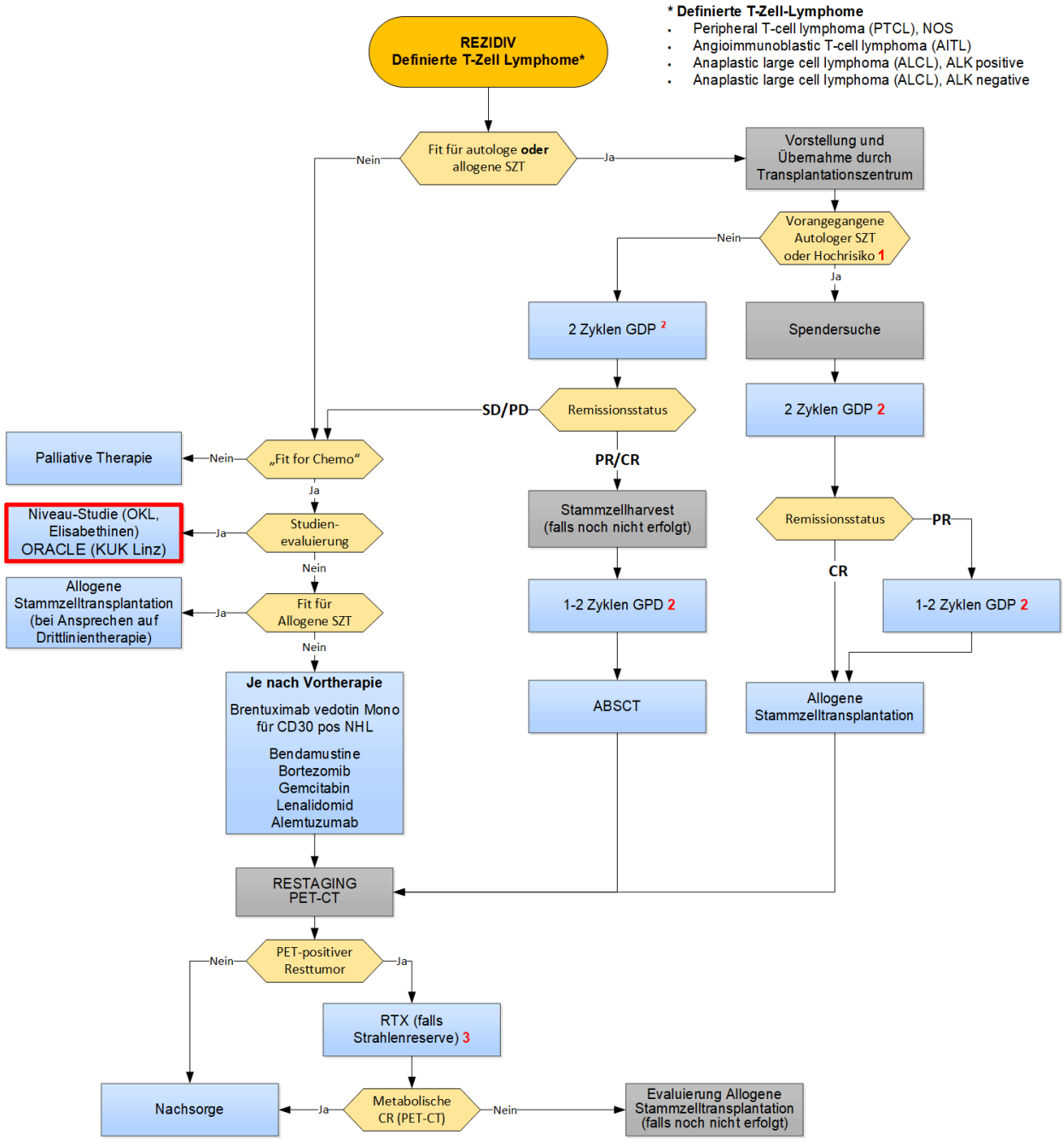


1 Bei vorbestehendem ECOG > 2 rein symptomatische Cortisontherapie
2 Prince HM, Lancet. 2017;390:555-566 (ALCANZA)
3 Horwitz S, Lancet 2019; 19;393:229-240 (ECHELON-2)
4 Bei ALCL für Stadium I-II: optional nur 4 Zyklen CHOP und anschließend Radiatio (Ellin F., Blood. 2014 Sep;124(10):1570-7.
5 Keine etablierte Standarddosis für die lokale Strahlentherapie. In der Literatur sind Dosierungen von 40-50 Gy beschrieben.

