

# Leitlinienreport der S3- Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten

Version 3.0 – Oktober 2020  
AWMF-Registernummer: 018-029OL

## Leitlinienreport

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Informationen zum Leitlinienreport.....</b>	<b>5</b>
1.1.	Autoren des Leitlinienreports.....	5
1.2.	Herausgeber .....	5
1.3.	Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie .....	5
1.4.	Finanzierung der Leitlinie .....	5
1.5.	Kontakt.....	5
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports .....	5
1.7.	Gender-Disclaimer .....	6
1.8.	Weitere Dokumente zur Leitlinie .....	6
1.9.	Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung .....	6
1.10.	Abkürzungsverzeichnis .....	7
<b>2.</b>	<b>Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie .....</b>	<b>9</b>
2.1.	Adressaten.....	9
2.2.	Zielsetzung .....	9
2.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	11
<b>3.</b>	<b>Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....</b>	<b>12</b>
3.1.	Koordination und Redaktion .....	12
3.2.	Leitliniensteuergruppe.....	12
3.3.	Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren .....	12
3.4.	Patientenbeteiligung.....	14
3.5.	Methodische Begleitung .....	14
3.6.	Arbeitsgruppen .....	15
<b>4.</b>	<b>Fragestellungen und Gliederung .....</b>	<b>17</b>
4.1.	Schlüsselfragen .....	18
4.1.1.	Diagnostik und Stadieneinteilung (Kapitel 3).....	18
4.1.2.	Therapie des frühen Stadiums (Kapitel 5) .....	18
4.1.3.	Therapie des intermediären Stadiums (Kapitel 6) .....	19
4.1.4.	Therapie des fortgeschrittenen Stadiums (Kapitel 7) .....	19
4.1.5.	Therapie von Subgruppen (Kapitel 8).....	20
4.1.6.	Rezidivtherapie (Kapitel 9).....	20
4.1.7.	Verhalten vor, während und nach der Erkrankung und Fertilitätsprotektion (Kapitel 10) .	20
4.1.8.	Nachsorge (Kapitel 11).....	21

<b>5.</b>	<b>Methodisches Vorgehen</b> .....	<b>23</b>
5.1.	Leitlinienadaptation .....	23
5.1.1.	Recherche .....	23
5.1.2.	Auswahl der Leitlinien .....	23
5.1.3.	Leitlinienbewertung .....	23
5.1.4.	Leitliniensynopsen / Extraktionen .....	23
5.1.5.	Nutzendossiers .....	24
5.2.	Systematische Recherchen .....	24
5.2.1.	Aktualisierte Recherche .....	24
5.3.	Schema der Evidenzklassifikation .....	35
5.3.1.	Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE .....	35
5.4.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung .....	37
5.4.1.	Schema der Empfehlungsgraduierung .....	37
5.4.2.	Festlegung des Empfehlungsgrades .....	37
5.4.3.	Verzicht auf „kann“-Empfehlungen .....	39
5.4.4.	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz .....	39
<b>6.</b>	<b>Ableitung der Qualitätsindikatoren</b> .....	<b>52</b>
<b>7.</b>	<b>Reviewverfahren und Verabschiedung</b> .....	<b>52</b>
<b>8.</b>	<b>Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten</b> .....	<b>53</b>
<b>9.</b>	<b>Verbreitung und Implementierung</b> .....	<b>55</b>
<b>10.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>56</b>
<b>11.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>56</b>
<b>12.</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>60</b>
12.1.	Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen .....	60
12.2.	Ergebnisse der aktualisierten Meta-Analysen .....	75
12.2.1.	PET-basierte Behandlung beim Hodgkin Lymphom im frühen Stadium .....	75
12.3.	Evidenztabelle und Bewertung der Evidenz mittels der GRADE-Methodik .....	78
12.3.1.	Diagnostik und Stadieneinteilung (Kapitel 3) .....	78
12.3.2.	Therapie des frühen Stadiums (Kapitel 5) .....	91
12.3.3.	Therapie des intermediären Stadiums (Kapitel 6) .....	164
12.3.4.	Therapie des fortgeschrittenen Stadiums (Kapitel 7) .....	184
12.3.5.	Therapie von Subgruppen (Kapitel 8) .....	206
12.3.6.	Rezidivtherapie (Kapitel 9) .....	208
12.3.7.	Verhalten vor, während und nach der Erkrankung und Fertilitätsprotektion (Kapitel 10) .....	304
12.3.8.	Nachsorge (Kapitel 11) .....	349
<b>13.</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>408</b>



# 1. Informationen zum Leitlinienreport

## 1.1. Autoren des Leitlinienreports

- Angela Aldin
- Nina Kreuzberger
- Lara Mossakowski
- Burcu Besiroglu
- Lisa Umlauff
- Tina Jakob
- PD Dr. Nicole Skoetz
- Prof. Dr. Andreas Engert

## 1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

## 1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) e.V.



## 1.4. Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

## 1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Leitlinienreport 3.0, 2020, AWMF Registernummer: 018/029OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/>, (Zugriff am TT.MM.JJJJ)

## 1.7. Gender-Disclaimer

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Leitlinie das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint.

## 1.8. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Außerdem gibt es eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie) der vorherigen Version der Leitlinie (2.0). Eine Aktualisierung der Patientenleitlinie ist nach Abschluss dieses Updates vorgesehen.

Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien/hodgkin-lymphom>)
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



## 1.9. Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung

Die Aktualisierung bezieht sich auf die komplette Leitlinie. Es erfolgte eine teilweise Spezifizierung und Schlüsselfragen wurden ergänzt, wie mit zwei Askerisk (\*\*\*) gekennzeichnet. Insbesondere wurden die Schlüsselfragen zu Rehabilitationsmaßnahmen und der Behandlung schwangerer Patientinnen hinzugefügt.

Durch die Aktualisierung ergaben sich 13 neue und 29 aktualisierte Empfehlungen. Im Einzelnen sind diese Empfehlungen unter "Wesentliche Neuerungen in der 2.

Aktualisierung der Leitlinie“ sowie in Tabelle 15 in der Langversion der Leitlinie aufgelistet.

## 1.10. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AG	Arbeitsgruppe
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie
AGORS	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin
AGSMO	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BCR	Break Point Cluster
BDP	Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.
BNHO	Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland
BVDST	Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.V.
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CHMG	Cochrane Haematological Malignancies Group
CT	Computertomographie
DAG KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument
DGA	Deutsche Gesellschaft für Andrologie
DGE-BV	Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKL	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGRM	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
DLH	Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
e.V.	Eingetragener Verein
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Expertenkonsens
GA	Geriatrisches Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GHSg	Deutsche Hodgkin Studiengruppe
G-I-N	Guidelines International Network
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
GVHD	Graft versus host disease
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCO	Kompetenz Centrum Onkologie
KML	Kompetenznetz Maligne Lymphome
KOK	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
LA	Leitlinienadaptation
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MRD	Minimal residual disease
NGC	National Guideline Clearinghouse
NRM	Non-relapse mortality
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OL-Methodik	Onkologische Leitlinien-Methodik
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIOH	Praxis Internistischer Onkologie und Hämatologie
PriO	Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie
RCT	Randomised Controlled Trial
SR	Systematische Recherche
vs.	versus



## 2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

### 2.1. Adressaten

Primäre Zielgruppe der Leitlinie sind Ärzte und Angehörige anderer Gesundheitsberufe, die Patienten mit Hodgkin Lymphom behandeln oder sie im Rahmen der Nachsorge langfristig betreuen. Hier seien Onkologen, Hämatologen, Pathologen, Strahlentherapeuten, Radiologen, Nuklearmediziner, Radioonkologen, Psychoonkologen, Internisten und Pflegekräfte genannt. Der Anwendungsbereich für die Leitlinie gilt sowohl für den ambulanten als auch für den stationären Versorgungs- und Rehabilitationssektor.

Zielgruppe der Leitlinie sind auch Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit einem Hodgkin Lymphom, die direkt durch eine optimierte Versorgung profitieren werden, insbesondere jene Patienten, die außerhalb von klinischen Studien therapiert werden. Die Patientenleitlinie kann die Patienten außerdem bei einer partizipativen Entscheidungsfindung unterstützen.

Die nach aktueller wissenschaftlicher Erkenntnis erstellte Leitlinie wird auch Einfluss auf die Planung zukünftiger randomisierter klinischer Studien haben. So werden die Leitlinienempfehlungen in den Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) als Behandlungsstandard im Vergleichstherapiearm berücksichtigt und implementiert werden und gewährleisten, dass die mehr als 750 partizipierenden deutschen Zentren der GHSG die Leitlinienempfehlungen umsetzen.

Weitere Adressaten der Leitlinie sind:

- Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften
- Gesundheitspolitische Entscheidungsträger
- Krankenhäuser
- Krankenkassen sowie Vertragsverantwortliche von Integrierten Versorgungs-verträgen
- Qualitätssicherungseinrichtungen

### 2.2. Zielsetzung

Das primäre Ziel der zweiten Aktualisierung der S3-Leitlinie ist es, Konzepte der Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem Hodgkin Lymphom anzubieten und zu optimieren, die sich an wissenschaftlich begründeten Standards orientieren, aber auch individuell adaptierbar sind, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch im Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten. Dadurch sollen das Gesamtüberleben der Patienten verlängert, die Akut- und Langzeittoxizitäten minimiert und die Lebensqualität erhöht werden. Da bisher für hämatologisch maligne Erkrankungen Daten nicht systematisch in Krebsregistern der Zentren erfasst wurden, gibt es derzeit keine Auswertungen der vorab bestimmten Qualitätsindikatoren, die dieses verifizieren oder falsifizieren könnten.

Diverse Fragestellungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms werden kontrovers diskutiert und entsprechend unterschiedlich in der Patientenversorgung umgesetzt. Für die jetzige Aktualisierung wurden alle Suchen zu bereits behandelten Themen zum Hodgkin Lymphom aktualisiert. Derzeit ist unklar, welche neuen Behandlungsoptionen vor allem für Patienten mit rezidiviertem Hodgkin

Lymphom relevant sind. Für die intermediären Stadien wurde der Stellenwert des interim PET/CT Ergebnisses, und für die Nachsorge das Unterkapitel zu Rehabilitationsmaßnahmen aktualisiert. Außerdem befasst sich die vorliegende Version zusätzlich mit der Behandlung schwangerer Patientinnen.

Die vorliegende Leitlinie untersucht zusätzlich zu allen bisher systematisch evaluierten und hier aktualisierten klinischen Fragen die folgenden klinischen Fragestellungen:

- **Diagnostik und Stadieneinteilung (Kapitel 3)**
  - Bildgebung in der Radioonkologie
- **Therapie des frühen Stadiums (Kapitel 5)**
  - Stellenwert der Interim-PET/CT als prognostischer Marker
  - Stellenwert der Protonentherapie
- **Therapie des intermediären Stadiums (Kapitel 6)**
  - Stellenwert der Interim-PET/CT als prognostischer Marker
  - Stellenwert der Protonentherapie
- **Therapie des fortgeschrittenen Stadiums (Kapitel 7)**
  - Neue Substanzen in der Erstlinientherapie
  - Stellenwert der Interim-PET/CT zur Therapieadaptation, insbesondere bei PET/CT-positiven Patienten
  - Prognostischer und prädiktiver Wert der PET/CT-Untersuchung nach Abschluss der Erstlinientherapie
- **Therapie von Subgruppen (Kapitel 8)**
  - Therapie schwangerer Patientinnen
- **Rezidivtherapie (Kapitel 9)**
  - PET/CT Rezidivdiagnose, Differenzierung in Früh- und Spätrezidiv
  - Therapie des Rezidivs (neue Substanzen), Differenzierung des 2. und 3. Rezidivs
  - Stellenwert neuer Substanzen (Nivolumab, Pembrolizumab)
  - Palliativmedizin
- **Verhalten vor, während und nach der Erkrankung und Fertilitätsprotektion (Kapitel 10)**
  - Rehabilitation
- **Nachsorge (Kapitel 11)**
  - Früherkennung eines Mammakarzinoms
  - Welche Maßnahmen können Fatigue reduzieren?
  - Stellenwert der PET/CT- Untersuchung in der Nachsorge

## 2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig; die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen im Sinne eines Living-Guideline-Konzeptes, das eine jährliche Prüfung und entsprechende Änderung oder Ergänzung neuer Empfehlungen vorsieht. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

[hodgkin-lymphom@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:hodgkin-lymphom@leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 3.1. Koordination und Redaktion

- PD Dr. Nicole Skoetz, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Prof. Dr. Andreas Engert, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Angela Aldin, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Nina Kreuzberger, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Lara Mossakowski, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Burcu Besiroglu, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Lisa Umlauff, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Tina Jakob, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin

### 3.2. Leitliniensteuerguppe

Die folgenden Fachexperten der Leitliniensteuerguppe waren gemeinsam mit den Koordinatoren Herrn Prof. Dr. Engert und Frau PD Dr. Skoetz an der konzeptionellen Leitliniengestaltung beteiligt:

- Prof. Dr. Markus Dietlein (Köln, Nuklearmediziner)
- Prof. Dr. Peter Borchmann (Köln, Hämatologe)
- Prof. Dr. Hans-Theodor Eich (Münster, Strahlentherapeut)
- PD Dr. Bastian von Tresckow (Köln, Hämatologe)
- Prof. Dr. Heinz Schmidberger (Mainz, Radioonkologe, Strahlentherapeut)
- Renate Pfeifer (Bonn, Patientenvertreterin)

### 3.3. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

Federführende Fachgesellschaft bei der Leitlinienerstellung ist die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Herausgeber der Leitlinie ist das Onkologische Leitlinienprogramm. In der folgenden Tabelle sind die an der Leitlinienerstellung der 2. Aktualisierung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt, die schriftlich vom jeweiligen Vorstand bestätigt wurden.

**Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen**

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO) (AG der DKG)	Prof. Dr. Hans-Henning Flechtner PD Dr. Jens Ulrich Ruffer Vertreter: PD Dr. rer. nat. Andreas Dinkel
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) (AG der DKG)	Prof. Dr. Jens Huober Prof. Dr. Kerstin Rhiem
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) (AG der DKG)	Prof. Dr. Andreas Engert Prof. Dr. Ralph Naumann
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS) (AG der DKB)	Dr. Birgit Leibbrand

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PriO) (AG der DKG)	Prof. Dr. med. Oliver Micke Dr. Christian Keinki
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) (AG der DKG)	Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) (AG der DKG)	Dr. med. Jörn Rüssel Vertreterin: Dr. Julia Meißner
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP) (gemeinsam mit Deutscher Gesellschaft für Pathologie)	Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald Prof. Dr. med. Peter Möller
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG KBT)	Prof. Dr. Christoph Scheid Vertreter: Prof. Dr. Nicolaus Kröger
Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)	Prof. Dr. Köhn Vertreter: Dr. Christian Leiber
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Bettina Toth
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Peter Borchmann Prof. Dr. Andreas Engert Prof. Dr. Ralph Naumann Vertreter/In: Dr. Dennis Eichenauer, PD Dr. Nicole Skoetz
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Ralph Naumann
Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Dr. Thomas Nebe
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS e.V.)	Dr. Eva Hoster
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Markus Essler Vertreter: PD Dr. Matthias Miederer
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) (gemeinsam mit Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.)	Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald Prof. Dr. med. Peter Möller Vertreterin: Prof. Dr. Sylvia Hartmann
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich Vertreter: Jan Kriz
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)	PD Dr. Andreas Schüring Vertreter: Prof. Dr. Frank-Michael Köhn

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. med. Christian Görg Vertreterin: Dr. med. Corinna Trenker
Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH)	Dr. Ulrike Holtkamp Rainer Göbel Jan Lüneberg
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	PD Dr. Jörg Stattaus Vertreter: PD Dr. Axel Wetter
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK) (AG der DKG)	Kerstin Paradies

Außerdem wurde die folgende Fachgesellschaft für den Leitlinienprozess angeschrieben:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Diese hat auf die Anfrage zwar reagiert, jedoch aufgrund von Mangel an Kapazitäten keine Vertreter benannt.

Die folgenden Berufsverbände wurden angeschrieben, um sich als Experten mit beratender Funktion an der Leitlinie zu beteiligen:

- Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO), Dr. Ingo Tamm und Dr. Ingo Schwaner
- Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.v. (BVDST), PD Dr. med. Jan Kriz

### 3.4. Patientenbeteiligung

Wie bereits bei der Leitlinienerstellung und der ersten Aktualisierung, sind auch bei dieser Aktualisierung durch Frau Dr. Ulrike Holtkamp, Herr Rainer Göbel und Herr Jan Lüneberg Vertreter der Selbsthilfeorganisation Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH) mit einem gemeinsamen Mandat aktiv und stimmberechtigt integriert, um die Perspektive der Patienten adäquat zu berücksichtigen. Sie sind in den Arbeitsgruppen vertreten und in den Prozess der Erstellung von Empfehlungen und Hintergrundtexten intensiv eingebunden. Die Mandatsträger der DLH sind außerdem in die Gestaltung und finale Abnahme der Patientenleitlinie involviert.

Für diese Aktualisierung wurde zusätzlich Frau Renate Pfeifer (kein Mitglied angeschriebener Fachgesellschaften) als Patientenvertreterin in die Steuergruppe aufgenommen.

### 3.5. Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgt durch:

- Evidence-Based Oncology (PD Dr. Nicole Skoetz, Ina Monsef, Nina Kreuzberger, Angela Aldin, Lara Mossakowski, Burcu Besiroglu, Tina Jakob, Lisa Umlauff)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Dr. Markus Follmann, MPH, MSc, Dipl.Soz.-Wiss Thomas Langer)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Dr. med. Monika Nothacker MPH)
- Externe Auftragnehmer: Aktualisierung der Qualitätsindikatoren (Bereich Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft)

## 3.6. Arbeitsgruppen

Zur Bearbeitung der einzelnen Kapitel der S3-Leitlinie wurden Arbeitsgruppen gebildet, die unter Leitung des benannten Arbeitsgruppenleiters für die Ausarbeitung der einzelnen Kapitel verantwortlich waren.

**Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder**

Arbeitsgruppe je Kapitel	Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter und Stellvertreter hervorgehoben)
Arbeitsgruppe 1: Diagnostik und Stadieneinteilung (Kapitel 3)	<b>Dr. Christian Baues, Prof. Dr. Andreas Buck, Prof. Dr. Ralph Naumann</b> , PD Dr. Beate Klimm, PD Dr. Jörg Stattaus, PD Dr. Markus Dietlein, Prof. Andreas Rosenwald, Prof. Dr. Carsten Kobe, Dr. Johannes Rosenbrock
Arbeitsgruppe 2: Aufklärung des Patienten und Therapieplanung (Kapitel 4)	<b>PD Dr. Nicole Skoetz</b> , Michael Fuchs, Nina Kreuzberger, Michaela Rancea, Andreas Engert
Arbeitsgruppe 3: Therapie des frühen Stadiums (Kapitel 5)	<b>PD Dr. Stephanie Sasse, Prof. Dr. Andreas Engert</b> , Dr. Christian Baues, Prof. Dr. Hans Theodor Eich, PD Dr. Boris Böll
Arbeitsgruppe 4: Therapie des intermediären Stadiums (Kapitel 6)	<b>Dr. Paul Bröckelmann, Prof. Dr. Andreas Engert</b> , Prof. Dr. Hans Theodor Eich, Prof. Dr. Heinz Schmidberger
Arbeitsgruppe 5: Therapie des fortgeschrittenen Stadiums (Kapitel 7)	<b>Dr. Stefanie Kreissl, Prof. Dr. Peter Borchmann</b> , Dr. Jan Kriz, Prof. Dr. Ralph Naumann, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, PD Dr. Nicole Skoetz
Arbeitsgruppe 6: Therapie von Subgruppen (Kapitel 8)	<b>Dr. Dennis Eichenauer, PD Dr. Boris Böll</b> , Prof. Dr. Andreas Engert, Prof. Dr. Marcus Hentrich, Prof. Dr. Ralph Naumann, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Dr. Christoph Wyen, Prof. Dr. Jens Huober, PD Dr. Kerstin Rhiem
Arbeitsgruppe 7: Rezidivtherapie (Kapitel 9)	<b>PD Dr. Bastian von Treschkow, Prof. Dr. Peter Borchmann</b> , Michael Fuchs, Dr. Horst Müller, Dr. Christian Baues, Prof. Dr. Andreas Engert
Arbeitsgruppe 8: Verhalten während / nach der Erkrankung (Kapitel 10)	<b>Dr. Sven Borchmann, Dr. Patrick Jahn, Prof. Dr. Peter Borchmann</b> , Dr. Karolin Behringer, PD Dr. Jens Ulrich Ruffer, Dr. Ulrike Holtkamp, Dr. Stefanie Kreissl, Dr. Birgit Leibbrand, Dr. Jörn Rüssel, Carolin Bürkle
Arbeitsgruppe 9: Nachsorge (Kapitel 11)	<b>Dr. Jesko Momotow, Michael Fuchs</b> , Carolin Bürkle, Prof. Dr. Jens Huober, PD Dr. Kerstin Rhiem, Dr. Karolin Behringer, PD Dr. Jörg Stattaus, PD Dr. Jens Ulrich Ruffer,

Arbeitsgruppe je Kapitel	Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter und Stellvertreter hervorgehoben)
	Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Prof. Dr. Peter Borchmann, Dr. Teresa Halbsgut, Gerald Antoch



## 4. Fragestellungen und Gliederung

Diese S3-Leitlinie Hodgkin-Lymphom wurde als Living-Guideline mit jährlicher Aktualisierung geplant. Hierbei soll jeweils die gesamte Leitlinie auf Aktualität überprüft werden. Aus der Online-Umfrage mit 258 Beteiligten (überwiegend Fachärzte) vom Januar 2019 gingen Themen hervor, die die Nutzung und Akzeptanz der Leitlinie weiterhin erhöhen können. Dabei zeigte sich, dass vor allem die Themen Strahlentherapie, die Therapie bei Subgruppen (ältere und komorbide Patienten, schwangere Patientinnen) und neue Therapien insbesondere beim rezidiviertem Hodgkin-Lymphom detaillierter dargestellt werden sollten. Außerdem wurde die graphische Darstellung von Behandlungspfaden mehrfach vorgeschlagen.