Abkürzungen (alphabetisch)

BV	Brentuximab-Vedotin
CHP	CHOP ohne Vincristin
RTX	Lokale Strahlentherapie

3.3 T-Zell-Lymphome – Rezidiv

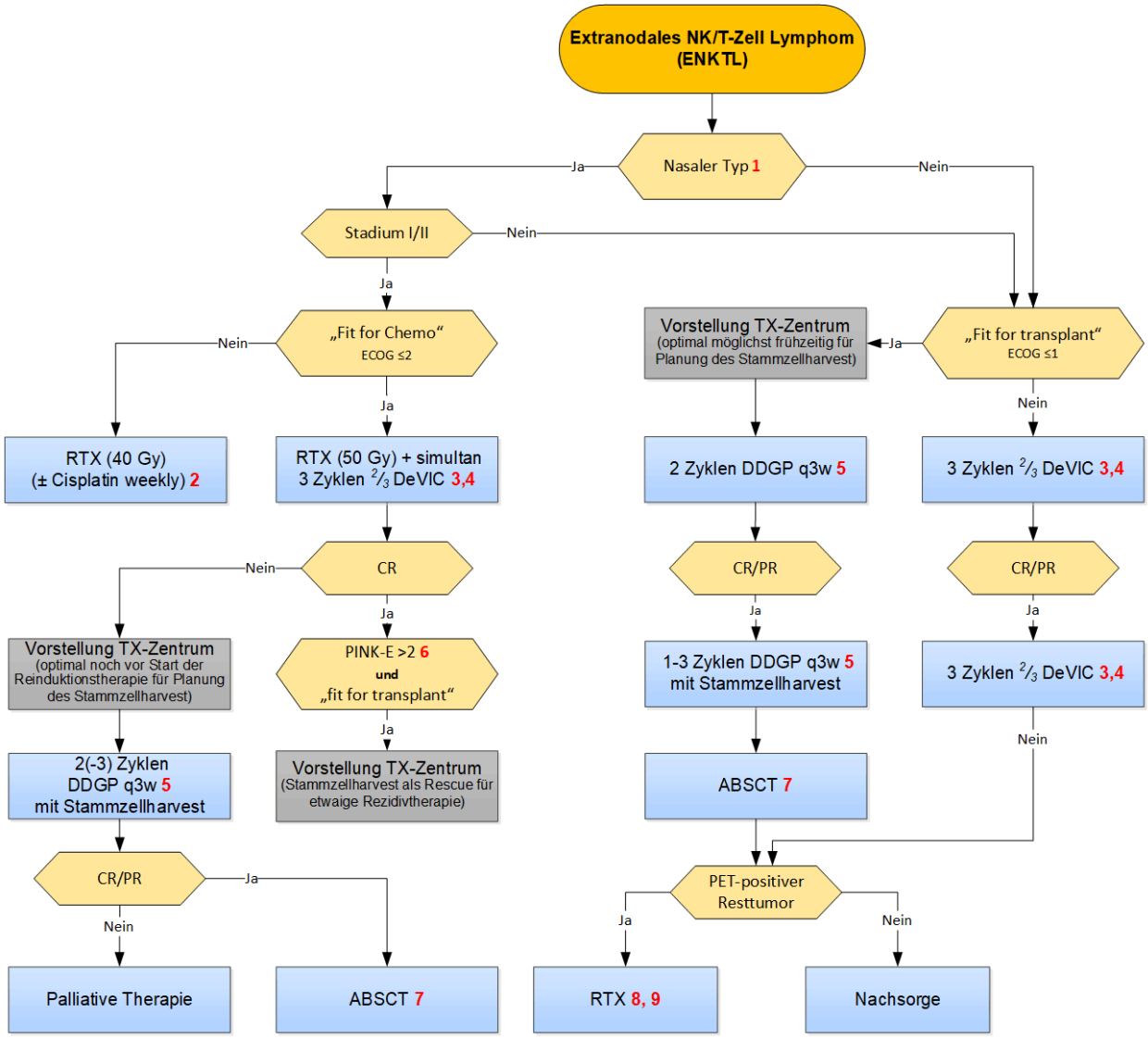


1 Hochrisiko: zum Beispiel Frührezidiv < 12 Monate oder junger Patient
2 Skamene T, Leuk Lymphoma. 2017;58: 2319
3 Keine etablierte Standarddosis für die lokale Strahlentherapie. In der Literatur sind Dosierungen von 40-50 Gy beschrieben.