Am 31.01.2019 fand das erste Steuergruppentreffen via Telefonkonferenz statt. In dieser Sitzung wurden der Projektablauf dieser Living-Leitlinie präzisiert, die Ergebnisse der Anwenderumfrage (Umfragezeitraum zwischen Dezember 2018 und Januar 2019) bezüglich des letzten Updates der Leitlinie vorgestellt und die Schlüsselfragen, basierend auf den ursprünglichen Schlüsselfragen, den Umfrageergebnissen und der Expertise der Steuergruppe, von den Steuergruppenmitgliedern formuliert.

Die bisherigen sowie die dort ergänzten Schlüsselfragen gingen dann, zusammen mit dem Protokoll des Steuergruppentreffens, im E-Mail-Verfahren zur Kommentierung an die Mandatsträger. In dieser Umfrage wurden vom 14.02.2019 bis zum 28.02.2019 die Schlüsselfragen konsentiert. Die folgenden Mandatsträger und Autoren haben auf die Umfrage schriftlich reagiert und den ausgearbeiteten Schlüsselfragen zugestimmt (alle weiteren Beteiligten haben keinen Widerspruch eingelegt und waren mit den Schlüsselfragen einverstanden):

### Mandatsträger

- PD Dr. med. Jörg Stattaus (DRG)
- Dr. med. Birgit Leibbrand (ASORS)
- Prof. Dr. Ralph Naumann (DGIM, DGHO)

### Autoren

- Dr. med. Paul Bröckelmann
- Dr. Horst Müller
- PD Dr. med. Boris Böll
- Prof. Dr. Bettina Toth

## 4.1. Schlüsselfragen

In den folgenden Darstellungen sind Veränderungen zu der Erstfassung der Leitlinie (Version 1.0) mit einem Asterisk (\*) und Veränderungen zur Zweitfassung (Version 2.0) mit einem doppelten Asterisk (\*\*) markiert, um besonders auf neue oder geänderte Schlüsselfragen hinzuweisen:

### 4.1.1. Diagnostik und Stadieneinteilung (Kapitel 3)

AG 1	Fragestellung	SR	LA	EK
	Stellenwert der Knochenmarkbiopsie *	X		
	PET/CT beim Staging/Initialdiagnostik (RCTs bzw. Testgütekriterien) *	X		
	Typische Symptome			X
	Anforderungen an die pathologische Diagnostik (Referenzpathologie notwendig?)			X
	Anforderungen an die Diagnostik			X
	Psycho-onkologische Diagnostik		X	
	Bildgebung in der Radioonkologie **		X	

Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche

### 4.1.2. Therapie des frühen Stadiums (Kapitel 5)

AG 2	Fragestellung	SR	LA	EK
	Therapie im frühen Stadium (RCTs) *	X		
	Interim-PET/CT (Cochrane Reviews, RCTs) *	X		
	Strahlentherapie Feld (involved site) Expertenkonsens und Guidelines, da keine RCTs vorhanden) *			X
	Neues Unterkapitel: Technik der Strahlentherapie * Protonentherapie, IMRT, konventionelle 3D Therapie*	X		
	Alleinige Strahlentherapie			X
	Ergänzende Strahlentherapie oder keine zusätzliche Strahlentherapie?	X		
	Stellenwert der Interim-PET/CT als prognostischer Marker**			
	Stellenwert der Protonentherapie **			X

Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche

### 4.1.3. Therapie des intermediären Stadiums (Kapitel 6)

AG 3	Fragestellung	SR	LA	EK
	Therapie im intermediären Stadium (RCTs) *	X		
	Interim-PET/CT (Cochrane Reviews, RCTs) *	X		
	Strahlentherapie Feld (involved site) Expertenkonsens und Guidelines, da keine RCTs vorhanden) *		X	X
	Neues Unterkapitel: Technik der Strahlentherapie * Protonentherapie, IMRT, konventionelle 3D Therapie* (Verweis auf Kapitel 5)			
	Ergänzende Strahlentherapie oder keine zusätzliche Strahlentherapie?	X		
	Stellenwert der Interim-PET/CT als prognostischer Marker**			
	Stellenwert der Protonentherapie ** (Verweis auf Kapitel 5)			X

Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche

### 4.1.4. Therapie des fortgeschrittenen Stadiums (Kapitel 7)

AG 4	Fragestellung	SR	LA	EK
	Therapie im fortgeschrittenen Stadium *	X		
	Interim-PET/CT *	X		
	PET/CT am Therapieende *	X		
	Ergänzende Strahlentherapie oder keine zusätzliche Strahlentherapie?	X		
	Neue Substanzen in der Erstlinientherapie **	X		
	Stellenwert der Interim-PET/CTs zur Therapieadaptation, insbesondere bei PET/CT-positiven Patienten**	X		
	Prognostischer und prädiktiver Wert der PET/CT-Untersuchung nach Abschluss der Erstlinientherapie **			

Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche

#### 4.1.5. Therapie von Subgruppen (Kapitel 8)

AG 5	Fragestellung	SR	LA	EK
	Therapieempfehlungen bei bestimmten Patientengruppen (ältere Patienten, Komorbiditäten, Geschlecht, NLPHL)			X
	Therapie schwangerer Patientinnen **			X

Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche

#### 4.1.6. Rezidivtherapie (Kapitel 9)

AG 6	Fragestellung	SR	LA	EK
	PET/CT Rezidivdiagnose *, Differenzierung in Früh- und Spätrezidiv **	X		
	PET/CT Verlaufsuntersuchung *	X		
	PET/CT vor Transplantation *	X		
	PET/CT nach Transplantation *	X		
	Therapie des Rezidivs (neue Substanzen) *, Differenzierung des 2. und 3. Rezidivs**	X		
	Welcher Patient im Rezidiv soll transplantiert werden? Welche Alternativtherapie soll angewendet werden?	X		
	Welches Konditionierungsschema soll bei einer autologen Transplantation eingesetzt werden?	X		
	Erhaltungstherapie nach Transplantation bei Hochrisikopatienten?	X		
	Stellenwert der allogenen Transplantation im Rezidiv	X		
	Palliativmedizin (Verweis auf Palliativ-Leitlinie)**		X	

Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche

#### 4.1.7. Verhalten vor, während und nach der Erkrankung und Fertilitätsprotektion (Kapitel 10)

AG 7	Fragestellung	SR	LA	EK
	Stellenwert von Sport*	X		
	Antiemese (Verweis auf Leitlinie Supportivtherapie) *			
	Stellenwert der GnRH-Analoga*	X		

AG 7	Fragestellung	SR	LA	EK
	Ist eine bestimmte Ernährung zu empfehlen (z.B. Vitaminzusätze)?		X	
	Wie ist der Stellenwert alternativer Heilmethoden zu beurteilen?			X
	Supportivtherapie? <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiose / Infektionsprophylaxe</li> <li>• Wachstumsfaktoren</li> <li>• Antiemese</li> <li>• Blutprodukte</li> <li>• Schmerztherapie</li> <li>• Polyneuropathie</li> <li>• Mukositis</li> </ul>	X	X	
	Welche Verhütungsmaßnahme sollte während der Therapie erfolgen? Wie lange im Anschluss an die Therapie?		X	
	Welche fertilitätserhaltenden Maßnahmen sollen bei welcher Therapie angewendet werden?	X		
	Welche psycho-onkologischen Interventionen sollten empfohlen werden?		X	
	Arzt-Pflege-Patienten-Kommunikation?		X	
	Verhaltensempfehlungen für den Patienten?			X
	Rehabilitation **			X
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche				

#### 4.1.8. Nachsorge (Kapitel 11)

AG 8	Fragestellung	SR	LA	EK
	Sekundärneoplasien beim HL	X		
	Langzeittoxizitäten und abgeleitete Früherkennung			X
	Wie häufig soll eine Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung stattfinden? Wie soll diese Nachsorge stattfinden (klinisch/bildgebend)?	X		X
	Wie häufig und ab wann soll eine Früherkennung für Sekundärneoplasien stattfinden? Wie und durch wen soll diese Früherkennung stattfinden (klinisch/bildgebend)?	X		X

AG 8	Fragestellung	SR	LA	EK
	Wie häufig und ab wann soll eine Früherkennung für Organtoxizitäten stattfinden? Wie und durch wen soll diese Früherkennung stattfinden (klinisch/bildgebend)?	X		X
	Welche Maßnahmen können Fatigue reduzieren? **	X		X
	Stellenwert der PET/CT-Untersuchung in der Nachsorge**			
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche				

## 5. Methodisches Vorgehen

### 5.1. Leitlinienadaptation

Die Bewertung der identifizierten Leitlinien erfolgte nach einem formalisierten Verfahren zunächst durch die methodisch ausgewiesenen Mitarbeiter der Klinik I für Innere Medizin (Arbeitsgruppe Evidence-based Oncology).

#### 5.1.1. Recherche

Im Januar 2016 wurde die originäre Suche für die Erstfassung der Leitlinie aktualisiert und in der Datenbank des Guideline International Networks ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)) für den Zeitraum 2011 bis 2016 nach relevanten Leitlinien gesucht. Diese Suche wurde im September 2016 sowie im Juni 2019 erneut aktualisiert.

#### 5.1.2. Auswahl der Leitlinien

Die Einschlusskriterien für die detaillierte Betrachtung einer Leitlinie waren, dass sie evidenzbasierte Empfehlungen für erwachsene Patienten mit einem Hodgkin Lymphom geben sollten.

#### 5.1.3. Leitlinienbewertung

In der jetzigen Suche wurden 11 potentiell relevante Leitlinien und Quellen aggregierter Evidenz über die Datenbank des Guideline International Networks und MEDLINE mit dem Suchwort „hodgkin“ identifiziert und die Volltexte von zweimethodisch tätigen Mitarbeitern bewertet:

(Baetz, Dubebout et al. 2016); (Constine, Yahalom et al. 2018); (Depaus, Delcourt et al. 2019); (Dhakal, Advani et al. 2016); (Gauthier, Chantepie et al. 2017); (Grimm, Fayter et al. 2019); (Herst, Crump et al. 2017); (Kanate, Kumar et al. 2019); (Ng and van Leeuwen 2016); (Roberts, Younes et al. 2016); (Winkfield, Advani et al. 2016)

#### 5.1.4. Leitliniensynopsen / Extraktionen

Bei der Beurteilung wurde festgestellt, dass bei den Leitlinien (Constine, Yahalom et al. 2018); (Depaus, Delcourt et al. 2019); (Dhakal, Advani et al. 2016); (Kanate, Kumar et al. 2019); (Ng and van Leeuwen 2016); (Roberts, Younes et al. 2016) und (Winkfield, Advani et al. 2016) keine systematische Recherche durchgeführt bzw. Empfehlungen konsensbasiert gegeben wurden. (Gauthier, Chantepie et al. 2017) und (Herst, Crump et al. 2017) beschreiben zwar eine systematische Suche, für ersteren war jedoch kein ausführlicher Methodenreport verfügbar, so dass die methodische Qualität und Evidenzbasierung der Leitlinie nicht zu überprüfen war. Für zweiteren wurde bis 2015 gesucht. Für diese Leitlinie ist dies nicht aktuell genug, da bereits die letzte Aktualisierung neuere Recherchen enthält. Das systematische Review (Baetz, Dubebout et al. 2016) enthält sowohl randomisierte als auch nicht-randomisierte Studien zur PET beim Hodgkin Lymphom. Die randomisierten Studien sind bereits in einem anderen Review (Sickinger 2016) abgedeckt und wurden für diese Leitlinie aktualisiert. Der HTA-Bericht (Grimm, Fayter et al. 2019) bezieht sich auf eine einarmige Studie (Keynote-087), die bereits im Nutzendossier des IQWiG und in der Nutzenbewertung des G-BA behandelt wird (G-BA 2017). Das Dokument des G-BA beschreibt den deutschen Kontext besser, da die historische Vergleichskohorte des G-BA aus der Datenbank der

GHSG resultiert, wohingegen Grimm (2019) eine Publikation mit Patientendaten aus den USA zurate zog.

### 5.1.5. Nutzendossiers

Auf der Website des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) wurde nach Berichten zum Hodgkin Lymphom recherchiert. Seit der letzten Aktualisierung der Leitlinie wurden 5 Berichte (davon ein Addendum) als relevant für die vorliegende Leitlinie erachtet, allerdings beziehen sich die Berichte auf Fragestellungen, zu denen bis dato wenig oder keine randomisiert kontrollierten Studien durchgeführt wurden. Die Berichte wurden den Autoren der jeweiligen Kapitel zur Verfügung gestellt.

- A17-21: Nivolumab (klassisches Hodgkin-Lymphom) - Addendum zum Auftrag A16-76 (16.06.2017)
- Nivolumab (Hodgkin Lymphom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (03.04.2017)
- Brentuximab Vedotin (Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (19.01.2017)
- Brentuximab Vedotin (fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (17.06.2019)
- Pembrolizumab (klassisches Hodgkin-Lymphom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (01.09.2017)

## 5.2. Systematische Recherchen

Die systematische Literatursuche basiert auf dem Prinzip der besten verfügbaren Evidenz. Die methodischen und inhaltlichen Ein- und Ausschlusskriterien wurden prospektiv definiert und von einer in der medizinischen Terminologie erfahrenen Bibliothekarin in sensitiven und hochkomplexen Suchstrategien für die jeweilig zu durchsuchenden Datenbanken MEDLINE, Embase und CENTRAL (Register klinischer Studien der Cochrane Library) umgesetzt. Für alle Suchstrategien wurde neben dem Datum der Suche auch die Anzahl der erzielten Treffer dokumentiert.

Bei der de novo Recherche wurde je nach klinischer Fragestellung nach Volltextpublikationen randomisierter kontrollierter Studien (RCTs), kontrollierter Studien, Kohorten (Nachsorge) und Testgütestudien (PET/CT) gesucht. Dazu wurden die bereits für die Erstversion erstellten Suchstrategien kritisch durch die Bibliothekarin geprüft und gegebenenfalls adaptiert oder um neue Begriffe ergänzt. Der Suchzeitraum deckt die Zeit von 2016 bis März 2019 ab.

### 5.2.1. Aktualisierte Recherche

Alle Referenzen dieser umfassenden Suchen, die durch die Suchstrategien identifiziert wurden, wurden in einem Literaturverwaltungsprogramm erfasst. Sie wurden durch zwei Methodiker unabhängig voneinander auf die potentielle Relevanz für die Leitlinie ausgewählt und bei Diskordanz von einem weiteren Mitarbeiter überprüft. Unstimmigkeiten in der Vorauswahl der Referenzen wurden gelöst und die so ermittelten Publikationen in einer Literaturlatenbank als PDF-Volltexte abgelegt. In einem Arbeitsgruppentreffen wurden alle identifizierten Studien vorgestellt, anschließend die Studien, welche als Volltext publiziert wurden und zur Beantwortung einer der Schlüsselfragen beitragen, in Evidenztabelle extrahiert, nach dem GRADE-Schema bewertet und den Autoren zur Verfügung gestellt.

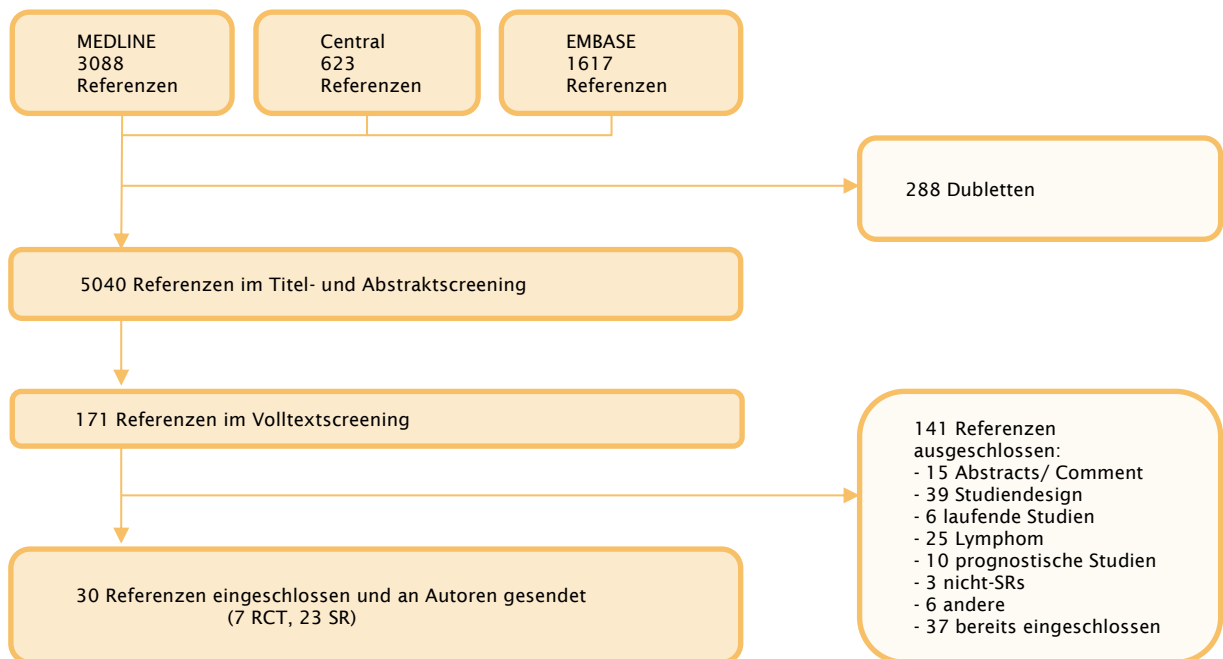


### 5.2.1.1. Erstlinientherapie

Für therapeutische Fragestellungen aller Kapitel der Erstlinientherapie, die mittels randomisierter Studien oder systematischer Übersichtsarbeiten beantwortet werden sollten, wurde nur mittels eines Krankheitsfilters (Hodgkin Lymphom) und eines Studienfilters gesucht. Es wurde nicht nach spezifischen Interventionen gesucht.

Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Cochrane Library inklusive CENTRAL, die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und Embase, und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Die Suche in CENTRAL und MEDLINE vom 11.04.2016 bis 14.03.2019 ergab je 623 und 3088 Treffer. Die Suche in Embase vom 11.04.2016 bis 03.04.2019 ergab insgesamt 1617 Treffer. Nach dem Screening auf Relevanz für die Leitlinie (siehe 5.2.1.) unter Berücksichtigung des Einschlusskriteriums „randomisiert“, konnten 30 Studien oder relevante Updates zu bereits zitierten Studien identifiziert werden. Diese wurden den Autoren für die verschiedenen Kapitel zur Verfügung gestellt. Hierbei ging es insbesondere um die Beantwortung der Schlüsselfragen zur Erstlinientherapie des frühen, intermediären und fortgeschrittenen Stadiums, Strahlentherapie-Fragestellungen und PET/CT-Fragestellungen. Zum Kapitel „Therapie des frühen Stadiums“ wurde die Meta-Analyse des systematischen Reviews von Sickinger (2016) zur PET-basierten Behandlungsanpassung aktualisiert.

**Abbildung 1: PRISMA Flow Chart Therapiekapitel, RCT, Metaanalyse und systematische Reviews, 04.11.2016-14.03.2019/03.04.2019**



## Cochrane CENTRAL (11.04.2016 bis 14.03.2019)

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Lymphoma] this term only
2	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees
3	Germinoblastom* or Reticulolymphosarcom*
4	(hogkin* or hodkin* or hodgin*):ti,ab,kw
5	Hodgkin*:ti,ab,kw
6	(malignan* near/2 (lymphogranulom* or granulom*))
7	(reed sternberg near/2 diseas*)
8	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7)
9	#8 with Publication Year from 2012 to 2016, with Cochrane Library publication date Between Apr 2016 and Mar 2019, in Trials
10	#8 with Cochrane Library publication date Between Apr 2016 and Mar 2019, in Cochrane Reviews
11	#9 or #10
<b>key:</b>	*, ?: truncation, near/#: adjacent within # number of words

## MEDLINE (OVID) (06.04.2016 bis 14.03.2019)

#	Searches
1	*LYMPHOMA/
2	exp HODGKIN DISEASE/
3	Germinoblastom*.tw,kf,ot.
4	Reticulolymphosarcom*.tw,kf,ot.
5	Hodgkin*.tw,kf,ot.
6	((malignan* adj2 granulom*) or (malignan* adj2 lymphogranulom*)).tw,kf,ot.
7	(reed sternberg adj2 diseas*).tw,kf,ot.
8	or/1-7
9	meta analysis.mp.
10	meta analysis.pt.
11	review.pt.
12	search*.tw.
13	or/9-12
14	randomized controlled trial.pt.