Abkürzungen (alphabetisch)

ABSCT	Autologe Stammzelltransplantation
GDP	gemcitabine, dexamethasone, cisplatin
RTX	Lokale Strahlentherapie

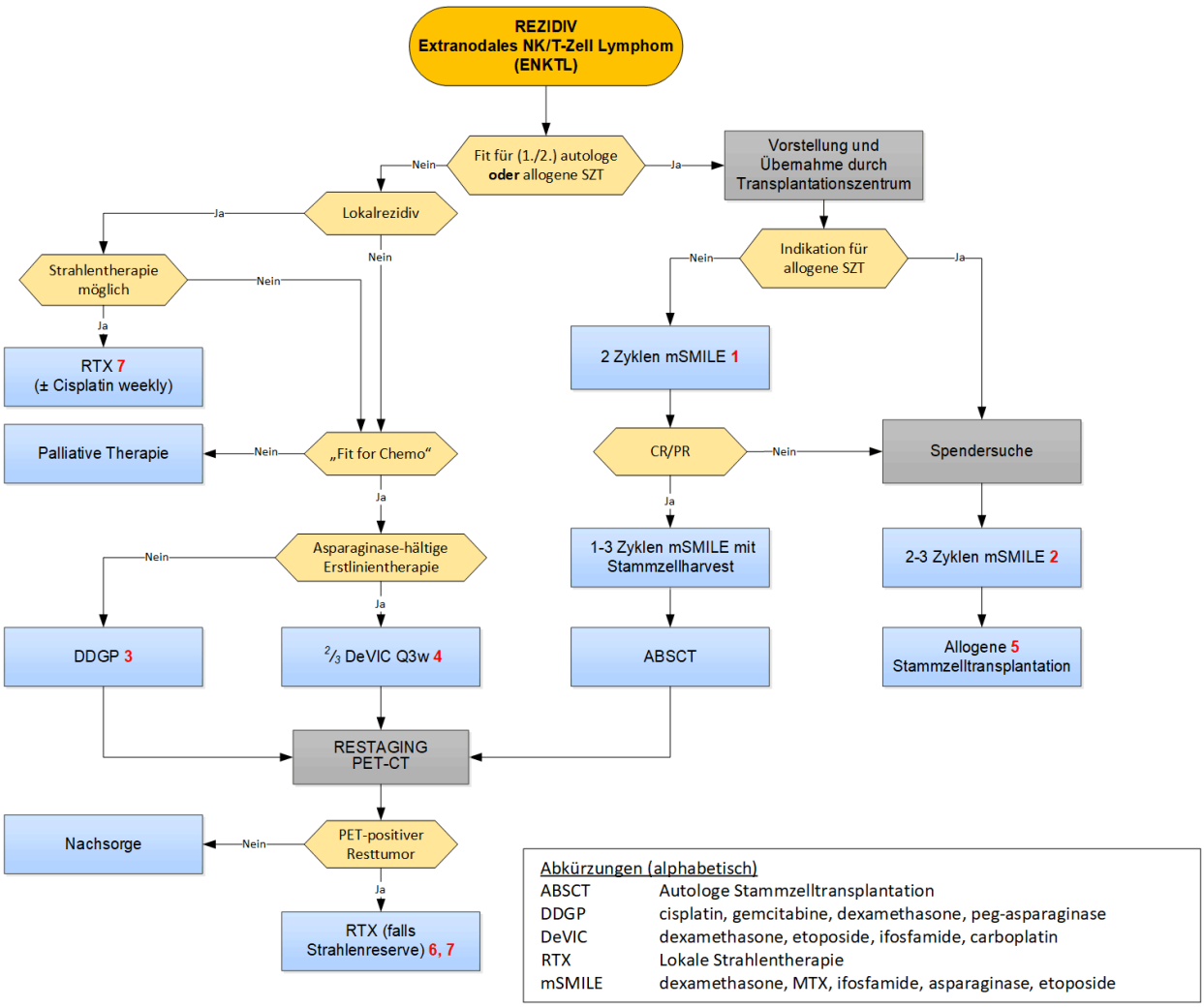
3.4 Extranodale NK/T-Zell-Lymphome – Erstdiagnose



1 EKNTL vom nicht nasalen Typ haben bereits in frühen Stadien (I/II) eine negative Prognose, so dass bereits in diesen Stadien eine intensive Polychemotherapie sinnvoll ist.
2 Optional je nach Lokalisation und ECOG (Kim SJ; J Hematol Oncol 2018; 11(1):140)
3 Yamaguchi M, J Clin Oncol 2012; 30:4044 (update JCOG0211-study)
4 Wenn Pat nicht fit ist für 2/3 DeVIC, aber fitter als „RT alone“, sind alternativ GemOx +/- (L-)Asparaginase möglich (Jing-hua Wang, Oncotarget 2016, Vol. 7, No. 23)
5 Wang X, Blood 2019, Abstract #463 (ASH)
6 Kim SJ, Lancet Oncol 2016; 17: 389
7 Lee J, Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(12): 1356
8 Keine etablierte Standarddosis für die lokale Strahlentherapie. In der Literatur sind Dosierungen von 40-50 Gy beschrieben.
9 isRT: involved site radiotherapy