#	Searches
15	controlled clinical trial.pt.
16	randomi?ed.ab.
17	placebo.ab.
18	drug therapy.fs.
19	randomly.ab.
20	trial.ab.
21	groups.ab.
22	or/14-21
23	exp ANIMALS/ not HUMANS/
24	22 not 23
25	8 and (13 or 24)
26	limit 25 to ed=20160406-20190314
<b>key:</b>	<p>* /: focus # MeSH subject heading, exp # /: explode # MeSH subject heading, tw: text word, kf: keyword heading word, ot: original title, ti: title, pt: publication type, ab: abstract, fs: floating subheading; mp: multiple purpose, *: truncation, ?: wildcard, adj#: adjacent within # number of words</p> <p>searchline #9-#13 Review Medline search filter - best balance of sensitivity and specificity <a href="https://hiru.mcmaster.ca/hiru/hiru_hedges_medline_strategies.aspx">https://hiru.mcmaster.ca/hiru/hiru_hedges_medline_strategies.aspx</a></p> <p>searchline #14-#24: Cochrane RCT-Filter sensitivity-maximizing version</p>

**Embase (11.04.2016 bis 03.2019)**

#	Searches
1	*B CELL LYMPHOMA/
2	exp HODGKIN DISEASE/
3	germinoblastom*.tw.
4	reticulolymphosarcom*.tw.
5	hodgkin*.tw,kw.
6	(malignan* adj2 (lymphogranulom* or granulom*)).tw,kw.
7	(reed sternberg adj2 diseas*).tw,kw.
8	or/1-7
9	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/
10	CONTROLLED CLINICAL STUDY/
11	random*.ti,ab.
12	RANDOMIZATION/

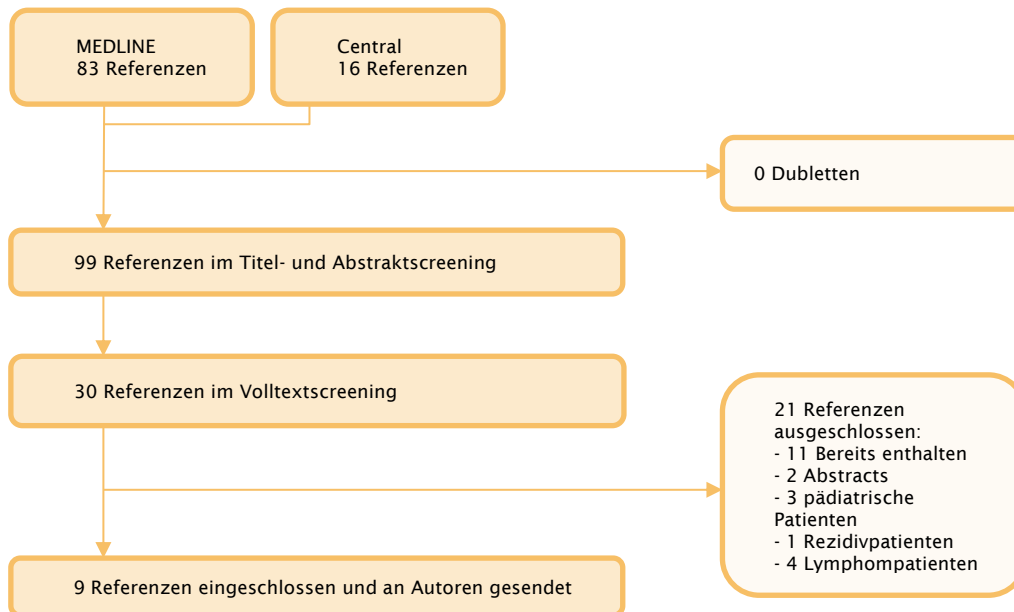
#	Searches
13	INTERMETHOD COMPARISON/
14	placebo.ti,ab.
15	(compare or compared or comparison).ti.
16	(open adj label).ti,ab.
17	((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab.
18	DOUBLE BLIND PROCEDURE/
19	parallel group\$1.ti,ab.
20	(crossover or cross over).ti,ab.
21	((assign\$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group\$1 or intervention\$1 or patient\$1 or subject\$1 or participant\$1)).ti,ab.
22	(controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab.
23	(volunteer or volunteers).ti,ab.
24	trial.ti.
25	or/9-24
26	(ANIMAL/ or NONHUMAN/) not HUMAN/
27	25 not 26
28	8 and 27
29	meta-analys*.mp.
30	search*.tw.
31	review.pt.
32	or/29-31
33	8 and 32
34	8 and (27 or 32)
35	limit 34 to yr="2016 -Current"
<b>key:</b>	* # /: focus # Emtree-terms, tw: text word, kw: keyword, ti: title, ab: abstract, mp: multiple purpose, pt: publication type \$, *: truncation, adj#: adjacent within # number of words searchline #9-#32: Embase RCT-Filter adapted from the Cochrane Embase Project filter ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/central/central-creation">www.cochranelibrary.com/central/central-creation</a> )

### 5.2.1.2. Strahlentherapie - Protonentherapie

Für das Unterkapitel „Strahlentherapie“ in den Kapiteln „Therapie frühes Stadium“ und „Therapie intermediäres Stadium“ wurde am 14.05.2019 eine Update-Suche durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 16 Treffer in CENTRAL und 83 Treffer in MEDLINE. Es wurden 14 Studien oder relevante Updates zu bereits zitierten Studien

identifiziert, die den Autoren für die verschiedenen Kapitel zur Verfügung gestellt wurden.

**Abbildung 2: PRISMA Flow Chart Protonentherapie, 04.11.2016-14.05.2019**



#### Cochrane CENTRAL (14.05.2019)

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Lymphoma] this term only
2	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees
3	Germinoblastom*
4	Reticulolymphosarcom*
5	Hodgkin*
6	(malignan* near/2 (lymphogranulom* or granulom*))
7	(reed sternberg near/2 diseas*)
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
9	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees
10	MeSH descriptor: [Protons] explode all trees
11	(beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radiotherap* or radio-therap* or chemoradiation* or chemoradiotherap*)
12	#10 and #11
13	MeSH descriptor: [Protons] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE]
14	MeSH descriptor: [Protons] explode all trees

#	Searches
15	(proton* near/3 (beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radiotherap* or radiotherap* or chemoradiation* or chemoradiotherap*))
16	(proton therap* or protontherap*)
17	((particle* or hadron*) and (beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radiotherap* or chemoradiation* or chemoradiotherap* or therap*)):ti
18	((particle* or hadron*) near/3 (beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radiotherap* or chemoradiation* or chemoradiotherap* or therap*)):ab
19	(particletherap* or particle therap* or hadron therap* or hadrontherap*)
20	((proton* near/3 therap*) or (proton* near/3 treatment*))
21	(proton near/3 RT)
22	((PBT or PBRT or PRT)):ti,ab,kw
23	#9 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22
24	#8 and #23
<b>key:</b>	*: truncation, near/#: adjacent within # number of words, ti: title, ab: abstract, kw: keyword

#### MEDLINE (OVID) (14.05.2019)

#	Searches
1	*LYMPHOMA/
2	exp HODGKIN DISEASE/
3	Germinoblastom*.tw,kf,ot.
4	Reticulolymphosarcom*.tw,kf,ot.
5	Hodgkin*.tw,kf,ot.
6	((malignan* adj2 granulom*) or (malignan* adj2 lymphogranulom*)).tw,kf,ot.
7	(reed sternberg adj2 diseas*).tw,kf,ot.
8	or/1-7
9	PROTON THERAPY/
10	Protons/ and (beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radiotherap* or radiotherap* or chemoradiation* or chemoradiotherap*).tw,kf.
11	PROTONS/ae, tu
12	(proton* adj3 (beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radiotherap* or radiotherap* or chemoradiation* or chemoradiotherap*)).tw,kf.
13	PROTONS/ and (beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radiotherap* or radiotherap* or chemoradiation* or chemoradiotherap*).ti,ab,kf.
14	(proton therap* or protontherap*).tw,kf.

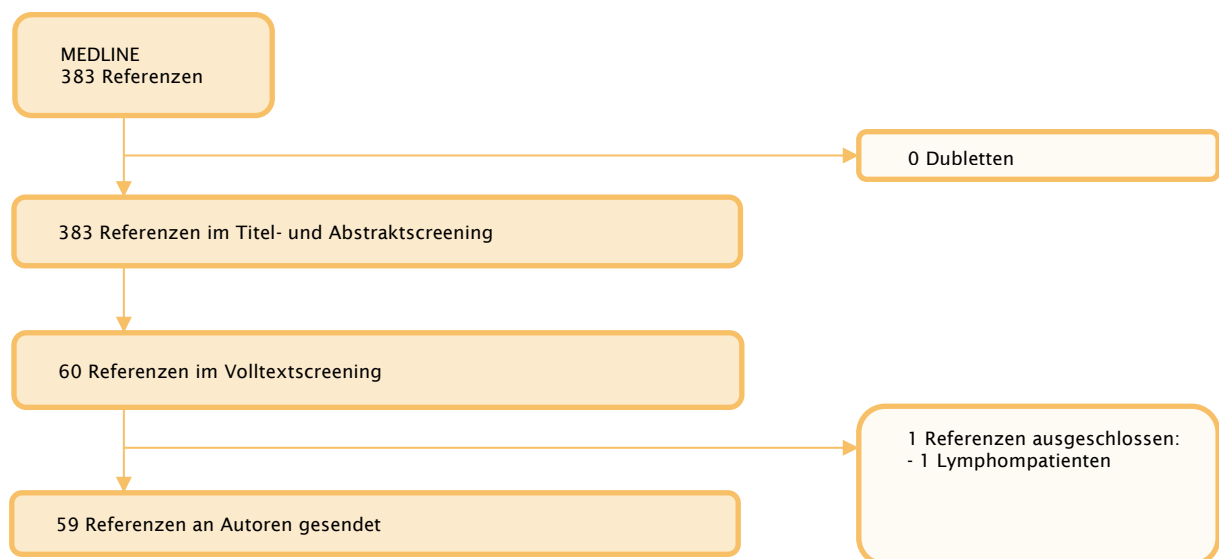
#	Searches
15	((particle* or hadron*) and (beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radiotherap* or chemoradiation* or chemoradiotherap* or therap*)).ti.
16	((particle* or hadron*) adj3 (beam* or minibeam* or radiation* or irradiation* or radiotherap* or chemoradiation* or chemoradiotherap* or therap*)).ab.
17	(particletherap* or particle therap* or hadrontherap* or hadron therap*).tw,kf.
18	((proton* adj3 therap*) or (proton* adj3 treatment*)).tw.
19	(Proton adj3 RT).tw.
20	(PBT or PBRT or PRT).ti,ab.
21	or/9-20
22	8 and 21
23	exp ANIMALS/ not HUMANS/
24	22 not 23
<b>key:</b>	exp # /: explode # MeSH subject heading, * /: focus # MeSH subject heading, tw: text word, kf: keyword heading word, ot: original title, ti: title, ab: abstract, *: truncation, ?: wildcard, adj#: adjacent within # number of words

### 5.2.1.3. Rezidivtherapie

Für dieses Kapitel wurde auf eine spezifische Interventionsuche verzichtet. Für die Recherche wurde der Krankheitsfilter mit dem Studienfilter für klinische, nicht-randomisierte Studien kombiniert.

Die Suche vom 17.04.2016 bis 03.07.2019 ergab insgesamt 383 Treffer in MEDLINE. Es konnten 59 Studien identifiziert werden, die den Autoren zur Verfügung gestellt wurden.

**Abbildung 3: PRISMA Flow Chart Rezidiv, clinical trials CCT, 17.04.2016-03.07.2019**



**MEDLINE (OVID) (17.04.2016 bis 03.07.2019) Kohortenstudien ohne Interventionsfilter**

#	Searches
1	*LYMPHOMA/
2	exp HODGKIN DISEASE/
3	Germinoblastom\$.tw,kf,ot.
4	Reticulolymphosarcom\$.tw,kf,ot.
5	Hodgkin\$.tw,kf,ot.
6	(malignan\$ adj2 (lymphogranulom\$ or granulom\$)).tw,kf,ot.
7	or/1-6
8	exp RECURRENCE/
9	recurrence*.tw,kf,ot.
10	relapse*.tw,kf,ot.
11	recrudescence*.tw,kf,ot.
12	(second-lin* or secondlin*).tw,kf,ot.
13	(third-lin* or thirdlin*).tw,kf,ot.
14	(pre-treated* or pretreated*).tw,kf,ot.
15	rezidiv*.tw,kf,ot.
16	refractor*.tw,kf,ot.
17	(pregredient* or progredient*).tw,kf,ot.
18	or/8-17
19	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or controlled clinical trial or "multicenter study").pt. or DOUBLE-BLIND METHOD/ or ((controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl*) and (blind* or mask*))).ti,ab,kw.
20	7 and 18 and 19
21	limit 20 to ed=20160412-20190703
<b>key:</b>	exp # /: explode # MeSH subject heading, * /: focus # MeSH subject heading, tw: text word, kf: keyword heading word, ot: original title, pt: publication type, ti: title, ab: abstract, kw: keyword heading assigned by authors, * or \$: truncation, adj#: adjacent within # number of words

Außerdem wurde eine Zusatzsuche zu Pembrolizumab erstellt. Diese ergab 128 Treffer in MEDLINE, 31 Treffer in CENTRAL und 148 Treffer in EMBASE. Insgesamt wurden 10 relevante Referenzen identifiziert, alle Studien wurden jedoch bereits durch vorherige Suchen identifiziert.



#### 5.2.1.4. **Fragestellungen zum Kapitel Verhalten während/nach Therapie Stellenwert der GnRH-Analoga zum Fertilitätserhalt bei Krebserkrankungen**

Den Autoren wurde das aktuelle systematische Cochrane Review zu GnRH-Analoga zum Fertilitätserhalt bei Krebserkrankungen (Chen, Xiao et al. 2019) zur Verfügung gestellt, das in der RCT- und SR-Suche identifiziert wurde.

#### **Stellenwert von Sport als supportive Maßnahme bei Patienten mit einer hämatologisch malignen Erkrankung**

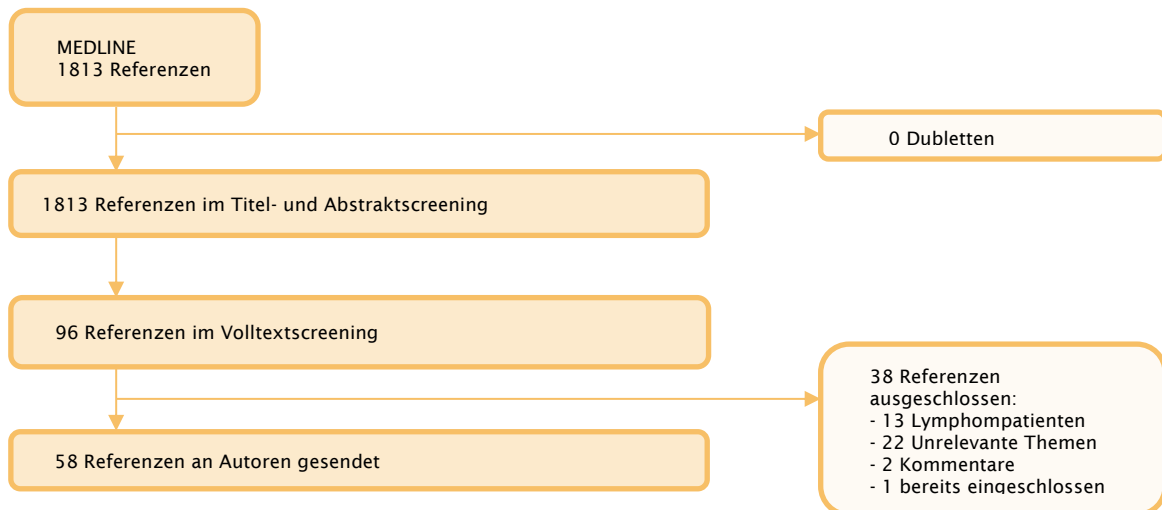
Den Autoren wurde das aktuelle systematische Cochrane Review zu physischer Aktivität bei hämatologischen Erkrankungen (Knips, Bergenthal et al. 2019) zur Verfügung gestellt.

#### 5.2.1.5. **Fragestellungen zur Nachsorge**

Für die Fragestellungen zur Detektion oder Vermeidung von Sekundärneoplasien und Langzeittoxizitäten wurde explizit nach Kohortenstudien und epidemiologischen Studien gesucht. Systematische Übersichtsarbeiten und randomisiert kontrollierte Studien konnten bereits über die oben erwähnten Studienfilter identifiziert werden, da stets auf einen Interventionsfilter verzichtet wurde. Aus dieser RCT- und SR-Recherche wurden den Autoren 8 Studien bzw. Updates von bereits eingeschlossenen Studien sowie 3 systematische Reviews zur Verfügung gestellt.

Die Suche zu Kohortenstudien in MEDLINE vom 02.11.2016 bis 27.06.2019 ergab insgesamt 1813 Treffer. Es konnten 58 Studien identifiziert und den Autoren zur Verfügung gestellt werden.

**Abbildung 4: PRISMA Flow Chart Nachsorge – Kohortenstudien 2.11.2016 – 27.06.2019**



## MEDLINE (OVID) (02.11.2016 bis 27.06.2019)

#	Searches
1	*LYMPHOMA/
2	exp HODGKIN DISEASE/
3	Germinoblastom\$.tw,kf,ot.
4	Reticulolymphosarcom\$.tw,kf,ot.
5	Hodgkin\$.tw,kf,ot.
6	(malignan\$ adj2 (lymphogranulom\$ or granulom\$)).tw,kf,ot.
7	or/1-6
8	exp COHORT STUDIES/
9	cohort\$.tw.
10	controlled clinical trial.pt.
11	EPIDEMIOLOGIC METHODS/
12	limit 11 to yr=1966-1989
13	exp CASE-CONTROL STUDIES/
14	(case\$ and control\$).tw.
15	8 or 9 or 10 or 12 or 13 or 14
16	7 and 15
17	EPIDEMIOLOGIC STUDIES/
18	exp CASE CONTROL STUDIES/
19	exp COHORT STUDIES/
20	Case control.tw.
21	(cohort adj (study or studies)).tw.
22	Cohort analy\$.tw.
23	(Follow up adj (study or studies)).tw.
24	(observational adj (study or studies)).tw.
25	Longitudinal.tw.
26	Retrospective.tw.
27	Cross sectional.tw.
28	CROSS-SECTIONAL STUDIES/
29	or/17-28
30	7 and 29
31	16 or 30

#	Searches
32	limit 31 to ed=20120101-20160417
33	limit 31 to ed=20160417-20161102
34	limit 31 to ed=20161102-20190627

### 5.3. Schema der Evidenzklassifikation

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach einem formalisierten Verfahren durch die Methodiker der Klinik 1 für Innere Medizin (Evidence-based Oncology) entsprechend den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die in den systematischen Suchrecherchen identifizierte Literatur wurde von methodisch tätigen Wissenschaftlern (Tina Jakob, Marius Goldkuhle, Lara Mossakowski, Lisa Umlauff, Nina Kreuzberger, Angela Aldin, Burcu Besiroglu) in Evidenztabelle extrahiert. Dabei wurden Unstimmigkeiten unter Hinzuziehung eines weiteren Experten (PD Dr. Nicole Skoetz) geklärt.

Neben dem Studiendesign wurden auch die Qualität der Studiendurchführung, Auswertung und Berichterstattung beurteilt, analog zu den Publikationsrichtlinien PRISMA, REMARK und CONSORT. Die Resultate der Bewertung sind zusammen mit den Ergebnissen der Studien in Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt und bieten als Diskussionsgrundlage zur internen Validität der Studienergebnisse im Hinblick auf die zu beantwortende Frage.

Die systematische Beurteilung des Vertrauens in die Evidenz wurde unter Verwendung des international anerkannten GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) vorgenommen.

#### 5.3.1. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-Schema (Guyatt, Oxman et al. 2008), um die jeweils gesamte Evidenz, die einer spezifischen Empfehlung zugrunde liegt, standardisiert und formalisiert zu bewerten.

Hierbei handelt es sich um ein System mit speziell entwickelter, online verfügbarer Software, mittels dessen die Qualität der Evidenz formalisiert bewertet und die Güte der aus der Evidenz abgeleiteten Empfehlungen eingeschätzt und übersichtlich dargestellt werden kann (<https://grade.pro.org/>). In dieser Leitlinie erfolgte die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz durch GRADE (siehe unten), nicht jedoch die formalisierte Ableitung der Empfehlungen. GRADE kann sowohl für diagnostische als auch therapeutische Empfehlungen angewendet werden.

Im Rahmen der Ersterstellung der Leitlinie wurden dazu zunächst die Endpunkte für die jeweilige Fragestellung priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen die als wichtig und patienten-relevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils das Vertrauen in die zugrundeliegende Evidenz mittels des GRADE-Systems ermittelt wurde. Für therapeutische Fragestellungen sind diese Endpunkte insbesondere das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Lebensqualität, und akute oder Langzeitnebenwirkungen und die behandlungsbedingte Mortalität. Die priorisierten Endpunkte wurden für diese Leitlinienaktualisierung übernommen.