Abkürzungen (alphabetisch)	
ABSCT	Autologe Blutstammzelltransplantation
DeVIC	dexamethasone, etoposide, ifosfamide, carboplatin
DDGP	cisplatin, gemcitabine, dexamethasone, peg-asparaginase
PINK-E	Risikoscore siehe Kapitel 2.6
RTX	Lokale Strahlentherapie

3.5 Extranodale NK/T-Zell-Lymphome - Rezidiv



1 Yamaguchi M, J Clin Oncol 2011; 29(33): 4410
2 Tse E, Bone Marrow Transplant 2014; 49(7): 902
3 Wang X, Blood 2019, Abstract #463 (ASH)
4 Yamaguchi M, J Clin Oncol 2012; 30:4044 (update JCOG0211-study)
5 Ennishi D, Leuk Lymphoma 2011;52(7): 1255
6 Keine etablierte Standarddosis für die lokale Strahlentherapie. In der Literatur sind Dosierungen von 40-50 Gy beschrieben.
7 isRT: involved site radiotherapy

3.6 Strahlentherapie

Die peripheren T-Zell-Lymhome mit Ausnahme der NK-/T-Zell-Lymphome sind etwas weniger strahlenempfindlich als die aggressiven B-Zell-Lymphome und benötigen daher höhere Strahlendosen. Obwohl es in NCCN / UpToDate und Onkopedia die isRT als Empfehlung in lokalisierten Stadien optional enthalten ist bzw. empfohlen wird, ist die Evidenz eines Nutzens sehr gering. Daher Vorgehen wie bei anderen Lymphomen in Abhängigkeit vom PET-CT und Restbulk.

Eine lokale Bestrahlung ist zu empfehlen:

- bei lokalem Befall – Stadium I-II, die mit Chemotherapie eine CR erreicht haben
- bei Patienten mit PR und singulärem oder symptomatischem Restlymphom, welche nicht für eine ASZT geeignet sind
- als Symptomkontrolle bei Patienten, die nicht für Chemotherapie geeignet sind

Empfohlene Strahlendosen abhängig vom Therapieansprechen, IPI-Score und Patienten-Fitness:

- Konsolidierung: 36-40 Gy
- Komplementär bei PR oder therapeutisch bei primär Refraktären oder für nicht HD-geeignete Patienten: 40-55 Gy
- In Kombination mit HD-Therapie, je nach Lokalisation und Vorbehandlung mit Strahlentherapie: 20-36 Gy

3.7 Supportive Therapie mit G-CSF

- Grundsätzlich wird eine Primärprophylaxe mit G-CSF bei Chemotherapieschemata empfohlen, die ein > 20 %iges Risiko einer febrilen Neutropenie haben.
- Eine Primärprophylaxe sollte außerdem erfolgen bei Patienten ≥ 65 Jahre sowie Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen, wie frühere intensive Chemotherapien, Vorbestrahlung im Beckenbereich oder zusätzliche Infektionsprobleme.
- Eine Sekundärprophylaxe ist indiziert, wenn im zuvor durchgeführten Chemotherapiezyklus in der neutropenischen Phase Fieber auftrat oder die Erhaltung der Dosisintensität sowie die zeitgerechte Gabe der Chemotherapie für den Behandlungserfolg entscheidend ist.
- Folgende Empfehlungen gelten für die Primärprophylaxe:

BV-CHPq3w	G-CSF fix ab d4
CHOEP q2w/q3w	G-CSF fix ab d4
CHOP q3w	G-CSF nur bei zusätzlichem Risikofaktor* ab d4
Mini-CHOP	G-CSF nur bei zusätzlichem Risikofaktor (außer Alter)* ab d4
BV mono	G-CSF nur bei zusätzlichem Risikofaktor* ab d4
DDGP	G-CSF fix ab d6
2/3 DeVIC	G-CSF fix ab d4
GDP	G-CSF fix ab d4
SMILE	G-CSF fix ab d6

* Alter > 65 Jahre, Niedriger Performancestatus (niedriger Karnofsky Index, hoher ECOG), Mukositis, Komorbiditäten (COPD, Herzinsuffizienz NYHA III-IV, HIV-Infektion, Autoimmunerkrankung, deutlich eingeschränkte Nierenfunktion), weit fortgeschrittene, symptomatische Tumorerkrankung, V.a eingeschränkte hämatopoetische Reserve, z.B. bei kürzlich zurückliegender Chemotherapie oder Chemotherapie ab 3. Therapielinie, Laborparameter (Anämie, Lymphozytopenie <700/µl, Hypalbuminämie, Hyperbilirubinämie), Zytopenie aufgrund eines Knochenmarkbefalls durch den Tumor

3.8 Infektionsprophylaxe während der Immunochemotherapie

Es gelten die Prophylaxen gemäß der LL „Leitlinie antimikrobielle Prophylaxe und Therapie“

Corona-Infektion (COVID-19) bei PTCL-Patienten

Aufgrund der Leukozytopenie besteht grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für einen schweren Infektionsverlauf COVID-19 unter Immuno-/Chemotherapie mit (CHOEP), Brentuximab, Gemcitabin, Bendamustin, Altemtuzumab, Carboplatin, Etoposid, Ifosfamid.
Ausführliche und aktuelle Empfehlungen sind auf der Homepage von Onkopedia aus der Covid-19-Leitlinie zu entnehmen.

Impfempfehlung
Weder das hämatologische Grundleiden, in diesem Fall PTCL, noch eine spezifische Therapie (Immuno-/ Chemotherapie) stellen eine Kontraindikation gegen eine Schutzimpfung. Allerdings ist bei immunsupprimierten Patienten von einer geringen Schutzwirkung auszugehen. Eine Auffrischung der Impfung sollte nach Beendigung der Therapie erneut in Erwägung gezogen werden.
Sowohl nach B-Zell-Depletion als auch nach einer Stammzelltransplantation ist von einer fehlenden bzw. deutlich reduzierten Impfantwort auszugehen. Auch hier stellt eine Schutzimpfung frühestens nach 3 bis >6 Monaten nach der Therapie keine Kontraindikation dar.
Um das Infektionsrisiko des immunsupprimierten Patienten zu minimieren, sollten auch die Familienmitglieder auf die Covid-19-Impfung hingewiesen werden.

Eine ausführliche Impfempfehlung ist auf der Homepage von Onkopedia aus der Covid-19-Schutzimpfung-Leitlinie zu entnehmen.

4 Besondere klinische Situationen

4.1 Hohe Tumorlast

- Bei Patienten mit hoher Tumorlast (hohe LDH, Bulk > 7,5cm, Organkompression,…) ist an die Möglichkeit einer Vorphase (Prednisolon 100 mg (d1-5) zu denken.
- Allopurinol/Rasbirucase
- Hydrierung!

4.2 ZNS-Befall

Die Häufigkeit eines ZNS-Befalls bei den peripheren T-Zell-Lymphomen und den extranodalen NK-/T-Zell-Lymphomen wird in der Literatur mit 2-6% beziffert (Chihara D 2018; Pro B 2010).

In Gegensatz zum diffus großzelligen B-Zell-Lymphom liegen keine Daten zu Risikofaktoren für einen ZNS-Befall bzw. für ein erhöhtes Risiko eines ZNS-Rezidivs vor. Es kann somit aktuell auch keine Empfehlung bezüglich einer ZNS-Prophylaxe gegeben werden.

4.3 Eingeschränkte Linksventrikelfunktion / erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

Bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, vor allem eingeschränkter Linksventrikelfunktion sollte folgende Therapieadaption durchgeführt werden:

- Myocet anstelle von Doxorubicin
- Etoposid anstelle von Doxorubicin bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (CEOP)

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

5.1 Responsebeurteilung

Es stehen derzeit 2 international gültige Klassifikationen zur Responsebeurteilung zur Auswahl (The Lugano Classification 2014; RECIL 2017). In der vorliegenden Leitlinie wird die Lugano-Klassifikation (Cheson BD, 2014) verwendet **(siehe Folgeseite)**.

- Zum Restaging unter laufender Therapie (nach 3 Zyklen) werden alle initial positiven klinischen und bildgebenden Verfahren neuerlich angewendet, jedoch kein PET-CT und keine KM-Untersuchung.
- Wenn keine fixe Indikation für eine Strahlentherapie besteht, erfolgt das Restaging bei Therapieabschluss frühestens 6 Wochen nach Ende der Chemotherapie:
    - PET CT (inkl. diagnostisches CTs)
    - KM (falls initial positiv)
    - Echokardiographie

Response and Site	PET-CT–Based Response	CT-Based Response
Complete Remission	**Complete metabolic response**	**Complete radiologic response (all of the following)**
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 1, 2 or 3 (1) with or without a residual mass on 5PSjavascript:popRef('TF3-2') (2) It is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiologic uptake or with activation within spleen or marrow (eg, with chemotherapy or myeloid colony-stimulating factors), uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, complete metabolic response may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiologic uptake	Target nodes/nodal masses must regress to ≤ 1.5 cm in LDi No extralymphatic sites of disease
Nonmeasured lesion	Not applicable	Absent
Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
New lesions	None	None
Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative
Partial Remission	**Partial metabolic response**	**Partial remission (all of the following)**
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 4 or 5javascript:popRef('TF3-2') (2) with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size At interim, these findings suggest responding disease At end of treatment, these findings indicate residual disease	≥ 50% decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites When a lesion is too small to measure on CT, assign 5 mm × 5 mm as the default value When no longer visible, 0 × 0 mm For a node > 5 mm × 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation
Nonmeasured lesions	Not applicable	Absent/normal, regressed, but no increase
Organ enlargement	Not applicable	Spleen must have regressed by > 50% in length beyond normal
New lesions	None	None
Bone marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a nodal response, consideration should be given to further evaluation with MRI or biopsy or an interval scan	Not applicable