Zur Abwertung des Vertrauensgrades führen folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika (Balslem, Helfand et al. 2011):

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign (Balslem, Helfand et al. 2011)
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers (Guyatt, Oxman et al. 2011)
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien (Guyatt, Oxman et al. 2011)
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall (Guyatt, Oxman et al. 2011)
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist (Guyatt, Oxman et al. 2011)
- Ein Hinweis auf Publikationsbias (Guyatt, Oxman et al. 2011)

Folgende Charakteristika führen zur Aufwertung der Qualität eines zugrundeliegenden Evidenzkörpers (Guyatt, Oxman et al. 2011):

- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung
- Ein sehr ausgeprägter Effekt
- Residuelles Confounding

Bedeutung der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group ([www.grade.pro.org](http://www.grade.pro.org)):

**Tabelle 3: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE**

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
<b>Hohe Qualität</b>	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
<b>Moderate Qualität</b>	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
<b>Geringe Qualität</b>	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
<b>Sehr geringe Qualität</b>	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Die Studien wurden den Experten der Arbeitsgruppen, zusammen mit den formal standardisierten Evidenztabelle als Evidenzgrundlage für die Empfehlungen, zur Verfügung gestellt.

## 5.4. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

### 5.4.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wurde zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung wurden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 4), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Es wurden weiterhin Expertenkonsens-Empfehlungen (in der Leitlinie mit EK gekennzeichnet) generiert, wenn beim Steuergruppentreffen entschieden wurde, eine spezifische Schlüsselfrage nicht über eine systematische Literaturrecherche und -bewertung zu beantworten.

**Tabelle 4: Verwendete Empfehlungsgrade**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Die Empfehlungsgrade berücksichtigen neben der Qualität der Evidenz auch die klinische Relevanz des Ergebnisparameters, das Ausmaß des Effektes und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem. Bei der Empfehlungsgraduierung innerhalb dieser Leitlinie wurde nicht das Evidence-to-Decision Framework von GRADE angewendet, da dieses aufgrund der nur 2-stufigen Graduierung nicht direkt auf die Leitlinien des Onkologischen Leitlinienprogramms übertragbar ist.

Es wurden zudem Statements zu Fragestellungen gebildet, für die entweder keine randomisierten Studien oder nur heterogene Evidenz vorhanden sind. Diese Statements wurden auf Grundlage von Expertenmeinungen oder Studienergebnissen gebildet und entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens als Statement oder als Expertenkonsens verabschiedet.

### 5.4.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe [Abbildung 5](#)), d.h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs). Dies bedeutet das die Sicherheit bezüglich der Ergebnisse in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen soll.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Folgende berücksichtigte Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

Konsistenz der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

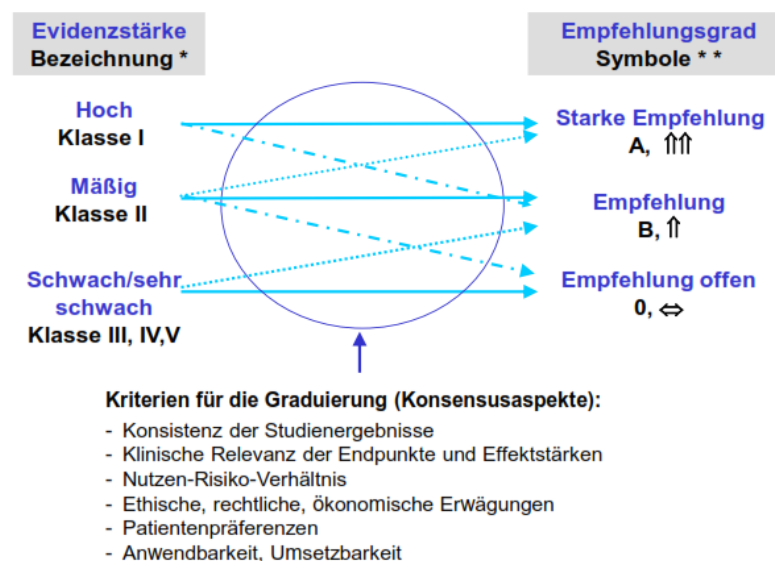
Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

**Abbildung 5: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades**



\*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;  
 \*\*: Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien: Die Empfehlungen wurden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission 1. Auflage 2012).

### 5.4.3. Verzicht auf „kann“-Empfehlungen

Wie auch bereits in der letzten Version dieser Leitlinie (Version 2.0) wurde auch in dieser aktualisierten Leitlinie, wenn klinisch und inhaltlich möglich, auf „kann“-Empfehlungen verzichtet, da diese nicht adäquat in der vierstufigen (jeweils stark oder abgeschwächt für oder gegen eine Massnahme) GRADE-Empfehlungsgraduierung abzubilden sind.

Insgeamt enthält diese aktualisierte Leitlinie 25 „kann“-Empfehlungen (drei in Kapitel 5, acht in Kapitel 8, zwölf in Kapitel 9 und zwei in Kapitel 11).

### 5.4.4. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Im Oktober 2019 wurden die verschiedenen Kapitelentwürfe und Empfehlungen für alle Leitlinienbeteiligten zur Kommentierung und Vorabstimmung zugänglich gemacht.

Alle Empfehlungen wurden im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet. Hierzu fanden zwei formale Online-Konsensuskonferenzen statt; am 07.11.2019 (ganztägig) sowie am 04.02.2020 (halbtägig).

**Tabelle 5: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

#### 5.4.4.1. Steuergruppen-Meeting

Das erste Steuergruppen-Meeting fand am 31.01.2019 online via Telefonkonferenz statt. In dieser Sitzung wurden der Projektlauf präzisiert und die Schlüsselfragen formuliert.

Als Auftakt der Sitzung erfolgte eine Einführung in die Thematik von Frau PD Dr. Nicole Skoetz, Leitlinienkoordinatorin. Danach wurden die Ergebnisse der Anwenderumfrage (Umfragezeitraum zwischen Dezember 2018 und Januar 2019) zur vorherigen Aktualisierung der Leitlinie vorgestellt.

An dieser Umfrage nahmen insgesamt 267 Personen, davon überwiegend Fachärzte der Hämatonkologie und Strahlentherapie, teil.

Themen, die u.a. detaillierter dargestellt werden sollten sowie Verbesserungsvorschläge erhielten, waren folgende:

- Strahlentherapie
- PET/CT Kostenübernahme
- Behandlung älterer Patienten
- Behandlung schwangerer Patientinnen
- Darstellung: Behandlungspfade

Als Leitliniensteuergruppe waren folgende Fachexperten gemeinsam mit den Koordinatoren Herrn Prof. Dr. Andreas Engert und Frau PD Dr. Nicole Skoetz an der konzeptionellen Leitliniengestaltung beteiligt:

- Prof. Dr. Peter Borchmann (entschuldigt, im E-Mail-Verfahren informiert und um Rückmeldung gebeten)
- Prof. Dr. Markus Dietlein (vertreten durch Simone Stockter)
- Prof. Dr. Hans Eich
- Renate Pfeifer
- Prof. Dr. Heinz Schmidberger (entschuldigt, im E-Mail-Verfahren informiert und um Rückmeldung gebeten)
- PD Dr. Bastian van Tresckow

Es wurde beschlossen, dass eine jährliche Aktualisierung mit Prüfung der gesamten Leitlinie auf Aktualität publiziert werden soll. Wichtige Neuerungen in kürzerem Intervall können ggf. in Amendments berücksichtigt werden. Danach folgte die Diskussion zum Aktualisierungsbedarf der Schlüsselfragen je Kapitel (siehe Kapitel 4.1.). Zu den einzelnen Empfehlungen werden im Anschluss an das Meeting Update-Suchen durchgeführt. Konsensbasierte Empfehlungen sollen von den Autoren auf Aktualität geprüft werden. Ein weiteres Thema war die Berücksichtigung von Berufsverbänden zur Mandatsverteilung. Hier wurde gemeinschaftlich beschlossen, dass Berufsverbände zwar kein Mandat erhalten sollen, jedoch zur Anregung der Diskussion teilnehmen können. Außerdem wurde angeregt, wenn möglich, Algorithmen der Behandlungsabläufe in der Leitlinie zu ergänzen, da dies die Anwenderfreundlichkeit erhöhe.

#### 5.4.4.2. **Online-Umfrage zur Konsentierung der Schlüsselfragen**

Die bisherigen sowie die dort ergänzten Schlüsselfragen gingen, zusammen mit dem Protokoll des Steuergruppentreffens, im E-Mail-Verfahren zur Kommentierung an die Mandatsträger. In dieser Umfrage wurden vom 14.02.2019 bis zum 28.02.2019 die Schlüsselfragen konsentiert. Die folgenden Mandatsträger und Autoren haben auf die Umfrage schriftlich reagiert und den ausgearbeiteten Schlüsselfragen zugestimmt (alle weiteren Beteiligten hatten keinen Widerspruch eingelegt und waren mit den Schlüsselfragen einverstanden):

Mandatsträger

- PD Dr. med. Jörg Stattaus (DRG)
- Dr. med. Birgit Leibbrand (ASORS)
- Prof. Dr. Ralph Naumann (DGIM, DGHO)

Autoren



- Dr. med. Paul Bröckelmann
- Dr. Horst Müller
- PD Dr. med. Boris Böll
- Prof. Dr. Bettina Toth

#### 5.4.4.3. **Sonstige Vereinbarungen**

Gemeinsam mit dem Onkologischen Leitlinienprogramm wurde am 03.09.2019 der Vorschlag der Vergabe eines weiteren Mandats an Frau Dr. Pfeifer als Patientenvertreterin an die Steuergruppe kommuniziert. Da bis zur genannten Deadline (20.09.2019) keine Einwände erhoben wurden, wurde dieses zusätzliche Mandat angenommen.

#### 5.4.4.4. **Online-Umfrage zur Kommentierung der Empfehlungen**

Die Vorabstimmung der Empfehlungen erfolgte kapitelweise mittels eines Online-Tools und dem neuen Kapitelentwurf im Anhang der Einladungsemail. Empfehlungen mit Veränderungen im Vergleich zur vorherigen Version wurden einzeln zur Abstimmung freigegeben. Unveränderte Empfehlungen wurden als Blockabstimmung präsentiert, das Kommentarfeld erlaubte jedoch, einen Änderungsvorschlag pro Empfehlung anzugeben. Diese Umfragen wurden an die gesamte Leitliniengruppe gesendet, um das Feedback so breit wie möglich zu halten. Jede Empfehlung mit inhaltlich oder methodisch relevantem Kommentar oder unzureichendem Konsens der Mandatsträger wurde in der Konsensuskonferenz diskutiert, unabhängig vom Amt des Beantwortenden (Mandatsträger/in, Autor/in, weitere/r Beteiligte/r). Am 01.10.2019 wurden die Einladungen zur Umfrage für Kapitel 3, 6 und 10 mit einer Antwortfrist von zwei Wochen (bis zum 14.10.2019) versendet. Am 08.10.2019 wurden die Einladungen zur Umfrage für Kapitel 5, 9 und 11, auch mit einer Antwortfrist von zwei Wochen, versendet. Erinnerungen wurden jeweils eine Woche und einen Tag vor der Antwortfrist an die gesamte Leitliniengruppe gesendet. Kapitel 8 und 7 wurden am 20. und am 24. Oktober versendet. Aufgrund unzureichender Teilnahme wurden Mandatsträger, die keine Rückmeldung gaben, zwischen dem 29. und 31.10.2019 wenn möglich telefonisch, andernfalls via E-Mail, kontaktiert. Alle Umfragen wurden am 31.10.2019 geschlossen. Bei einer Beteiligung von mindestens 75% der Mandatsträger und einer Zustimmung von >95% der teilnehmenden Mandatsträger, ohne methodisch oder inhaltlich relevanten Kommentaren, wurde die jeweilige Empfehlung als konsentiert notiert.

#### 5.4.4.5. 1. Online-Konsensuskonferenz

Die erste Online-Konsensuskonferenz hat am 07. November 2019 zwischen 09:00 und 12:00 Uhr sowie zwischen 13:00 und 16:00 Uhr stattgefunden. Frau Dr. Monika Nothacker und Herr Dr. Markus Follmann übernahmen die Moderation. Am Vormittag waren 21 von 26 Mandaten vertreten (zwei Stimmberechtigte vertraten jeweils 2 Mandate). Am Nachmittag waren 22 von 26 Mandate vertreten (zwei Stimmberechtigte vertraten jeweils zwei Mandate).

Die strukturierte Konsensusfindung erfolgte im Sinne einer Konsensuskonferenz nach dem NIH-Typ:

- Vorstellung der Empfehlungen,
- Gelegenheit zur inhaltlichen Klärung,
- Aufnahme von Änderungsvorschlägen, Abstimmung.
- Falls nach der ersten Abstimmung kein Konsens erzielt wurde, Diskussion und ggf. Änderung sowie erneute Abstimmung.

**Anwesendheit 09:00-12:00 Uhr (37 Teilnehmer insgesamt)**

Moderation: Dr. Monika Nothacker

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger	Anzahl Mandate	Anwesend?
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO) (AG der DKG)	Prof. Dr. Hans-Henning Flechtner	1	Nein
	PD Dr. Jens Ulrich Rüffer		Nein
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO)	<b>Prof. Dr. Jens Huober</b>	1	Ja
	PD Dr. Kerstin Rhiem		Ja
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) (AG der DKG)	<b>Prof. Dr. Andreas Engert</b>	1	Ja
	Prof. Dr. Ralph Naumann		Nein
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS) (AG der DKB)	Dr. Birgit Leibbrand	1	Ja
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PriO) (AG der DKG)	<b>Prof. Dr. med. Oliver Micke</b>	1	Ja
	Dr. Christian Keinki		Nein
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) (AG der DKG)	Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger	1	Nein
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) (AG der DKG)	Dr. med. Jörn Rüssel	1	Nein
	<b>Dr. Julia Meißner</b>		Ja
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG KBT)	<b>Prof. Dr. Christoph Scheid</b>	1	Ja
	Stellvertreter: Prof. Dr. Nicolaus Kröger		Nein

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger	Anzahl Mandate	Anwesend?
Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)	<b>Prof. Dr. Frank-Michael Köhn</b>	1	Ja
	Vertreter: Dr. Christian Leiber		Nein
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich	1	Ja
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Bettina Toth	1	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	<b>Prof. Dr. Peter Borchmann</b>	1	Ja
		1	Ja
	<b>Prof. Dr. Andreas Engert</b>	-	Nein
	Prof. Dr. Ralph Naumann	1	Ja
	<b>Vertreterin: PD. Dr. Nicole Skoetz</b>		
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	<b>Prof. Dr. Ralph Naumann</b>	1	Nein
Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	<b>Dr. Thomas Nebe</b>	1	Ja
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS e.V.)	<b>Dr. Eva Hoster</b>	1	Ja
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Markus Essler	1	Nein
	Stellvertreter: <b>PD Dr. Matthias Miederer</b>		Ja
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)  (gemeinsam mit Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.)	Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald	1	Nein
	Prof. Dr. med. Peter Möller		Nein
	Prof. Sylvia Hartmann		Nein
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich	1	Nein
	<b>Vertreter: PD Dr. Jan Kriz</b>		Ja
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)	PD Dr. Andreas Schüring	1	Nein
	Stellvertreter: <b>Prof. Dr. Frank-Michael Köhn</b>		Ja
	Prof. Dr. med. Christian Görg	1	Nein

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger	Anzahl Mandate	Anwesend?
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	<b>Stellvertreterin: Dr. med. Corinna Trenker</b>		Ja
Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH)	<b>Dr. Ulrike Holtkamp</b>	1	Ja
	Jan Lüneberg		Ja
	Rainer Göbel		Nein
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	<b>PD Dr. Jörg Stattaus</b>	1	Ja
	Stellvertreter: PD Dr. Axel Wetter		Nein
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK) (AG der DKG)	Kerstin Paradies	1	Nein
Patientenvertretung	Renate Pfeifer	1	Ja

\*Bei mehreren anwesenden Mandatsträgern je Fachgesellschaft hat immer der hervorgehobene Mandatsträger abgestimmt.

Nicht-stimmberechtigte Teilnehmer: 14

- Angela Aldin
- PD Dr. Bastian von Tresckow
- PD Dr. med. Boris Böll
- Prof. Dr. med. Carsten Kobe
- Eva Hilgenfeld
- Lara Mossakowski
- Marius Goldkuhle
- Dr. Markus Follmann
- Moritz Ernst
- Nina Kreuzberger
- Dr. med. Sven Borchmann
- Thomas Langer
- Tina Jakob
- Vanessa Piechotta

**13:00 – 16:00 Uhr**

Moderation: Dr. Markus Follmann

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger	Anzahl Mandate	Anwesend?
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO) (AG der DKG)	Prof. Dr. Hans-Henning Flechtner	1	Nein
	PD Dr. Jens Ulrich Ruffer		Nein

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger	Anzahl Mandate	Anwesend?
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO)	Prof. Dr. Jens Huober	1	Nein
	<b>PD Dr. Kerstin Rhiem</b>		Ja
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) (AG der DKG)	<b>Prof. Dr. Andreas Engert</b>	1	Ja
	Prof. Dr. Ralph Naumann		Nein
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS) (AG der DKB)	Dr. Birgit Leibbrand	1	Ja
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PriO) (AG der DKG)	Prof. Dr. med. Oliver Mücke	1	Nein
	Dr. Christian Keinki		Nein
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) (AG der DKG)	Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger	1	Nein
	Vertreter: <b>Prof. Dr. Hans Theodor Eich</b>		Ja
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) (AG der DKG)	Dr. med. Jörn Rüssel	1	Nein
	<b>Dr. Julia Meißner</b>		Ja
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG KBT)	<b>Prof. Dr. Christoph Scheid</b>	1	Ja
	Stellvertreter: Prof. Dr. Nicolaus Kröger		Nein
Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)	<b>Prof. Dr. Frank-Michael Köhn</b>	1	Ja
	Vertreter: Dr. Christian Leiber		Nein
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich	1	Ja
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Bettina Toth	1	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	<b>Prof. Dr. Peter Borchmann</b>	1	Ja
	<b>Prof. Dr. Andreas Engert</b>	1	Ja
	Prof. Dr. Ralph Naumann	-	Nein
	<b>Vertreterin: PD. Dr. Nicole Skoetz</b>	1	Ja
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Ralph Naumann	1	Nein
Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Dr. Thomas Nebe	1	Ja

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger	Anzahl Mandate	Anwesend?
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS e.V.)	Dr. Eva Hoster	1	Nein
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Markus Essler	1	Nein
	Stellvertreter: <b>PD Dr. Matthias Miederer</b>		Ja
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) (gemeinsam mit Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.)	Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald	1	Nein
	Prof. Dr. med. Peter Möller		Nein
	<b>Prof. Sylvia Hartmann</b>		Ja
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich	1	Ja
	<b>Vertreter: PD Dr. Jan Kriz</b>		Ja
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)	PD Dr. Andreas Schüring	1	Nein
	Stellvertreter: <b>Prof. Dr. Frank-Michael Köhn</b>		Ja
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. med. Christian Görg	1	Nein
	<b>Stellvertreterin: Dr. med. Corinna Trenker</b>		Ja
Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH)	<b>Dr. Ulrike Holtkamp</b>	1	Ja
	Jan Lüneberg		Ja
	Rainer Göbel		Nein
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	<b>PD Dr. Jörg Stattaus</b>	1	Ja
	Stellvertreter: PD Dr. Axel Wetter		Nein
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK) (AG der DKG)	Kerstin Paradies	1	Nein
Patientenvertretung	Renate Pfeifer	1	Ja

\*Bei mehreren anwesenden Mandatsträgern je Fachgesellschaft hat immer der hervorgehobene Mandatsträger abgestimmt.

#### Nicht-stimmberechtigte Teilnehmer: 13

- Angela Aldin
- PD Dr. med. Bastian von Tresckow
- Prof. Dr. med. Carsten Kobe
- Dr. Christian Baues
- Dr. Monika Nothacker
- Lara Mossakowski
- Marius Goldkuhle

- Moritz Ernst
- Nina Kreuzberger
- Dr. med. Paul Bröckelmann
- Dr. med. Stefanie Sasse
- Tina Jakob
- Vanessa Piechotta

Zunächst wurde der generelle Ablauf der Konsensuskonferenz geklärt und die Abstimmfunktion (mittels der Option "Kurzumfrage") getestet. Mandatsträger mit enthaltungsrelevanten Interessenkonflikten wurden darüber einen Tag vorher informiert (siehe Ergebnisse der Bewertung in Abschnitt 12.1). Vor Abstimmung einer Empfehlung, bei der Interessenkonflikte vorlagen, wurden Mandatsträger gebeten, ggf. die Option "Enthaltung aufgrund von Interessenkonflikten" zu wählen.

Die Empfehlungen sowie Änderungsvorschläge aus der Vorabumfrage wurden einzeln im Format des OL via Screensharing mit allen Anwesenden geteilt (Bildschirm: Frau PD Dr. Nicole Skoetz). Mandatsträger und Autoren konnten nun weitere Änderungen diskutieren, diese wurden direkt für alle sichtbar ausformuliert. Anschließend wurde durch den Moderator signalisiert, welche Version der Empfehlung abgestimmt wird, und die Abstimmung eröffnet. Die Software ermöglichte es, live die prozentuale Beteiligung zu verfolgen und darauf aufmerksam zu machen, wenn noch Stimmen fehlten. Wenn wie in Tabelle 5 beschrieben mehr als 75% der Mandatsträger zustimmten, galt eine Empfehlung als angenommen. War dies nicht der Fall, wurde die nächste Version der Empfehlung abgestimmt bis ein Konsens, teilweise durch erneute Diskussion und Umformulierung, gefunden wurde.