Fortsetzung der Tabelle und Legende zur Tabelle auf der nächsten Seite

Response and Site	PET-CT–Based Response	CT-Based Response
Stable disease	**No metabolic response**	**Stable disease**
Target nodes/nodal masses, extranodal lesions	Score 4 or 5 (2) with no significant change in FDG uptake from baseline at interim or end of treatment	< 50% decrease from baseline in SPD of up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for progressive disease are met
Nonmeasured lesions	Not applicable	No increase consistent with progression
Organ enlargement	Not applicable	No increase consistent with progression
New lesions	None	None
Bone marrow	No change from baseline	Not applicable
Progressive disease	**Progressive metabolic disease**	**Progressive disease requires at least 1 of the following**
Individual target nodes/nodal masses	Score 4 or 5 (2) with an increase in intensity of uptake from baseline and/or	PPD progression:
Extranodal lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment	An individual node/lesion must be abnormal with: LDi > 1.5 cm and Increase by ≥ 50% from PPD nadir and An increase in LDi or SDi from nadir 0.5 cm for lesions ≤ 2 cm 1.0 cm for lesions > 2 cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by > 50% of the extent of its prior increase beyond baseline (eg, a 15-cm spleen must increase to > 16 cm). If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline New or recurrent splenomegaly
Nonmeasured lesions	None	New or clear progression of preexisting nonmeasured lesions
New lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than another etiology (eg, infection, inflammation). If uncertain regarding etiology of new lesions, biopsy or interval scan may be consideredl	Regrowth of previously resolved lesions A new node > 1.5 cm in any axis A new extranodal site > 1.0 cm in any axis; if < 1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma
Bone marrow	New or recurrent FDG-avid foci	New or recurrent involvement

Abbreviations:

5PS *5-point scale*
FDG *fluorodeoxyglucose*
LDi *longest transverse diameter of a lesion*
PET *positron emission tomography*
SDi *shortest axis perpendicular to the LDi*
CT *computed tomography*
IHC *immunohistochemistry*
MRI *magnetic resonance imaging*
PPD *cross product of the LDi and perpendicular diameter*
SPD *sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions*

(1) *A score of 3 in many patients indicates a good prognosis with standard treatment, especially if at the time of an interim scan. However, in trials involving PET where de-escalation is investigated, it may be preferable to consider a score of 3 as inadequate response (to avoid undertreatment). Measured dominant lesions: Up to six of the largest dominant nodes, nodal masses, and extranodal lesions selected to be clearly measurable in two diameters. Nodes should preferably be from disparate regions of the body and should include, where applicable, mediastinal and retroperitoneal areas. Non-nodal lesions include those in solid organs (eg, liver, spleen, kidneys, lungs), GI involvement, cutaneous lesions, or those noted on palpation. Nonmeasured lesions: Any disease not selected as measured, dominant disease and truly assessable disease should be considered not measured. These sites include any nodes, nodal masses, and extranodal sites not selected as dominant or measurable or that do not meet the requirements for measurability but are still considered abnormal, as well as truly assessable disease, which is any site of suspected disease that would be difficult to follow quantitatively with measurement, including pleural effusions, ascites, bone lesions, leptomeningeal disease, abdominal masses, and other lesions that cannot be confirmed and followed by imaging. In Waldeyer's ring or in extranodal sites (eg, GI tract, liver, bone marrow), FDG uptake may be greater than in the mediastinum with complete metabolic response, but should be no higher than surrounding normal physiologic uptake (eg, with marrow activation as a result of chemotherapy or myeloid growth factors).*

Fortsetzung der Legende zur Tabelle auf der nächsten Seite

(2) ***PET 5 – Point Scale (Deauville Criteria)***

1	*no uptake above background*
2	*uptake ≤ mediastinum*
3	*uptake > mediastinum but ≤ liver*
4	*uptake moderately > liver*
5	*uptake markedly higher than liver and/or new lesions*
X	*new areas of uptake unlikely to be related to lymphoma*

5.2 Verlaufskontrollen unter Therapie und nach Therapieabschluss

Restaging nach der Hälfte der Therapiezyklen und frühestens 6 Wochen nach Abschluss einer zytostatischen Therapie bzw. 12 Wochen nach Beendigung der Radiatio (bei klinischem Ansprechen nur die initial pathologischen Untersuchungen).

Die ersten 2 Jahre vierteljährlich

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Labor (BB, Chemie inkl. LDH, EBV-PCR)

Ab dem Jahr 2 sind klinische Kontrolle (Anamnese und klinische Untersuchung anhand des Nachsorgebogens) alle 6 Monate für weitere 2 Jahre, ab dem 5. Jahr in jährlichen Abständen.