Ablauf der Konsensuskonferenz von 9:00-12:00 Uhr

- Kapitel 3
- Kapitel 8
- Kapitel 11, Empfehlungen 11.14-11.18

Ablauf der Konsensuskonferenz von 13:00-16:00 Uhr

- Kapitel 10
- Kapitel 5
- Kapitel 6
- Kapitel 7
- Kapitel 11, Empfehlungen 11.4-11.13

Aus zeitlichen Gründen konnten nicht alle Empfehlungen abgestimmt werden. Für die verbleibenden Empfehlungen in Kapitel 9 und Kapitel 11 wurde eine zweite Online-Konsensuskonferenz für den 4. Februar 2020, 9:00-12:00 Uhr angesetzt.

#### 5.4.4.6. 2. Online-Konsensuskonferenz

Die zweite Konsensuskonferenz hat am 04. Februar 2020 zwischen 09:00 und 12:30 Uhr (ebenfalls online) mit insgesamt 35 Teilnehmern stattgefunden. Die Moderation erfolgte durch Frau Dr. Monika Nothacker und Herr Dr. Markus Follmann. Es waren 24 von insgesamt 26 Mandate vertreten (drei Stimmberechtigte vertraten jeweils zwei Mandate).

Die strukturierte Konsensfindung erfolgte im Sinne einer Konsensuskonferenz nach dem NIH-Typ:

- Vorstellung der Empfehlungen,
- Gelegenheit zur inhaltlichen Klärung,
- Aufnahme von Änderungsvorschlägen, Abstimmung.
- Falls nach der ersten Abstimmung kein Konsens erzielt wurde, Diskussion und ggf. Änderung sowie erneute Abstimmung.

**09:00-12:30 Uhr**

Moderation: Frau Dr. Monika Nothacker und Herr Markus Follmann

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger	Anzahl Mandate	Anwesend?
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO) (AG der DKG)	Prof. Dr. Hans-Henning Flechtner	1	Nein
			Nein
	PD Dr. Jens Ulrich Ruffer		Ja
	<b>Stellvertreter. PD Dr. Andreas Dinkel*</b>		
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO)	<b>Prof. Dr. Jens Huober</b>	1	Ja
	PD Dr. Kerstin Rhiem		Ja
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) (AG der DKG)	<b>Prof. Dr. Andreas Engert</b>	1	Ja
	Prof. Dr. Ralph Naumann		Ja
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS) (AG der DKB)	Dr. Birgit Leibbrand	1	Ja
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PriO) (AG der DKG)	<b>Prof. Dr. med. Oliver Micke</b>	1	Ja
	Dr. Christian Keinki		Nein
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) (AG der DKG)	Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger	1	Nein
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) (AG der DKG)	Dr. med. Jörn Rüssel	1	Nein
	<b>Dr. Julia Meißner</b>		Ja
	<b>Prof. Dr. Christoph Scheid</b>	1	Ja



Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger	Anzahl Mandate	Anwesend?
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG KBT)	Stellvertreter: Prof. Dr. Nicolaus Kröger		Nein
Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)	<b>Prof. Dr. Frank-Michael Köhn</b>	1	Ja
	Vertreter: Dr. Christian Leiber		Nein
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich	1	Ja
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Bettina Toth	1	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	<b>Prof. Dr. Peter Borchmann</b>	1	Ja
		1	Ja
	<b>Prof. Dr. Andreas Engert</b>	1	Ja
	<b>Prof. Dr. Ralph Naumann</b>		
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	<b>Prof. Dr. Ralph Naumann</b>	1	Ja
Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	<b>Dr. Thomas Nebe</b>	1	Ja
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS e.V.)	<b>Dr. Eva Hoster</b>	1	Ja
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Markus Essler	1	Nein
	Stellvertreter: <b>PD Dr. Matthias Miederer</b>		Ja
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) (gemeinsam mit Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.)	Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald	1	Nein
			Nein
	Prof. Dr. med. Peter Möller		Ja
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	<b>Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich</b>	1	Ja
	Vertreter: PD Dr. Jan Kriz		Nein
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)	PD Dr. Andreas Schüring	1	Nein

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger	Anzahl Mandate	Anwesend?
	Stellvertreter: <b>Prof. Dr. Frank-Michael Köhn</b>		Ja
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. med. Christian Görg	1	Ja
	<b>Stellvertreterin: Dr. med. Corinna Trenker</b>		Ja
Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH)	<b>Dr. Ulrike Holtkamp</b>	1	Ja
	Jan Lüneberg		Nein
	Rainer Göbel		Nein
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	<b>PD Dr. Jörg Stattaus</b>	1	Ja
	Stellvertreter: PD Dr. Axel Wetter		Ja
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK) (AG der DKG)	Kerstin Paradies	1	Nein
Patientenvertretung	<b>Renate Pfeifer</b>	1	Ja

\*Bei mehreren anwesenden Mandatsträgern je Fachgesellschaft hat immer der hervorgehobene Mandatsträger abgestimmt.

#### Nicht-stimmberechtigte Teilnehmer: 11

- Angela Aldin
- PD Dr. Bastian von Tresckow
- Prof. Dr. med. Carsten Kobe
- Eva Hilgenfeld
- Jesko Momotow
- Lara Mossakowski
- Marius Goldkuhle
- Moritz Ernst
- PD Dr. med. Nicole Skoetz
- Nina Kreuzberger
- Vanessa Piechotta

Zu Beginn wurden der Ablauf der Konsensuskonferenz und die noch abzustimmenden Empfehlungen besprochen. Diese Empfehlungen sowie dazugehörige Änderungsvorschläge aus der Vorabumfrage wurden, wie bereits bei der ersten Konsensuskonferenz, einzeln im Format des OL via Screensharing mit allen Anwesenden geteilt (Bildschirm: Frau PD Dr. Nicole Skoetz). Außerdem wurden die entsprechenden Evidenztabelle bei Bedarf präsentiert. Mandatsträger und Autoren konnten nun weitere Änderungen diskutieren, diese wurden für alle sichtbar ausformuliert. Anschließend wurde durch den Moderator signalisiert, welche Version der Empfehlung abgestimmt wird, und die Abstimmung eröffnet. Mandatsträger mit enthaltungsrelevanten Interessenkonflikten wurden darüber einen Tag vorher informiert (siehe Ergebnisse der Bewertung in Abschnitt 12.1). Vor Abstimmung einer Empfehlung, bei der Interessenkonflikte vorlagen, wurden Mandatsträger gebeten, die Option "Enthaltung aufgrund von Interessenkonflikten" zu wählen.

Die Software ermöglichte es, live die prozentuale Beteiligung zu verfolgen und darauf aufmerksam zu machen, wenn noch Stimmen fehlten. Wenn wie in Tabelle 5 beschrieben mehr als 75% der Mandatsträger zustimmten, galt eine Empfehlung als angenommen. War dies nicht der Fall, wurde die nächste Version der Empfehlung zur Abstimmung bereitgestellt, bis ein Konsens, teilweise durch erneute Diskussion und Umformulierung, gefunden wurde.

Ablauf der Konsensuskonferenz

- Kapitel 9
- Kapitel 11, Empfehlungen 11.17 - 11.51

#### **5.4.4.7. Online-Abstimmung ausstehender Empfehlungen im Delphi-Verfahren (Juni 2020)**

Aufgrund von Einbindung neuer Studienergebnisse mussten 11 Empfehlungen im Kapitel 6 „Therapie des intermediären Stadiums“ erneut abgestimmt werden (aktualisierte, neue und zu löschende Empfehlungen). Zudem stand auch die Abstimmung einer Empfehlung im Kapitel 5 „Therapie früher Stadien“ aus. Die Konsentierung dieser Empfehlungen erfolgte vom 09. bis zum 24. Juni 2020 über eine schriftliche, mehrstufige und anonyme Online-Abstimmung im Delphi-Verfahren. Am 09.06.2020 wurde die Einladung zur Teilnahme an der Abstimmung an alle Mandatsträger der Leitlinie versendet. Erinnerungen wurden jeweils eine Woche (17.06.2020) und einen Tag (23.06.2020) vor der Antwortfrist versendet. Die Abstimmung wurde am 25.06.2020 geschlossen.

Alle aktualisierten und neuen Empfehlungen wurden jeweils mit einer Zustimmung von >95% der teilnehmenden Mandatsträger konsentiert:

- Kapitel 5, Empfehlung 5.9.
- Kapitel 6, Empfehlungen 6.2. - 6.9.

#### **5.4.4.8. Online-Abstimmung einer Teil-Empfehlung (Juli 2020)**

Vom 14. Juli bis 4. August 2020 wurde eine Teil-Empfehlung von Empfehlung 5.12. in Kapitel 5 „Therapie früher Stadien“ auf Grund eines inhaltlich relevanten Kommentars nochmal in einem formellen E-Mail Verfahren abgestimmt. Zwei und zwanzig der 26 Mandatsträger haben schriftlich (per E-Mail) der aktualisierten Teil-Empfehlung zugestimmt. Ausstehende Rückmeldungen galten als Zustimmung.

## 6. Ableitung der Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung und Auswertung der Qualitätsbeurteilung der zugrundeliegenden Strukturen und Prozesse dient. Das vorrangige Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Qualitätsindikatoren als qualitätsbezogene Kennzahlen sind damit ein wesentlicher Bestandteil des Qualitätsmanagements. Dabei ist zu beachten, dass einzelne Indikatoren jeweils nur einen Aspekt des komplexen Versorgungsgeschehens beleuchten. Der Auswahl geeigneter Indikatoren kommt deshalb große Bedeutung zu.

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Die Qualitätsindikatoren werden mit dem 3. Update dieser Leitlinie (2021) aktualisiert. Daher gelten für die jetzige Version die Qualitätsindikatoren der vorherigen Version 2.1. Die Empfehlungen, auf die sich die Qualitätsindikatoren beziehen, haben sich während der Aktualisierung der Leitlinie zur Version 3.0 nicht geändert.

## 7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Während des Aktualisierungsprozesses erfolgten methodische Reviews durch das OL Office und das AWMF-IMWi. Im Anschluss wurde ein öffentliches Konsultationsverfahren eingeleitet und die formale Zustimmung der Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen eingeholt. Die Langversion und der Leitlinienreport wurden zu diesem Zweck für 6 Wochen (vom 25.08.2020-05.10.2020) online auf den Websites des OL, der AWMF sowie der DGHO eingestellt und konnten mittels Formblatt kommentiert werden. Alle an der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften wurden per E-Mail auf die Leitlinie aufmerksam gemacht und um Kommentare gebeten, welche an das Leitliniensekretariat zu richten waren.

Für dieses Update der Leitlinie sind keine inhaltlichen Kommentare zur Langversion oder zum Leitlinienreport eingegangen. Siebzehn der 23 beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen haben der Leitlinie formal zugestimmt. Die übrigen beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen haben keine Rückmeldung gesendet; wobei angekündigt war, bei ausstehender Rückmeldung von der Zustimmung auszugehen.

## 8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Technik, Moderatorenhonorare). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. An dieser Stelle möchten wir allen Fachexperten für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

Interessenerklärungen aller an der Leitlinie Beteiligten (Koordinator, Mandatsträger, Steuergruppenmitglieder, Autoren) wurden schriftlich mittels des Formblattes der AWMF (Version 2.5, [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/Anhaenge/20180523\\_AWMF\\_Formular\\_Erkl%C3%A4rung\\_Interessen\\_V.2.5.d ocx](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/Anhaenge/20180523_AWMF_Formular_Erkl%C3%A4rung_Interessen_V.2.5.d ocx), Zugriff 27.09.2019) abgefragt und dokumentiert und sind in Kapitel 12.1. tabellarisch, nach Maßgabe des AWMF-Regelwerks, vollständig dargestellt.

Ein Vorschlag zur Regelung des Umgangs mit Interessenkonflikten wurde am 25.09.2019 an die Steuergruppe, das OL und die AWMF versandt. Aufgrund von Einwänden wurde dieser erste Entwurf am 27.09.2019 revidiert. Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde wie folgt festgelegt (Tabelle 6) (Zustimmung bis zum 02.10.2019):

**Tabelle 6: Einstufung der Interessenkonflikte**

Tätigkeit	Betrag	Bewertung
Berater/Gutachtertätigkeit	Unabhängig vom Betrag	Moderat
Wissenschaftlicher Beirat	Unabhängig vom Betrag	Moderat
Honorar für Vorträge, honorierte Autorenschaft	Unabhängig vom Betrag	Gering
Forschungsvorhaben	Unabhängig vom Betrag	Moderat
Patente /Eigentümerinteressen	Unabhängig vom Betrag	Hoch

Die Interessenkonflikte wurden zunächst auf thematischen Bezug zur Leitlinie gesichtet und gemäß der AWMF-Kriterien als keine, gering, moderat oder hoch bezüglich der individuellen Empfehlung eingestuft. Hiernach wurde die jeweilige Konsequenz nach dem Schema in Tabelle 7 festgelegt.

**Tabelle 7: Konsequenz der Einstufung der Interessenkonflikte**

Einstufung des Interessenkonflikts	Konsequenz
Keine	Keine Einschränkungen
Niedrig	Sollte keine leitende Funktion bezüglich des Themas übernehmen, ODER einen interessenkonfliktfreien Ko-AG-Leiter haben
Moderat	Sollte keine leitende Funktion bezüglich des Themas übernehmen, ODER einen interessenkonfliktfreien Ko-AG-Leiter haben  Enthaltung zu Empfehlungen, die in Zusammenhang mit den Interessenkonflikten stehen
Hoch	Ausschluss von der Diskussion zu Empfehlungen, die in Zusammenhang mit den Interessenkonflikten stehen

Bei Interessenkonflikten der Arbeitsgruppenleiter dieser bereits existierenden Leitlinie wurden die jeweiligen Kapitel sorgfältig geprüft. Beispielsweise bei moderaten Interessenkonflikten (Mitglied im Advisory Board, Gutachtertätigkeit, Drittmitteleinnahme zur klinischen Forschung der diskutierten Substanz) wurde eine Enthaltung bei der Abstimmung relevanter Empfehlungen beschlossen (siehe Tabelle 8). Empfehlungen mit Enthaltungen wurden den Mandatsträgern vorab kommuniziert. Zum Vergleich wurde während der Online-Konsensuskonferenz eine Doppelabstimmung (Teilnehmer ohne Interessenkonflikte/ alle Teilnehmer) durchgeführt. Vorab wurde kommuniziert, dass sich die Berechnung der Konsentierung und Konsensstärke ausschließlich auf die Stimmen ohne Enthaltungen bezieht. Beide Abstimmungsrunden wurden dokumentiert und in der Leitlinie veröffentlicht.

Die Beeinflussung durch Interessenskonflikte wurde dadurch reduziert, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur durch Methodikern der Abteilung Evidence-Based Oncology erfolgte, die sämtlich keine Interessenkonflikte aufwiesen. Die formale Konsensbildung mit externer, unabhängiger Moderation, die interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung der Leitlinie bilden weitere protektive Faktoren, die Verzerrungen durch Interessenkonflikte entgegenwirken.

## 9. Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird in den in Kapitel 1 genannten und näher dargestellten Formaten publiziert:

- Kurzfassung in deutscher Sprache
- Langfassung in deutscher Sprache
- Leitlinienreport
- Patientenleitnie

Alle genannten Formate der Leitlinie sollen über die Internetseiten der folgenden Gesellschaften und Organisationen verfügbar sein:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (<https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogrammonkologie.de/OL/leitlinien.html>)
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))

Es ist explizit gewünscht die Leitlinie in die Anwendung in der Versorgung zu überführen. Dies kann z.B. durch Verwendung der Algorithmen in lokalen Behandlungspfaden oder durch die Einbindung in Praxis- bzw. Klinikinformationssysteme erfolgen. Intensive Öffentlichkeitsarbeit mittels Beiträgen in Fachzeitschriften, Buchbeiträgen, Vorträgen auf Kongressen, Symposien, Schulungen und Fortbildungen kann die Verbreitung und Implementierung der Leitlinie ebenfalls unterstützen.

## 10. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: PRISMA Flow Chart Therapiekapitel, RCT, Metaanalyse und systematische Reviews, 04.11.2016-14.03.2019/03.04.2019.....	25
Abbildung 2: PRISMA Flow Chart Protonentherapie, 04.11.2016-14.05.2019.....	29
Abbildung 3: PRISMA Flow Chart Rezidiv, clinical trials CCT, 17.04.2016-03.07.2019	31
Abbildung 4: PRISMA Flow Chart Nachsorge – Kohortenstudien 2.11.2016 – 27.06.2019.....	33
Abbildung 5: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.....	38
Abbildung 6: PET-basierte Behandlung beim Hodgkin Lymphom im frühen Stadium – Overall Survival .....	75
Abbildung 7: PET-basierte Behandlung beim Hodgkin Lymphom im frühen Stadium – Progression-free Survival .....	76

## 11. **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	12
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder .....	15
Tabelle 3: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE.....	36
Tabelle 4: Verwendete Empfehlungsgrade .....	37
Tabelle 5: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke.....	39
Tabelle 6: Einstufung der Interessenkonflikte .....	53
Tabelle 7: Konsequenz der Einstufung der Interessenkonflikte.....	53
Tabelle 8: Offengelegte Sachverhalte und Beziehungen, die auf Interessenkonflikte hinweisen können .....	60
Tabelle 9: Evidenzbasierte Empfehlung 3.8.....	78
Tabelle 10: Evidenzbasierte Empfehlung 3.14.....	84
Tabelle 11: Evidenzbasierte Empfehlung 3.15.....	88
Tabelle 12: Evidenzbasierte Empfehlung 5.2.....	91
Tabelle 13: Evidenzbasierte Empfehlung 5.2.....	95
Tabelle 14: Evidenzbasierte Empfehlung 5.4.....	96
Tabelle 15: Evidenzbasierte Empfehlung 5.9.....	106
Tabelle 16: Evidenzbasierte Empfehlung 5.10.....	122
Tabelle 17: Evidenzbasierte Empfehlung 5.11.....	128



Tabelle 18: Evidenzbasierte Empfehlung 5.3.....	140
Tabelle 19: Evidenzbasierte Empfehlung 5.12.....	143
Tabelle 20: Evidenzbasierte Empfehlung 5.12.....	145
Tabelle 21: Evidenzbasierte Empfehlungen 6.2. & 6.3.....	164
Tabelle 22: Evidenzbasierte Empfehlung 6.4.....	174
Tabelle 23: Evidenzbasierte Empfehlung 6.5.....	175
Tabelle 24: Evidenzbasierte Empfehlung 7.2.....	184
Tabelle 25: Evidenzbasierte Empfehlung 7.2.....	195
Tabelle 26: Evidenzbasierte Empfehlung 7.5 & 7.6.....	198
Tabelle 27: Evidenzbasierte Empfehlung 7.9.....	200
Tabelle 28: Evidenzbasierte Empfehlung 9.1.....	208
Tabelle 29: Evidenzbasierte Empfehlung 9.2.....	210
Tabelle 30: Evidenzbasierte Empfehlun 9.3.....	213
Tabelle 31: Evidenzbasierte Empfehlung 9.4.....	216
Tabelle 32: Evidenzbasierte Empfehlung 9.4.....	219
Tabelle 33: Evidenzbasierte Empfehlung 9.5.....	220
Tabelle 34: Evidenzbasierte Empfehlung 9.6.....	223
Tabelle 35: Evidenzbasierte Empfehlung 9.16.....	225
Tabelle 36: Evidenzbasierte Empfehlung 9.17.....	228
Tabelle 37: Evidenzbasierte Empfehlung 9.27.....	230
Tabelle 38: Evidenzbasierte Empfehlung 9.28.....	231
Tabelle 39: Evidenzbasierte Empfehlung 9.7.....	237
Tabelle 40: Evidenzbasierte Empfehlung 9.23.....	239
Tabelle 41: Evidenzbasierte Empfehlung 9.24.....	240
Tabelle 42: Evidenzbasierte Empfehlung 9.25.....	242
Tabelle 43: Evidenzbasierte Empfehlung 9.18.....	245
Tabelle 44: Evidenzbasierte Empfehlung 9.19.....	247
Tabelle 45: Evidenzbasierte Empfehlung 9.11.....	249
Tabelle 46: Evidenzbasierte Empfehlung 9.12.....	251
Tabelle 47: Evidenzbasierte Empfehlung 9.13.....	255

Tabelle 48: Evidenzbasierte Empfehlung 9.20. & 9.21.....	256
Tabelle 49: Evidenzbasierte Empfehlung 9.29.....	258
Tabelle 50: Evidenzbasierte Empfehlung 9.30.....	266
Tabelle 51: Evidenzbasierte Empfehlung 9.30.....	272
Tabelle 52: Evidenzbasierte Empfehlung 9.31.....	274
Tabelle 53: Evidenzbasierte Empfehlung 9.31.....	279
Tabelle 54: Evidenzbasierte Empfehlung 10.2.....	304
Tabelle 55: Evidenzbasierte Empfehlung 10.10.....	308
Tabelle 56: Evidenzbasierte Empfehlung 10.10.....	311
Tabelle 57: Evidenzbasierte Empfehlung 10.3.....	323
Tabelle 58: Evidenzbasierte Empfehlung 10.4.....	326
Tabelle 59: Evidenzbasierte Empfehlung 10.4.....	331
Tabelle 60: Evidenzbasierte Empfehlung 10.5.....	332
Tabelle 61: Evidenzbasierte Empfehlung 10.5.....	337
Tabelle 62: Evidenzbasierte Empfehlung 10.11.....	339
Tabelle 63: Evidenzbasierte Empfehlung 11.2. & 11.3.....	349
Tabelle 64: Evidenzbasierte Empfehlung 11.6.....	354
Tabelle 65: Evidenzbasierte Empfehlung 11.14.....	355
Tabelle 66: Evidenzbasierte Empfehlung 11.15.....	355
Tabelle 67: Evidenzbasierte Empfehlung 11.17.....	358
Tabelle 68: Evidenzbasierte Empfehlungen 11.19.....	365
Tabelle 69: Evidenzbasierte Empfehlungen 11.21. & 11.22.....	366
Tabelle 70: Evidenzbasierte Empfehlung 11.24.....	368
Tabelle 71: Evidenzbasierte Empfehlung 11.28.....	369
Tabelle 72: Evidenzbasierte Empfehlungen 11.30. & 11.31.....	372
Tabelle 73: Evidenzbasierte Empfehlungen 11.34.....	375
Tabelle 74: Evidenzbasierte Empfehlung 11.37.....	379
Tabelle 75: Evidenzbasierte Empfehlung 11.38.....	386
Tabelle 76: Evidenzbasierte Empfehlung 11.39.....	388
Tabelle 77: Evidenzbasierte Empfehlung 11.40.....	390