6 Literatur/Quellenangaben

Grundlage der Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie sind die zum Zeitpunkt der Freigabe aktuell gültigen internationalen Empfehlungen von Onkopedia, ESMO und NCCN sowie Übersichtsarbeiten, u.a. aus UpToDate. Die nachfolgenden Quellenangaben zur Leitlinie stellen nur eine Auswahl der Literaturquellen dar, die für die Erkrankung bedeutsam sind. Weitere Literaturquellen sind den internationalen Leitlinien zu entnehmen.

1. Gurion R et al, Utility of PET-CT for Evaluation of Patients With Peripheral T-cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18(10):687-691
2. Miyata-Takata T et al, Expression of T-cell receptor signalling pathway components in extranodal NK/T-cell lymphoma. Histopathology. 2018;73(6):1030-1038
3. Takayama T et al, Identification of T-cell receptor expression in EBV-positive neoplastic cells in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type, and comparison with T-cell receptor gene rearrangement by BIOMED-2 assay. Hum Pathol. 2018;73:51-58
4. Amin HM, Lai R. Pathobiology of ALK+ anaplastic large-cell lymphoma. Blood 2007; 110:2259
5. Parrilla Castellar ER et al, ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. Blood 2014; 124(9): 1473–1480.
6. Schlegelberger B et al, Stepwise development of chromosomal abnormalities in angioimmunoblastic lymphadenopathy. Cancer Genet Cytogenet 1990; 50(1):15-29
7. Au WY, Pang A, Choy C, Chim CS, Kwong YL. Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients. Blood 2004;104(1):243-249
8. Kwong YL, Pang AW, Leung AY, Chim CS, Tse E. Quantification of circulating Epstein-Barr virus DNA in NK/T-cell lymphoma treated with the SMILE protocol: diagnostic and prognostic significance. Leukemia 2014;28:865–70
9. d'Amor F et al, Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol 2012; 30(25):3093-9
10. Schmitz N et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2010; 116:3418.
11. Chihara D et al, The risk of central nervous system relapses in patients with peripheral T-cell lymphoma. PLoS ONE 2018; 13(3): e0191461
12. Pro B, Central nervous system prophylaxis in peripheral T-cell lymphoma. Blood 2010; 115 (26): 5427.
13. Horwitz S et al, Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019; 393(10168):229-240
14. Yamaguchi et al, Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211, J Clin Oncol 2012
15. Kim et al, Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: a systematic review Journal of Hematology & Oncology (2018) 11:140

16. Yamaguchi et al, Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study, J Clin Oncol. 2011
17. Kwong YL et al., SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. Blood. 2012;120(15):2973
18. Wang JJ et al., GDP (Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin) Is Highly Effective and Well-Tolerated for Newly Diagnosed Stage IV and Relapsed/Refractory Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. Medicine (Baltimore). 2016;95(6):e2787.
19. Wang X, Zhang L, Liu X, et al. Efficacy and survival in newly diagnosed advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a randomized, controlled, multicenter and open-labeled study with DDGP regimen versus SMILE regimen. Abstract #463. Presented at the 2019 American Society of Hematology Annual Meeting, December 8, 2019; Orlando,
20. FLLee J et al, Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study; Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(12):1356
21. Kim SJ, A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis, Lancet Oncol. 2016;17:389-400
22. Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. Blood 2011; 117:1834-1839
23. Ennishi D et al, Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. Leuk Lymphoma 2011;52(7):1255.
24. Tse E et al, Allogeneic haematopoietic SCT for natural killer/T-cell lymphoma: a multicentre analysis from the Asia Lymphoma Study Group, Bone Marrow Transplant. 2014; 49(7):902-6
25. Wang JH et al, Analysis of the efficacy and safety of a combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase regimen for NK/T-cell lymphoma, Oncotarget, Vol. 7, No. 23, 35412-35422.
26. Yamaguchi M, Miyazaki K 2017, Current treatment approaches for NK/T-cell lymphoma, Journal of clinical and experimental hematopathology Vol. 57 No.3, 98-108, 2017.

Anhang: Therapieprotokolle

BV-CHP
Tag 1: Brentuximab-Vedotin 1,8 mg/kg
Tag 1: Cyclophosphamid 750 mg/m²
Tag 1: Doxorubicin 50 mg/m²
Tag 1-5: Prednisolon 100 mg, p.o.
Wiederholung alle 3 Wochen

BV mono
Tag 1: Brentuximab-Vedotin 1,8 mg/kg
Wiederholung alle 3 Wochen

CHOP
Tag 1: Cyclophosphamid 750 mg/m²
Tag 1: Doxorubicin 50 mg/m²
Tag 1: Vincristin 1,4 mg/m² (max 2 mg)
Tag 1-5: Prednisolon 100 mg, p.o.
Wiederholung alle 3 Wochen

CHOEP
Tag 1: Cyclophosphamid 750 mg/m²
Tag 1: Doxorubicin 50 mg/m²
Tag 1: Vincristin 1,4 mg/ m² (max. 2 mg)
Tag 1-3: Etoposid 100 mg/m²
Tag 1-5: Prednisolon 100 mg, p.o.
Wiederholung alle 2 Wochen (falls erforderlich Intervallverlängerung auf alle 3 Wochen möglich)

DDGP
Tag 1-4: Cisplatin 20 mg/m^2 (+Hydratation)
Tag 1–5: Dexamethason 15 mg/m^2, p.o.
Tag 1+8: Gemcitabine 800 mg/m²
Tag 1: peg-Aparaginase 2.500 IU/m^2
Wiederholung alle 3 Wochen

GDP
Tag 1: Cisplatin 75 mg/m2 (+Hydratation)
Tag 1+8: Gemcitabine 1000 mg/m²
Tag 1–4: Fortecortin 20 mg, p.o.
Wiederholung alle 3 Wochen

Mini-CHOP
Tag 1: Cyclophosphamid 400 mg/m²
Tag 1: Doxorubicin 25 mg/m²
Tag 1: Vincristin 1 mg absolut
Tag 1-5: Prednisolon 40 mg, p.o.
Wiederholung alle 3 Wochen

2/3 DeVIC
Tag 1: Carboplatin 200 mg/m²
Tag 1 bis 3: Etoposid 67 mg/m²
Tag 1 bis 3: Ifosfamid 1000 mg/m²
Tag 1 bis 3: Dexamethason 40 mg i.v.
Wiederholung alle 3 Wochen
Evtl. gleichzeitig Radiatio

mSMILE
Tag 1: Methotrexat 2 g/m²
Tag 2 bis 4: Etoposid 100 mg/m²
Tag 2 bis 4: Ifosfamid 1500 mg/m² (+Mesna)
Tag 2 bis 4: Dexamethason 40 mg i.v.
Tag 8: peg-Asparaginase 2.500 IU/m²
Wiederholung alle 4 Wochen

Dosisreduktion von Brentuximab-Vedotin je nach Polyneuropathie (Horwitz S; Lancet 2019)

Neuropathie (sensorisch up motorisch)	Monotherapie	Kombinationstherapie
Grad 1	Fortsetzen der Therapie	Fortsetzen der Therapie
Grad 2	Evtl. Therapieunterbrechung bis Toxizität ≤1, dann Dosisreduktion auf 1,2 mg/kg max. alle 3 Wochen	Evtl. Therapieunterbrechung bis Toxizität ≤1, dann Dosisreduktion auf 0,9 mg/kg max. alle 2 Wochen (hier auch Vincristin reduzieren!)
Grad 3	Therapieunterbrechung bis Toxizität ≤1 oder Ausgangsbefund, dann Dosisreduktion auf 1,2 mg/kg max. alle 3 Wochen	Therapieunterbrechung bis Toxizität ≤2, dann Dosisreduktion auf 0,9 mg/kg max. alle 2 Wochen (hier auch Vincristin reduzieren!)
Grad 4	Therapieabbruch	Therapieabbruch

Grading anhand der Common toxicity criteria (CTCAE) v5.0

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Periphere sensotische Neuropathie	Asymptomatisch; Verlust der tiefen Sehnenreflexe oder Parästhesie	Moderate Symptome; Einschränkung der instrumentellen ATL	Schwere Symptome; Einschränkung der selbstversorgenden ATL	Lebensbedrohliche Folgen; Intervention dringend angezeigt	Tod
Periphere motorische Neuropathie	Asympatomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt	Moderate Symptome; Einschränkung der instrumentellen ATL	Schwere Symptome; Einschränkung der selbstversorgenden ATL; mechanische Assistenz angezeigt	Lebensbedrohliche Folgen; Intervention dringend angezeigt	Tod

Anhang: Studienblatt

Studie DSHNHL 2015-1_NIVEAU

- Ordensklinikum Elisabethinen
- PI: Prim. Univ. Prof. Dr. Andreas Petzer, 0732 7676 4000
- Rekrutierungszeit erwartet bis Q4 2022

http://agmt.at/wp-content/uploads/2019/04/AGMT_NIVEAU_Poster_OeGHO_2019_web-1.pdf

Studie LYSARC - ORACLE

- Kepler-Universitätsklinikum-Linz
- PI: Prim. Univ. Prof. Dr. Clemens Schmitt, Tel. +43 (0)5 7680 82 - 0
- Rekrutierungszeit erwartet bis Q1 2022

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)