---

Tabelle 78: Evidenzbasierte Empfehlung 11.41.....	392
Tabelle 79: Evidenzbasierte Empfehlung 11.41.....	394

## 12. Anlagen

### 12.1. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

Tabelle 8: Offengelegte Sachverhalte und Beziehungen, die auf Interessenkonflikte hinweisen können

Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/Schulungstätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autorenschaft <sup>4</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümerinteressen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
Aldin, Angela	Nein	Nein	Nein	Ja Cochrane Reviews	Nein	Nein	Systematische Reviews, prognostische Faktoren	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin	Keine	Keine
Baues, Christian, Dr.	Nein	Ja Bristol-Myers Squibb	Nein	Nein	Nein	Nein	3. Lymphome und Immuntherapie 4. Vortrag & Kurs	Uniklinik Köln – Zentrum für Radioonkologie, Strahlentherapie und Cyberknife Zentrum	Moderat	Betrifft die Empfehlungen 9.17, 9.26, 9.28  Hat grundsätzlich kein Stimmrecht/Mandat für Abstimmungen, daher keine Einschränkung/Enthaltung.
Behringe, Karolin, Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin, GHSG	Keine	Keine
Besiroglu, Burcu	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin	Keine	Keine
Böll, Boris	Ja Market Research Service,	Ja MSD, Sanofi, Takeda	Ja Astellas, Janssen, Maquet, Miltenyi, MSD, Roche,	Ja Theodor Vassalikopo	Nein	Nein	1. DGIM, DGHO, DGIIN, BDI 2. HL 3. Hämatologie, Internistische Intensivmedizin	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin, GHSG	Moderat	Betrifft die Empfehlungen 9.16, 9.17, 9.20, 9.21,

Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/Schulungstätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autorenschaft <sup>4</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümerinteressen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
	MSD, Takeda		Sanofi, Takeda, Tumorzentrum Weser Ems, Uniklinik Hamburg, Uniklinik München	ulos, Takeda						9.25, 9.26, 9.27, 9.28  Hat grundsätzlich kein Stimmrecht/Mandat für Abstimmungen, daher keine Einschränkung/Enthaltung.
Borchmann, Peter, Prof. Dr.	Nein	Novartis, Celgene, MB	Novartis, Celgene, Gilead, MB	Novartis (kein Honorar)	Novartis	Nein	2. Lymphome 3. Lymphome 4. LYFE Meeting, Excellence in Oncology	Uniklinik Köln	Moderat	Keine
Borchmann, Sven, Dr.	Nein	Ja Takeda	Nein	Nein	Nein	Nein	1.EHA, ESMO, DGHO 2. HL, Immuntherapie 3. HL	Uniklinik Köln	Moderat	Betrifft die Empfehlungen  9.16, 9.20, 9.21, 9.25, 9.26, 9.27  Hat grundsätzlich kein Stimmrecht/Mandat für Abstimmungen, daher keine Einschränkung/Enthaltung.
Bröckelmann, Paul, Dr.	Ja Takeda	Nein	Ja Bristol-Myers Squibb	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln	Moderat	Betrifft die Empfehlungen 9.16, 9.17, 9.20, 9.21, 9.25, 9.26, 9.27, 9.28  Hat grundsätzlich kein Stimmrecht/M

Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/Schulungstätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autoren-schaft <sup>4</sup>	Forschungs-vorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümer-interessen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkung en/Enthaltung en
										andat für Abstimmungen, daher keine Einschränkung /Enthaltung. Ist nicht Ko-Autor des Kapitels 9.
Bürkle, Carolin, Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	LMU München Früher: Uniklinik Köln	Keine	Keine
Dietlein, Markus, Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	1. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Deutsche Röntgengesellschaft, European Association of Nuclear Medicine 2. PET/CT bei HL und Prostatakarzinom, Thyreologie 3. Diagnostische und therapeutische Medizin, Thyreologie 6. Referenznuklearmedizin der GHSG	Uniklinik Köln	Keine	Keine
Dietrich, Christoph Frank, Prof. Dr. med., MBA	Ja IQWiG, hitachi, mindray, JAZZ	Nein	Ja Hitachi, Mindray, Supersonic, Falk, Bracco, Siemens	Nein	Nein	Nein	3. Innere Medizin, Gastroenterologie, Proktologie, Hämatonkologie, Pneumologie, Geriatrie, Palliativmedizin	Caritas-Krankenhaus – Med. Klinik 2	Moderat	Enthaltung bei Abstimmung der Empfehlungen  3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.14, 3.15  5.12  6.5, 6.6, 6.7, 6.8  7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8
Dinkel, Andres, Dr. Dipl. Psych.	Ja Swiss Cancer League	Nein	Ja Novartis, Ipsen, Waldburg-Zeil-Kliniken	Nein	Nein	Nein	1. PSO, IPOS, DKPM, DGMP, DGPs 2. Progredienzangst, Distress, Screening, psychoonkologische Interventionen, Konsiliar- und Liaisonpsychiatrie und -psychosomatik 3. Psychosoziale Onkologie, konsiliarische und ambulante psychoonkologische Versorgung, Verhaltenstherapie	Technische Universität München – Fakultät für Medizin, Klinikum	Keine	Keine

Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/Schulungstätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autorenschaft <sup>4</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümerinteressen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
								rechts der Isar – Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie		
Eich, Hans Theodor, Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Qualitätskontrollen GHSG Studien	Nein	1. DEGRO 2. Radiotherapie maligner Lymphome 3. Strahlentherapie, Radioonkologie	Universitätsklinikum Münster	Keine	Keine
Eichenauer, Dennis, Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	1. DGHO 2. Hodgkin Lymphom 3. Hämato-Onkologie, Intensivmedizin	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin	Keine	Keine
Engert, Andreas, Prof. Dr.	Ja Takeda, BMS, Affimed	Ja Merck, Janssen, Vaximm	Ja, k.A.	Ja, k.A.	Ja, k.A.	Nein	2. HL, Immuntherapie 3. Behandlung maligner Lymphome 4. Ja, k.A.	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin	Moderat	Enthaltung bei Abstimmung der Empfehlungen 9.16, 9.17, 9.20, 9.21, 9.25, 9.26, 9.27, 9.28
Essler, Markus, prof. Dr.	Nein	Ja Bayer	Nein	Nein	Ja Bayer	Nein	1. DGN 2. Immunonkologie, Prostatakarzinom, neuroendokrinie Tumoren 3. Prostatakarzinom, neuroendokrinie Tumoren	Uniklinikum Bonn	keine	keine
Flechner, Henning, Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	1. DGKJP (Vorstand, Präsident), Deutsche Fatigue Gesellschaft (Vorstand) 2. Lebensqualitätsforschung 3. Nicht relevant	Otto.von-Guericke Universität Magdeburg – Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische	Keine	Keine

Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/Schulungstätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autorenschaft <sup>4</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümerinteressen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
								che Medizin des Kindes- und Jugendalters		
Follmann, Markus, Dr.	Nein	Nein	Ja Vorträge zur Leitlinienmethodik AWMF	Nein	Nein	Nein	1. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, GRADE, Guidelines International Network 2. Methodik EbM und Leitlinien, LL-basierte Qualitätsindikatoren; QS Zyklus in der Onkologie 4. Referent bei Leitlinienmethodik WS des OL und AWMF Leitlinienberaterseminaren	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.	Keine	Keine
Fuchs, Michael	Nein	Nein	Ja Amgen, Celgene, Takeda, BMS, Affimed	Nein	Nein	Nein	1. Mitgliedschaft DGHO, DGHO Fachexperte für die Zertifizierung klinischer Studienzentren, Mitglied im Arbeitskreis AMG der DGHO 2. Hodgkin Lymphom	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin	Niedrig	9.16, 9.17, 9.20, 9.21, 9.25, 9.26, 9.27, 9.28  Leitende Funktion (stellvertretend), Haupt AG-Leiter der AG Kapitel 9 ist interessenkonfliktfrei.
Goldkuhle, Marius	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin	Keine	Keine
Göbel, Rainer	Nein	Nein	Ja Tumorzentrum Berlin e.V.	Nein	Nein	Nein	1. Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V., Leukämie- und Lymphom-Selbsthilfe Berlin e.V., Aplastische Anämie & PNH e.V., Leben nach Krebs! e.V. 2. Krebs und Armut, Krebs und Arbeit	Gemeinsames Krebsregister	Keine	Keine
Görg, Christian, Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	4. Fortbildung unterstützt von BRACCO	Uniklinik Marburg	Keine	Keine
Halbsguth, Teresa, Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	2. Survivorship bei Hodgkin Patienten	Uniklinik Frankfurt	Keine	Keine



Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/Schulungstätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autorenschaft <sup>4</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümerinteressen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
Hartmann, Sylvia, Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	1. Mitgliedschaft Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Internationale Akademie für Pathologie 2. Publikationen zu verschiedenen Lymphomen, auch Pathologie des Hodgkin Lymphoms 3. Pathologische Diagnostik von Lymphomen	Goethe Universität Frankfurt	Keine	Keine
Hentrich, Marcus, Prof. Dr.	Ja Takeda	Ja Abbvie, Amgen, BMS, Janssen, Roche, Hexal, Sanofi, Gilead, Jazz Pharmaceuticals	Ja Amgen, Janssen, Takeda, Sanofi, Gilead	Nein	Nein	Nein	1. Mitgliedschaft DGHO, AIO, DKG, EBMT, ASCO, DGIM 2. Maligne Lymphome, Myelome, Leukämien, HIV-assoziierte Malignome, Hodentumore, Infektionen in der Hämatologie/Onkologie 3. Urologische Onkologie 4. Hodentumoren, HIV-Malignomen, multiples Myelom, Infektionen in der Hämatologie/Onkologie	Rotkreuzklinikum München	Moderat	Enthaltung bei Abstimmung der Empfehlungen 9.16, 9.17, 9.20, 9.21, 9.25, 9.26, 9.27, 9.28
Hilgenfeld, Eva, Dr. med.	Ja MDK	Nein	Ja MSD	Nein	Nein	Nein	1. DGHO, ESTIO	Kompetenz-Centrum Onkologie MDK Nordrhein  Früher: Onkologische Praxis	Moderat	Betrifft die Empfehlungen 9.17, 9.26, 9.28  Hat grundsätzlich kein Stimmrecht/Mandat für Abstimmungen, daher keine Einschränkung/Enthaltung.
Holtkamp, Ulrike, Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	1. DGHO, DAG-KBT, GLA, Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V., Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe	DLH e.V. – DLH-Stiftung	Keine	Keine
Hoster, Eva, PD Dr.	Nein	Nein	Ja Roche Pharma AG, Celgene, American Society for Hematology, European School of Hematology	Ja ESMO	Nein	Nein	1. German Lymphoma Alliance (Leitungsgremium), German Low-Grade Lymphoma Study Group (Leitungsgremium), European MCL Network (Vorstand), S3-LL Follikuläres Lymphom (Mandatsträgerin) 2. Biometrische Planung und Auswertung nicht-kommerzieller AMG-Studien und klinisch-epidemiologischer Fragestellungen	Klinikum der Universität München – Studienzentrale Hämatologie, medizinische Klinik III	Keine	Keine

Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/ Schulungs-tätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autorenschaft <sup>4</sup>	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümer-interessen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
Huober, Jens, Prof. Dr.	Nein	Ja Novartis, Pfizer, Lilly, Roche, Celgene, Abbvie, Hexal	Ja Novartis, Pfizer, Lilly, Roche, Celgene, Astra Zeneca, MSD	Ja Monarch-Studie (Abemaciclib)	Ja Forschungsgrants von Celgene und Novartis	Nein	1. S3-LL Mammakarzinom und Supportiv, AGO, AGO Mamma, Off-Label-Kommission 2. Mammakarzinom 3. Mammakarzinom, Gynäkologische Karzinome, Senologie	Universitätsklinikum Ulm und Universität Ulm	Moderat	Enthaltung bei Abstimmung der Empfehlungen 9.17, 9.26, 9.28
Jahn, Patrick, Prof. Dr.	nein	nein	nein	Helsinn & Tesaro	Chugai	Nein	Nein	Institut für Gesundheitswissenschaften	Keine	Keine
Jakob, Tina	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsches Ärzteblatt Update S3-LL HL	Nein	Nein	1. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (Vorstand, stv. Sprecherin FB LL)	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin  Früher: Kliniken Essen-Mitte	Keine	Keine
Keinki, Christian, Dr.	Ja Krebsliga Schweiz	Nein	Ja AIO-Studien, Klinikum Chemnitz, Onkologischer Arbeitskreis Untermain e.V., Janssen, Sächsische Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V., Deutsche Hirntumorhilfe e.V., Non-Hodgkin Lymphome Hilfe e.V.	Nein	Nein	Nein	1. Arbeitskreis Kommunikation der Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie (Sprecher) 2. Kommunikation, Komplementäre Medizin	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  Früher: Vivantes-Netzwerk für Gesundheit GmbH	Keine	Keine
Klimm, Beate, PD Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Maria Hilf Kliniken	Keine	Keine

Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/ Schulungs-tätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autoren-schaft <sup>4</sup>	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümer-interessen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
								Mönchengladbach		
Kobe, Carsten, Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	1. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin 2. Referenznuklearmedizin der GHSG 3. Nuklearmedizin in Diagnostik und Therapie	Uniklinik Köln	Keine	Keine
Köhn, Frank-Michael, Prof. Dr.	Nein	Nein	Ja Ferring Arzneimittel, Lilly, Aristo, Jenapharm, Dr. Kade / Besins, IVF-Zentren Tübingen & Viernheim, Weiterbildung Endokrinologie-AssistentenKliniken Rechts der Isar; Rosenheim, Alpenblick, QZ Urologie Oberfranken, Berlin Brandenburgische Andrologische Gesellschaft, Gesellschaft für Information und Organisation Sexualmedizinische Grundversorgung	Nein	Nein	Nein	1. Deutsche Gesellschaft für Andrologie (Vorstand), Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (Vorstand), Arbeitskreis Andrologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Sprecher), Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, therapie und - wissenschaft (Vorstand, Beirat) 2. Klinische Andrologie, testikuläre Funktionen 3. Dermatologie, Andrologie 4. Spermogramm-kurse für Urologen, Vorträge zu Andrologie	Selbstständig	Keine	Keine
Kreisssl, Stefanie, Dr.	Ja Takeda	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	2. HL fortgeschrittene Stadien, Survivorship, Cancer-related fatigue 3. Hämatologie, Onkologie	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin	Moderat	Enthaltung bei Abstimmung der Empfehlungen 9.16, 9.20, 9.21, 9.25, 9.26, 9.27

Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/Schulungstätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autorenschaft <sup>4</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümerinteressen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
Kreuzberger, Nina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	1. EHA Junior Member 2. Systematische Reviews, prognostische Faktoren HL, prognostische Modelle CLL	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin	Keine	Keine
Kriz, Jan, PD Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Clemenshospital – Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie	Keine	Keine
Kröger, Nicolaus Martin, Prof. Dr.	Ja Sozialgerichte	Ja Novartis, Alexion, Neovii, JAZZ, Sanofi, Amgen	Ja Novartis, Celgene, Neovii	Nein	Ja Neovii, Riemser, Pierre Fabre, Novartis, Celgene	Nein	1. DAG-KBT e.V. (Vorstand), DGHO (Beirat), EBMT (Vorstand), EHA (Board) 2. Autologe und allogene Stammzelltransplantation 3. Hämatologie 4. Universitätsklinikum Hamburg, Medizinische Fakultät	UKE – Onkologisches Zentrum, Klinik für Stammzelltransplantation	Moderat	Keine
Langer, Thomas	Nein	Nein	Ja AWMF	Nein	Nein	Nein	1. Deutsches Netzwerk für evidenzbasierte Medizin 2. Leitlinien und Interessenkonflikte	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.	Keine	Keine
Leibbrand, Birgit, Dr.	Ja Gutachterkommission ÄKWL / Sozialgericht	Nein	Ja DEGEMED / ÄKWL	Ja AWMF Patientenleitlinie HL	Ja Rehabilitationsforschung	Nein	1. Verein für Rehabilitationsforschung (Stv. Vorsitzende), AGORS 2. Onkologische Rehabilitation, Versorgungsforschung 3. Onkologische Rehabilitation 4. Zertifizierte Fortbildung in der Rehaklinik	Salzetalklinik, DRV Westfalen	Keine	Keine
Leiber, Christian, Dr. med.	Ja Boston Scientific, Coloplast	Nein	Ja 2. Kurs systemische Sexualtherapie 4, OTA-Kurs, 7th International Advanced Wilson´s Master Class for serious Penile Implanters and Penile Reconstructiv	Nein	Nein	Nein	1. DGU, DGA, ESSM, AK Andrologie der DGU, ISG e.V. 2. Andrologie 3. Urologie/Andrologie (klinisch und operativ) 4. ISG-Expertentage	Universitätsklinikum Freiburg – Klinik für Urologie, Department Chirurgie	Keine	Keine

Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/Schulungstätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autorenschaft <sup>4</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümerinteressen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
			Surgeons, „Pornokonsum und sexuelle Störungen“, Thema Kinderwunsch							
Lüneberg, Jan, Patientenvertreter	Nein	nein	Nein	Nein	Nein	Nein	1. Vorstandsmitglied der DLH	In Rente	Keine	Keine
Meissner, Julia, Dr.	Ja Takeda	Ja MSD	Nein	Nein	Ja GHSG, Takeda, MSD	Nein	1. Mandatsträger S2 LL Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen 2. Gonadotoxizität von Chemotherapie 3. Hämatologie	Universitätsklinikum Heidelberg	Moderat	Enthaltung bei Abstimmung der Empfehlungen 9.16, 9.17, 9.20, 9.21, 9.25, 9.26, 9.27, 9.28
Micke, Oliver, Prof. Dr. med.	Nein	Ja Clinigen	Ja Clinigen	Nein	Nein	Nein	1. AG PRIO, Deutsche Krebsgesellschaft, DEGRO, BVDST 2. Gutartige Erkrankungen, Spiritualität, Komplementärmedizin 3. Strahlentherapie und Radioonkologie	Franziskus Hospital Bielefeld	Keine	Keine
Miederer, Matthias, PD Dr.	Ja Novartis	Nein	Ja Novartis, Janssen, IPSEN	Nein	Nein	Nein	1. Ausschuss Therapie der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin 2. Präklinische und klinische Forschung Radionuklidtherapie und PET Imaging 3. PET/CT Diagnostik, nuklearmedizinische Therapie	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	Moderat	Keine
Möller, Peter, Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	1. DGP, DGHO, ASH 2. Lymphopathologie 3. Diagnostik	Universitätsklinik Ulm	Keine	Keine
Momotow, Jesko, Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	1. Marburger Bund (passives Mitglied)	Universitätsklinik Köln	Keine	Keine

Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/Schulungstätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autorenschaft <sup>4</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümerinteressen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
Monsef, Ina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin	Keine	Keine
Mossakowski, Lara	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin und Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie  Früher: Kreiskrankenhaus aus Dormagen	Keine	Keine
Müller, Horst, Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	GHSG – Studienzentrale	Keine	Keine
Naumann, Ralph, Prof. Dr.	Ja Onkowissen.de	Ja Deutsche Hodgkin Studiengruppe, DGHO, Amgen, Takeda	Ja Janssen, Rems-Murr Klinikum Winnenden, AstraZeneca	Ja Buchbeiträge (Differenzial diagnostik und –therapie in der Inneren Medizin), Wissenschaftliche Journals	Ja Prüfer- und Stellvertreterfunktion (Hämatologie und Onkologie)	Nein	1. DGHO, DGP, DAG-KBT, DKG, AIO, DGIM, ASH, EHA, ESMO, ASCO, ADHOK, BDI 2. Multiples Myelom, maligne Lymphome, HL 3. Diagnostik und Therapie von hämatologischen und onkologischen Erkrankungen, Palliativmedizin 4. Klinik-interne Fortbildungen	St. Marien-Krankenhaus Siegen – Klinik für Hämatologie, Medizinische Onkologie und Palliativmedizin	Moderat	Enthaltung bei Abstimmung der Empfehlungen 9.16, 9.20, 9.21, 9.25, 9.26, 9.27
Nebe, Carl Thomas, Dr.	Ja Miltenyi Biotech	Ja Miltenyi Biotech	Nein	Nein	Ja CAR T-Zellen	Nein	1. Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Labor & Durchflusszytometrie, DGHO Arbeitskreis Labor 2. Hämatologische Diagnostik 3. Diagnostik hämatologischer Erkrankungen 4. IGLD Arbeitskreis Labor	Selbstständig, FA für Laboratoriumsmedizin	Keine.	Keine.
Paradies, Kerstin	Nein	Ja MSD	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nat. Gesundheitsakademie Berlin	Moderat	Enthaltung bei Abstimmung der Empfehlungen

Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/Schulungstätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autorenschaft <sup>4</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümerinteressen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
										9.17, 9.26, 9.28
Pfeifer, Renate	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	1. BAG SELBSTHILFE (Vorstand), DLH, Patientenvertretung im Gemeinsamen Bundesausschuss	Keiner  Früher: Förderkreis für krebskranke Kinder und Jugendliche Bonn e.V.	Keine	Keine
Rhiem, Kerstin, PD Dr.	Nein	Ja Tesaro, Pfizer	Ja Pfizer, Roche	Ja AstraZeneca	Ja OlympiaD Studie (kein Honorar)	Ja DGGG, NWGGG, DKG, ENTOG, DGS, DHV, BRCA-Netzwerk, AET der DKG, AGO, GBG	2. Hereditäre gynäkologische Tumorerkrankungen, klinische Studien bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs zu zielgerichteten Therapiestrategien und risikoangepasster Prävention, Risikokommunikation 3. hereditäre gynäkologische Tumorerkrankungen, klinische Studien bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs zu zielgerichteten Therapiestrategien 4. Arbeitsgemeinschaft Curriculum des Dt. Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Lehrkoordinatorin Studium der Humanmedizin der Universitäts-Frauenklinik Köln und des Zentrums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs	Universitätsklinikum Köln, Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs	Keine	Keine
Rosenbrock, Johannes, Dr.	Nein	Nein	Nein	GHSG	Nein	Nein	1. DEGRO (Strahlentherapie) 2. Hodgkin-Lymphom 3. Strahlentherapie	Uniklinik Köln – Klinik für Strahlentherapie	Keine	Keine
Rosenwald, Andreas, Prof. Dr.	Ja Bristol-Myers Squibb, Roche	Nein	Ja Städtisches Klinikum München	Nein	Nein	Patent no: 8748114, Application no: 20150132297	1. Fachausschuss "Klinische Forschung, kliniknahe Grundlagenforschung", Deutsche Krebshilfe Bonn 2. Hämatopathologie 3. Hämatopathologie	Universität Würzburg – Pathologisches Institut	Moderat	Enthaltung bei Abstimmung der Empfehlungen 9.17, 9.26, 9.28
Rüffer, Jens Ulrich, PD Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Innovationsfonds	Ja Takeda	1. DGIM, DfAG, DGHO, DKG 2. Shared decision making 3. Zweitmeinung	TAKEPART media & science GmbH	Hoch	Enthaltung bei Diskussion und Abstimmung der Empfehlungen 9.16, 9.20,

Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/Schulungstätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autorenschaft <sup>4</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümerinteressen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
										9.21, 9.25, 9.26, 9.27
Rüssel, Jörn, Dr. med.	Ja Versicherungen und Gerichte, HMO AG	Ja Roche, Merck Serono, Sanofi Aventis, Riemser Pharma, Shire, Pharma Mar, BMS, MSD	Ja Novartis, Sanofi Aventis, Dres. Schlegel und Schmidt, Bayer AG, Astra Zeneca, Servier	Ja	Ja Industriestudien	Ja Bayer AG	1. Deutsche Krebsgesellschaft, Marburger Bund 2. Supportivtherapie, onkologische Studien 3. Gastrointestinale Onkologie, Hämatologie	Carl-von-Basedow-Klinikum Saalekreis gGmbH  Früher: Universitätsklinikum Halle	Moderat	Enthaltung bei Abstimmung der Empfehlungen 9.17, 9.26, 9.28
Sasse, Stephanie, PD Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Affimed	Nein	2. Immunmodulatorische Therapie bei HL 3. Therapie von Lymphomen, Leukämien und soliden Tumoren	Uniklinik Köln - Klinik I für Innere Medizin	Keine	Keine
Scheid, Christof, Prof. Dr.	Ja Amgen	Ja Amgen, Janssen, Celgene, Takeda	Ja Amgen, Janssen, Celgene, Takeda	Nein	Ja Takeda	Nein	1. DAG-KBT 2. Myelom, Transplantation, CART 3. Allogene Transplantation	Uniklinik Köln - Klinik I für Innere Medizin	Moderat	Enthaltung bei Abstimmung der Empfehlungen 9.16, 9.20, 9.21, 9.25, 9.26, 9.27
Schmidberger, Heinz, Prof. Dr.	Ja Varian	Ja Varian	Nein	Nein	Nein	Nein	1. Deutsche Krebsgesellschaft 2. Maligne lymphoma, Gastrointestinale Tumore, Strahlenbiologie, klinische Strahlensensibilität 3. Strahlenbiologie, klinische Strahlensensibilität, Urogenitale Tumore	Universitätsmedizin Mainz - Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie	Keine	Keine
Schüring, Andreas, Priv.Do. Dr. med.	Nein	Ja Novartis	Nein	Nein	Nein	Nein	1. DGRM 2. Fertilitätsprotektion	MVZ KITZ Regensburg GmbH  Früher: Uniklinik Münster	Moderat	Keine



Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/Schulungstätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autorenschaft <sup>4</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümerinteressen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
Schwaneer, Ingo, Dr.	Nein	Ja Abbvie, Celgene, Janssen, Roche, Novartis	Ja Charité, DKG	Ja Wissenschaftliche Journals	Ja Diverse klinische Studien	Nein	1. Interessensverband der Berliner niedergelassenen Onkologen (NIO Berlin e.V.), Interessensverband der niedergelassenen Onkologen Deutschlands (BNHO), DGHO 2. CLL	Niedergelassenen	Moderat	Keine
Skoetz, Nicole, PD Dr.	Ja Cochrane Library, diverse Journals	Ja Cochrane Scientific Committee	Ja Cochrane Workshops	Ja Cochrane Reviews	Nein	Nein	1. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., DGHO 2. Systematic Reviews, Metaanalysen	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin	Keine	Keine
Stattaus, Jörg, PD Dr.	Nein	Nein	Nein	Ja Springer „Uroonkologie“ (Co-Autor)	Nein	Nein	1. Deutsche Röntgengesellschaft, Rheinisch-Westfälische Röntgengesellschaft, Deutsche Krebsgesellschaft 2. Therapieansprechen 3. Onkologische Bildung (CT, MRT, PET/CT extern)	Bergmannsheil und Kinderklinik Buer	Keine	Keine
Tamm, Ingo, PD Dr.	Ja Paraxel	Ja Lilly Pharma, Novartis, Pfizer, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Amgen, Janssen-Cilag, Roche, MSD, Ipsen, Takeda, Bayer, Celgene, LeoPharma	Ja Omnicare, MSD, Amgen, BMS, Celgene, Janssen	Ja Verschiedene Pharmafirmen	Ja Verschiedene klinische Studien, u.a. mit der deutschen Studiengruppe Hodgkin	Nein	1. DGHO, AIO, ASH, ASCO, Home-care, BNHO, NIO: Mitgliedschaft 2. Teilnahme an klinischen Studien im Rahmen der Praxistätigkeit als Studienarzt 3. Internistische Hämatologie und Onkologie als niedergelassener Arzt	Onkologische Schwerpunktpraxis Kurfürstendamm	Moderat	Betrifft die Empfehlungen 9.16, 9.17, 9.20, 9.21, 9.25, 9.26, 9.27, 9.28  Hat grundsätzlich kein Stimmrecht/Mandat für Abstimmungen, daher keine Einschränkung/Enthaltung.
Toth, Bettina, Prof. Dr.	Ja Exeltis	Nein	Ja Gedeon Richter, Jenapharm, Bayer	Nein	Ja Bayer, Ferring	Ja Gesellschafter bei Reprognostics	1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Reproduktionsmedizinische Zentren Baden-Württemberg 2. Reproduktionsimmunologie, Abort, Implantationsversagen, Gerinnung	Medizinische universität Innsbruck  Früher: Universitätsfrauenklinik Heidelberg	Keine	Keine

Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/Schulungstätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autorenschaft <sup>4</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümerinteressen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
							3. Reproduktionsimmunologie, Abort, Implantationsversagen, Gerinnung 4. Durchführung von nationalen und internationalen Kongressen			
Trenker, Corinna, Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Deputy / Stellvertreter diverser klinischer Studien zu Lymphomen	Nein	1. DEGUM, DEGIM, GLA 2. Sonografie, Kontrastmittel-unterstützte Sonografie in Hämatologie und Onkologie 3. Funktionsdiagnostik, Sonografie, Stationsversorgung	Universitätsklinikum Marburg – Abteilung für Hämatologie, onkologie und immunologie	Keine	Keine
Umlauff, Lisa	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Hochschulinterne Forschungsförderung Deutsche Sporthochschule Köln	Nein	2. Systematische Reviews, prognostische Faktoren HL, prognostische Modelle CLL, Molekulare Sportmedizin	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin	Keine	Keine
Von Tresckow, Bastian, PD Dr.	Ja Amgen, Pfizer, Takeda, MSD	Nein	Ja Roche, Takeda, MSD	Nein	Ja Novartis, MSD, Takeda	Nein	1. German Hodgkin Study Group, German Lymphoma Alliance, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin 2. Hodgkin Lymphom 3. Lymphome 4. Ja	Uniklinik Köln – Klinik I für Innere Medizin	Moderat	Betrifft die Empfehlungen 9.16, 9.17, 9.20, 9.21, 9.25, 9.26, 9.27, 9.28  Hat grundsätzlich kein Stimmrecht/Mandat für Abstimmungen, daher keine Einschränkung/Enthaltung.
Wetter, Axel	Ärztekammer	Nein	Haus der Tochter	Nein	Nein	Nein	1. DRG, DGN, DGNR, DEGIR 2. Prostata PET, MRT 3. Onkologie	Uniklinik Essen	Keine	Keine

Name, Vorname, Titel	Berater-/Gutachter-tätigkeit <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat <sup>2</sup>	Honorierte Vortrags-/Schulungstätigkeit <sup>3</sup>	Honorierte Autoren-/Co-Autorenschaft <sup>4</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>5</sup>	Eigentümerinteressen <sup>6</sup>	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen <sup>7</sup>	Arbeitgeber	Relevanz	Einschränkungen/Enthaltungen
Wyen, Christoph, PD Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Praxis am Ebertplatz	Keine	Keine
Prof. Dr. Markus Essler	Prof. Essler hat nicht an den Konsensusprozessen teilgenommen und keine Angaben zu Interessen gemacht.									

1 = Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

2 = Honorierte Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)

3 = Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

4 = Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

5 = Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

6 = Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

7 = Hierzu wurden folgende Aspekte abgefragt: 1. Mitgliedschaft /Funktion in Interessenverbänden; 2. Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen; 3. Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten; 4. Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten; 5. Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft; 6. sonstige relevante Interessen

8 = Einstufung bzgl. der Relevanz

## 12.2. Ergebnisse der aktualisierten Meta-Analysen

### 12.2.1. PET-basierte Behandlung beim Hodgkin Lymphom im frühen Stadium

Abbildung 6: PET-basierte Behandlung beim Hodgkin Lymphom im frühen Stadium – Overall Survival

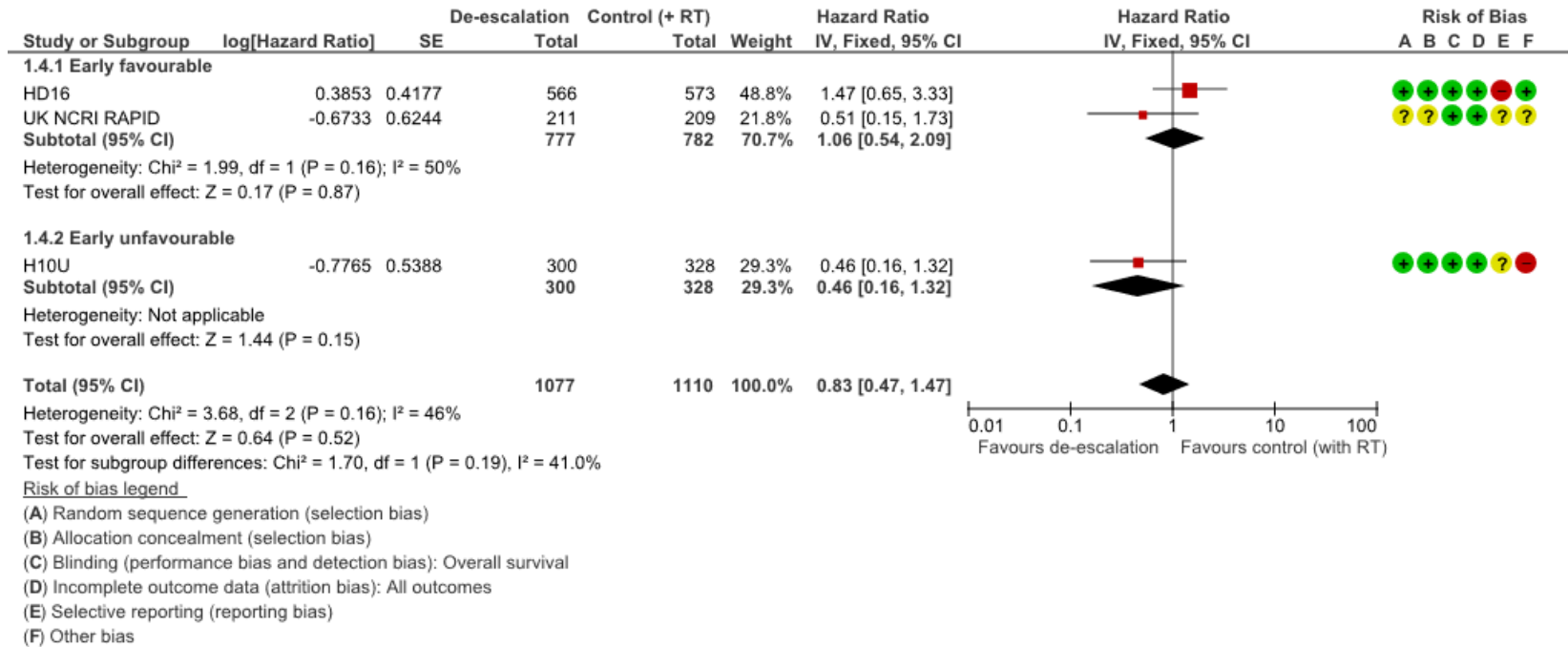
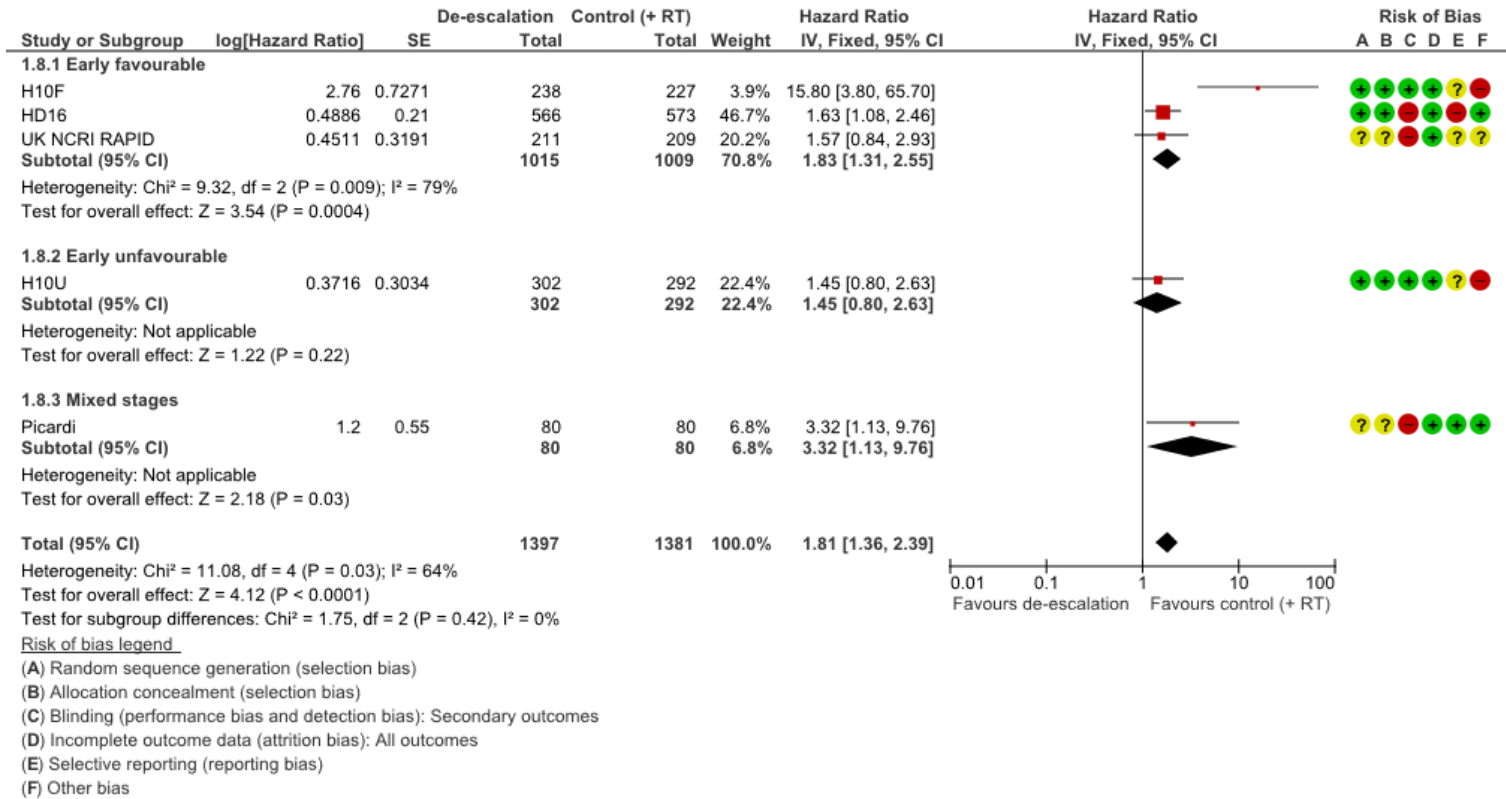


Abbildung 7: PET-basierte Behandlung beim Hodgkin Lymphom im frühen Stadium – Progression-free Survival



## 12.3. Evidenztabelle und Bewertung der Evidenz mittels der GRADE-Methodik

### 12.3.1. Diagnostik und Stadieneinteilung (Kapitel 3)

#### 12.3.1.1. Stellenwert der Knochenmarkbiopsie (Vijayakumar and Myrianthopoulos)

Tabelle 9: Evidenzbasierte Empfehlung 3.8.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Adams, Kwee et al. 2014)  SR 1a	<p>studies searched until 8 May 2013 in</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PubMed/Medline</li> <li>Embase databases</li> </ul> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Studies investigating the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma</li> <li>„... only studies that</li> </ul>	<p>The combination of bone marrow biopsy (BMB) and follow-up FDG-PET/CT as reference standard (n = 7)</p> <p>BMB as reference standard (n = 2)</p> <p>As compared to FDG-PET/CT alone</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Sensitivity</b></li> <li><b>Specificity</b></li> </ul>	<p>9 studies reporting on 955 patients included in review</p> <p>Quantitative analysis (MA): 9 studies included</p> <p><b>Results:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> not reported</li> <li><b>PFS:</b> not reported</li> <li><b>Safety/AEs:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li>Other relevant outcomes</li> <li>Sensitivity of FDG-PET/CT for the detection of bone marrow involvement:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Range: 87,5%-100%</li> <li>Pooled estimate: 96,9% (95% CI: 95%-99%)</li> </ul> </li> <li>Specificity of FDG-PET/CT for the detection of bone marrow involvement:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Range: 86,7%-100%</li> <li>Pooled estimate: 99,7% (95% CI: 98,9%-100%)</li> </ul> </li> <li>Area under the sROC curve: 0.9860</li> </ul>	<p>Overall quality of included studies: moderate</p> <p><b>Follow-Up:</b> not reported <b>Randomisation:</b> not reported <b>ITT:</b> not reported <b>Blinding:</b> not reported <b>Funding:</b> Financially supported by an Alpe d'HuZes/ Dutch Cancer Society Bas Mulder Award for TCK (author) and by a ZonMW AGIKO stipend for TCK</p> <p>Heterogeneity: -Random effects model -I<sup>2</sup> = 32.8% (diagnostic odds ratios), I<sup>2</sup> = 34.3% (proportions of FDG-</p>	<p>El-Galaly (2012) Cortés-Romera et al. (2013) Agrawal et al. (2013) Muzahir et al. (2012) Pelosi et al. (2011) Mittal et al. (2011) Cheng et al. (2011) Moulin-Romsee et al. (2010) Ngeow et al. (2009)</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>used at least both BMB and follow-up FDG-PET/CT studies as reference standard were included... „</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>newly diagnosed Hodgkin lymphoma</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Review articles, meta-analyses, (conference) abstracts, editorials or letters, case reports, guidelines for management , studies including 10 or fewer patients, studies carried out in animals, and</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>„The weighted summary proportion of FDG-PET/CT-negative patients with a positive BMB among all cases was 1.1% (95% CI= 0.6%-2.0%)“</li> </ul> <p>Descriptive statistics: patient characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: 6-87</li> <li>Gender: male &gt; female</li> <li>Ann-Arbor Stage: I - IV</li> <li>country of origin:</li> <li>Spain</li> <li>India</li> <li>Pakistan</li> <li>Denmark</li> <li>Italy</li> <li>India</li> <li>USA</li> <li>France</li> <li>Singapore</li> </ul>	PET/CT-negative cases with a positive BMB)	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>ex vivo studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studies that did not allow separate data extraction of newly diagnosed Hodgkin lymphoma patients from previously treated Hodgkin lymphoma cases or other nonHodgkin lymphoma cases</li> <li>• studies that used a stand-alone PET system (i.e. without CT-based attenuation correction of PET data)</li> <li>• Studies in which the FDG-PET field of view included less than the area from the base of the</li> </ul>					



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	skull to the pubic symphysis <ul style="list-style-type: none"> <li>BMB not used as (part of the) reference standard,</li> </ul>					
(Adams, Nivelstein et al. 2015b) Review	Not reported	Comparison of bone marrow biopsy and FDG- PET	<b>Clinical utility of bone marrow biopsy (BMB) and FDG- PET</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Bone marrow</b> involvement is rare in Hodgkin lymphoma, with a BMB-based incidence varying between 4% and 14%</li> <li>In clinical/radiological stage IA or IIA disease (without taking into account BMB results), the incidence of bone marrow involvement has been reported to be even lower or close to, if not, 0%</li> <li>BMB-based lymphomatous involvement has not been proven to be a major adverse predictor of outcome in Hodgkin lymphoma. In the cohort on the development of the IPS in advanced stage Hodgkin lymphoma, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in 614 patients with BMB-proven bone marrow involvement (60% and 70%, respectively) were not significantly different from</li> </ul>	Not a <i>systematic</i> review	<ul style="list-style-type: none"> <li>Weigler-Sagie 2014</li> <li>Cortees-Romera 2013</li> <li>Agrawal 2013</li> <li>Muzahir 2012</li> <li>El-Galaly 2012</li> <li>Pelosi 2011</li> <li>Mittal 2011</li> <li>Cheng 2011</li> <li>Moulin-Romsee 2010</li> <li>Ngeow 2009</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Voltin, Goergen et al. 2018)	<b>n = 832</b>  <b>Inclusion Criteria:</b>	NA	• NA	<p>those in 1351 patients without bone marrow involvement according to BMB (61% and 74%, respectively)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>FDG-PET</b> is much more frequently positive for bone marrow involvement than BMB in patients with Hodgkin lymphoma and has therefore been proposed as a very sensitive method for the detection of bone marrow involvement that may surpass the diagnostic yield of BMB.</li> <li>• Multiple studies have shown that a considerable proportion of Hodgkin lymphoma patients with a positive BMB do not have pathological FDG uptake in the bone marrow.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sensitivity:</b> baseline PET vs. BM biopsy (ref., 95% CI) 95% (75.1 – 99.9)%</li> <li>• <b>Specificity:</b> baseline PET vs. BM biopsy (ref.) 86.5% (83.9 – 88.7)%</li> <li>• <b>PPV:</b> baseline PET vs. BM biopsy (ref.) 14.7% (9.1 – 22.0)%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> 7.5 years</li> <li>• <b>Follow-up:</b> not reported</li> <li>• <b>ITT:</b> not applicable</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> none</li> <li>• <b>Other limitations:</b> none identified</li> </ul>
Combined results from open-label, randomised, phase III trials HD16, HD17 and HD18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Newly diagnosed, biopsy-proven HL</li> <li>• PET scanning and BM biopsy during staging</li> </ul>					

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics: HD16 (n = 219)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 36</li> <li><b>Stage:</b> (not reported) I-II: 219/219, III-IV: NA</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics: HD17 (n = 184)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 30</li> <li><b>Stage:</b> (not reported) I-II: 184/184, III-IV: NA</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics: HD18 (n = 429)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 32</li> </ul> <p><b>Stage:</b> (not reported) I-II: 69/429, III: 192/429, IV: 168/429</p>				<ul style="list-style-type: none"> <li><b>NPV:</b> baseline PET vs. BM biopsy (ref.) 99.9% (99.2 – 100)%</li> </ul>	

## 12.3.1.2. PET/CT beim Staging/Initialdiagnostik (RCTs bzw. Testgütekriterien) (Vijayakumar and Myriantopoulos)

Tabelle 10: Evidenzbasierte Empfehlung 3.14.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Bednaruk-Mlynski, Pienkowska et al. 2015) Diagnostic test accuracy single studies	<p><b>Diagnostic PET/CT</b> <b>n = 96</b></p> <p><b>Recruitment:</b> 2008-2011</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with newly diagnosed HL</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> Median age: 36 years (range: 19-78 years)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>51 males and 45 females</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p><b>n = 96</b> CT imaging</p>	<p><b>n = 96</b> PET/CT imaging</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> Median age = 36 years (19-78 years old patients)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Disease stage evaluation</b></li> <li><b>Detection of lesions</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Diagnostic accuracy</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivity: not reported</li> <li>Specificity: not reported</li> </ul> </li> <li><b>Disease stage evaluation:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Concordance: 63%</li> <li>Upstaging by PET/CT: 28%</li> <li>Downstaging by PET/CT: 6%</li> </ul> </li> <li><b>Other:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Detection of nodal areas PET/CT: 907 CT: 807</li> <li>Detection of extranodal areas PET/CT: 73 in 52 pts CT: 25 in 21 pts</li> <li>Detection of spleen involvement PET/CT: 27 CT: 9</li> <li>Detection of liver involvement PET/CT: 2 CT: 2</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> not reported</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> not reported</li> <li><b>Blinding:</b> The radiologist and nuclear medicine specialist were blinded to the original local-center assessment and were not aware of their mutual staging</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> no reference standard to be able to calculate sensitivity, specificity, PPV and NPV</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Hutchings, Loft et al. 2006)	<p><b>Diagnostic PET/CT</b>  <b>n = 99</b>                      All patients were given oral and intravenous contrast agents</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>newly diagnosed HL</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diabetes mellitus</li> <li>Pregnancy</li> <li><b>age under 18 years</b></li> </ul>	<p><b>staging PET/CT</b></p> <p>n = 61                      whole-body scans (mid-brain to upper thigh), 45-90 minutes after i.v. injection of approximately 400 MBq 18 F-FDG</p> <p>GE LS Discovery PET/CT scanner</p>	<p><b>Reference standard</b></p> <p>n = 99                      A standard of reference for each nodal region and organ was determined using all available information including scan results, histology and a</p>	<p><b>Diagnostic accuracy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivity</li> <li>Specificity</li> <li>Positive predictive value (PPV)</li> <li>Negative predictive value (NPV)</li> <li>SUVmax (analyses of 60 patients who underwent staging PET/CT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Detection of BM involvement, foci                      PET/CT: 23 pts                      CT: 4 pts</li> <li>Detection of lung involvement:                      PET/CT: 12 pts                      CT: 10 pts</li> <li>The study indicated that PET/CT should be mandatory in the initial staging of HL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> November 2001- June 2004</li> <li><b>Follow-up:</b> mean: A:24.4, B:22.7; median: A:23.8, B:20.8; range: A: 2.0-40.8, B: 2.0-40.8</li> <li><b>ITT:</b> not applicable</li> <li><b>Randomisation:</b> not applicable</li> <li><b>Blinding:</b> nuclear medicine physicians: blind to the CT results and all other clinical information except the diagnosis,</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
		<p>(General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA), emission scans of 3 minutes per bed position</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median: 37.3 (range: 18.6-79.2)</li> <li>• <b>Stage:</b> I: 11 (18%), II: 24 (39%), III: 18 (30%), IV: 8 (13%)</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul> <p><b>Staging PET</b> n = 99 whole-body scans (mid-brain to upper thigh), 45-90 minutes after i.v. injection of</p>	<p>minimum of one year's clinical follow-up data. Region/organ with involvement seen on both PET and CT: true positive focus, site with no suspicious signs on PET and CT: true negative</p> <p>In eight cases, there was histological evidence to prove or disprove the presence of disease (three lymph node, three bone marrow, and two liver biopsies; all other discrepant findings: status of the</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Negative predictive value</b> CT: 92,3% (90.1-94.0) PET: 96,3% (94.9-97.3) PET/CT: 96,2% (93.9-97.6)</li> <li>• <b>Organ staging</b> (CT: n= 392, PET: n= 396, PET/CT: n= 244, SUVmax: n= 180)</li> <li>• <b>Sensitivity</b> CT: 37,0% (26.3-49.1) PET: 86,0% (76.0-92.2) PET/CT: 72,7% (58.6-83.4)</li> <li>• <b>Specificity</b> CT: 99,7% (98.7-99.9) PET: 96,5% (94.5-97.8) PET/CT: 94.6-98.5)</li> <li>• <b>Positive predictive value</b> CT: 94,4% (78.5-98.8) PET: 78,2% (67.8-85.9) PET/CT: 80,0% (65.7-89.3)</li> <li>• <b>Negative predictive value</b> CT: 92.2% (89.6-94.2) PET: 97,9% (96.2-98.9) PET/CT: 95,8% (92.9-97.5)</li> </ul>	<p>radiologists: blind to the results of PET</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> none</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
		approximately 400 MBq 18 F-FDG  <u>Baseline            characteristics:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median: 36.2 (range: 18.6-79.2)</li> <li>• <b>Stage:</b> I: 22 (22%), II: 42 (42%), III: 27 (27%), IV: 8 (8%)</li> </ul> <u>Recurrence            status: <b>not            reported</b></u>	region/organ determined using information from treatment monitoring and follow-up examinations			

Evidenzbasierte Empfehlung 3.14.: [Votin 2018](#)

**Tabelle 11: Evidenzbasierte Empfehlung 3.15.**

Weitere Literatur 3.15: (Specht, Yahalom et al. 2014) (Leitlinie)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Girinsky, Auperin et al. 2014) Randomized EORTC/LYSA/FIL Intergroup H10 trial 2b	<p><b>n = 135</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pat. with untreated clinical stages of I/II supradiaphragmatic HL</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics across groups:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> 15-70 years (Median: 32.2 years)</li> <li><b>Stage:</b> I: 13%, II: 87%</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p><b>n = 88</b></p> <p>CT scan without IV contrast</p>	<p><b>n = 47</b></p> <p>CT scan with IV contrast</p>	<p><b>Role of FDG-PET in the implementation of INRT in patients treated</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> not reported</li> <li><b>PFS:</b> not reported</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Other:</b></li> <li>Pre-chemotherapy FDG-PET lead to significantly better INRT delineation without the necessity of increasing radiation volumes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> September 2007 - December 2010</li> <li><b>Follow-up:</b> not reported</li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> <li><b>Randomisation:</b> yes</li> <li><b>Blinding:</b> not reported</li> <li><b>Funding:</b> supported by Association pour la Recherche sur le Cancer (3154)</li> </ul>



12.3.1.3. **Typische Symptome (EK)**

12.3.1.4. **Anforderungen an die pathologische Diagnostik (Referenz-pathologie notwendig?) (EK)**

12.3.1.5. **Anforderungen an die Diagnostik (EK)**

12.3.1.6. **Psycho-onkologische Diagnostik (LA)**

12.3.1.7. **Bildgebung in der Radioonkologie (LA)**

12.3.1.8. **Bewertung der Evidenz zum Kapitel Diagnostik und Stadieneinteilung**

Literatur:

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
3.8.Knochenmark-biopsie	Diagnostic test accuracy systematic review	Sensitivität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Spezifität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high

Literatur: (Hutchings, Loft et al. 2006), (Bednaruk-Mlynski, Pienkowska et al. 2015), (Votin, Goergen et al. 2018)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
3.14. PET/CT - Staging	Diagnostic test accuracy single studies	Sensitivität <sup>1</sup>	-	-	-	+ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
3.14. PET/CT - Staging		Spezifität <sup>1</sup>	-	-	-	+ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ <b>moderate</b>

1: "The lack of a satisfactory diagnostic gold standard limits the reliability of accuracy calculations"

2: nur Hutchings 2006 (99 Patienten) berichtet Sensitivität und Spezifität, da nur in dieser Studie versucht wurde, zu detektieren, ob ein Lymphknoten tatsächlich befallen oder nicht befallen ist.

Literatur: (Girinsky, Auperin et al. 2014)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
3.15. PET/CT	RCT	Abgrenzung Bestrahlungsbereich	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊖⊖ <b>low</b>

1 Die Studien untersuchten randomisiert nicht den Stellenwert einer initialen PET-Untersuchung, sondern von dem interim PET, zu dessen Interpretation allerdings die initiale PET-Untersuchung notwendig war

## 12.3.2. Therapie des frühen Stadiums (Kapitel 5)

### 12.3.2.1. Therapie im frühen Stadium (RCTs) (Vijayakumar and Myriantopoulos)

Tabelle 12: Evidenzbasierte Empfehlung 5.2.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Blank, von Tresckow et al. 2017) SR Ia	<p>RCTs searched in</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cochrane Central Register of Controlled Trials from January 1977 to November 2010, for the update from December 2010 to December 2016</li> <li>MEDLINE (Ovid) from January 1977 to November 2010, for the update from December 2010 to December 2016</li> <li>Embase from January 1977 to June 2009</li> </ul>	<p>Interventional group received chemotherapy and radiotherapy Control group received conventional chemotherapy</p> <p>Chemotherapy regimens: ABVD in five trials CVPP in one trial EBVP in one trial Radiation therapy regimens: IFRT in three trials EFRT in one trial Mixed radiotherapy in one trial Subtotal node radiotherapy in one trial</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Overall survival (mortality)</b></li> <li><b>Progression-free survival</b></li> <li><b>Treatment response</b></li> <li><b>Adverse events</b></li> </ul>	<p>7 trials reporting on 2564 patients included in review</p> <p><b>Results: (A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (mortality)</b> HR: 0.31 95%CI: 0.19-0.50 (without trial and after 5 years)</li> <li><b>PFS</b> HR: 0.42 95%CI: 0.25-0.72</li> <li><b>Safety/AEs</b></li> <li>Infection related mortality: RR: 0.33 95%CI: 0.01-8.06</li> <li>Second cancer related mortality: RR: 0.53 95%CI: 0.07-4.29</li> <li>Cardiac related disease mortality: RR: 2.94 95%CI: 0.31-27.55</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Other relevant outcomes:</b></li> </ul>	<p>Overall quality of included studies: moderate</p> <p><b>Follow-Up:</b> 5 years for OS and PFS <b>Randomisation:</b> yes <b>ITT:</b> Not sufficiently reported <b>Blinding:</b> no <b>Funding:</b> UKK Köln, Klinik I für Innere Medizin, BMBF</p> <p>Heterogeneity:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Random effects model</li> <li><math>I^2 = 52%</math> (OS), <math>I^2 = 69%</math> (PFS), <math>I^2 = 67%</math> (CR)</li> </ul>	<p>Bloomfield 1982 (GALGB 7751) Eghbali 2005 (EORTC-GELA H9-F) Raemakers 2014 (H10F, H10U) Meyer 2005 (HD6) Aviles 1998 (Mexico B2H031) Straus 2004 (MSKCC trial #90-44) Radford 2013 (RAPID trial)</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conference proceedings of the annual meetings of the following societies for abstracts (2000 to 2015, if not included in CENTRAL):</li> <li>American Society of Hematology (ASH)</li> <li>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</li> <li>International Symposium on Hodgkin Lymphoma (IHSL) (update until 2013)</li> <li>Handsearching: We checked the reference lists of all identified trials, relevant review articles and</li> </ul>	<p>Involved-node radiotherapy in one trial</p> <p>Authors defined two different cohorts for data analysis:</p> <p>A: "Same number of chemotherapies in both arms"</p> <p>B: "Different number of chemotherapies in both arms"</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Complete response rate: RR: 1.08 95%CI: 0.93-1.25</li> </ul> <p><b>Results: (B)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (mortality)</b> HR: 2.12 95%CI: 1.03-4.37</li> <li><b>PFS</b> HR: 0.42 95%CI: 0.14-1.24</li> <li><b>Safety/AEs</b></li> <li>Infection related mortality: RR: 6.90 95%CI: 0.36-132.34</li> <li>Second cancer related mortality: RR: 2.22 95%CI: 0.70-7.03</li> <li>Cardiac related disease mortality: RR: 0.99 95%CI: 0.14-6.90</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li>Other:</li> <li>Complete response rate: not reported</li> </ul> <p>Descriptive statistics: patient characteristics</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Gender:</b> male &gt; female</li> <li><b>Age:</b> 15-75</li> </ul>		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>current treatment guidelines for further literature.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Personal contacts: We contacted experts in the field in order to retrieve information on unpublished trials</li> </ul> <p><b><u>Inclusion criteria:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RCTs comparing chemotherapy alone with combined modality treatment consisting of chemotherapy plus radiotherapy</li> <li>Treatment-naïve stage I and II HL</li> <li>newly diagnosed patients with</li> </ul>					

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>early favourable and early unfavourable stages clinical stage (Voong, McSpadden et al.) I and CS II Hodgkin lymphoma (HL)</p> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs comparing chemotherapy alone with chemotherapy plus radiotherapy in patients with all stages of HL if more than 20% of patients had advanced disease</li> <li>• quasi- randomised trials</li> <li>• trials including fewer than</li> </ul>					

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	10 patients per arm					

Tabelle 13: Evidenzbasierte Empfehlung 5.2.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Thomas, Ferme et al. 2018)  EORT-GELA H9-F Intergroup randomised trial; Update of study from (Blank, von Tresckow et al. 2017)	<p><b>n = 783 (enrolled)</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>untreated stage I or II supradiaphragmatic HL without</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>one of the following risk factors: age 50 years or more, 4 to 5 nodal areas involved, mediastinum-thoracic ratio of 0.35 or more, erythrocyte sedimentation rate of 30mm or more in first hour with B symptoms</li> <li>lymphocyte predominant nodular HL subtype</li> <li>concomitant or previous malignancies other than basal skin or in situ carcinoma of the cervix, concomitant other severe illness, or HIV positivity</li> </ul>	<p><b>Arm A:</b> n = 130 6x EBVP, no RT</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 31</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul> <p><b>Arm B:</b> n = 209 6x EBVP followed by low-dose RT with 20 Gy in 10 fractions</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 30</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> </ul>	<p><b>Arm C:</b> n = 239 6x EBVP followed by standard-dose IFRT with 36 Gy in 18 fractions</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 31</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relapse-free survival</li> <li>Event-free survival</li> <li>OS</li> <li>AEs, SAEs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Relapse-free survival:</b> at 5 years <ul style="list-style-type: none"> <li>Arm A: 69.8% (62.4 - 75.9)</li> <li>Arm B: 84.2% (79.3 - 88)</li> <li>Arm C: 88.6% (84.6 - 91.6)</li> </ul> </li> <li><b>Event-free survival:</b> at 5 years <ul style="list-style-type: none"> <li>Arm A: 69% (60 - 77)</li> <li>Arm B: 84% (78 - 88)</li> <li>Arm C: 88% (83 - 92)</li> </ul> </li> <li><b>OS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>at 5 years <ul style="list-style-type: none"> <li>Arm A: 97% (92 - 99)</li> <li>Arm B: 99% (96 - 100)</li> <li>Arm C: 98% (95 - 99)</li> </ul> </li> <li>at 10 years <ul style="list-style-type: none"> <li>Arm A: 95% (85 - 98)</li> <li>Arm B: 97% (93 - 99)</li> <li>Arm C: 95% (86 - 98)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li><b>AEs:</b> grade 3 or 4</li> <li><b>Chemotherapy-related (n = 734)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia: 0%</li> <li>Thrombopenia: &lt;1%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 5.75 years</li> <li><b>Follow-up:</b> median: 91 months (4 - 147)</li> <li><b>ITT:</b> yes</li> <li><b>Randomisation:</b> yes</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> French Ministry of Health, Programme Hospitalier de Recherche Clinique 1998, and French National League Against Cancer; French Federation of Comprehensive Cancer Centers (sponsor of the French participating centers)</li> <li><b>Other limitations:</b> none identified</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Recurrence status: not reported</li> </ul>			Leucopenia: 8% Neutropenia: 24% SAEs: 5% <ul style="list-style-type: none"> <li>RT-related (n = 568)                              Hematologic toxicity: &lt;1%                              Pulmonary: 2%                              Mucositis: &lt;1%                              Cutaneous: 1%                              Nausea or vomiting: &lt;1%</li> <li>Late toxicities                              Cardiovascular: 6/783                              Pulmonary: 7/783                              Second cancers: 14/783</li> </ul>	

Tabelle 14: Evidenzbasierte Empfehlung 5.4.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Behringer, Goergen et al. 2015) RCT 1b	<p><b>n = 1502 patients</b></p> <p>All patients were treated with 30GY IFRT after chemotherapy.</p> <p>4-arm study</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>newly diagnosed, histologically proven, classic Hodgkin's lymphoma in clinical stages I or II,</li> <li>nodular lymphocyte-pre dominant Hodgkin's lymphoma in Ann Arbor stage IB, IIA, or IIB</li> </ul>	<p><b>Arm 1:</b> n = 566 2x ABVD</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> Median: 39</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) I A: 158, I B: 19, II A: 353, II B: 36</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p><b>Arm 3:</b> n = 571 2x AVD</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> Median: 40 (recruited up to Sept, 2009)</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) I A: 166, I B: 24, II A: 342, II B: 39</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b></li> <li><b>PFS</b></li> <li><b>Treatment-related mortality</b></li> <li><b>Secondary neoplasms</b></li> <li><b>QoL</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> 5-year OS (HR: ABVD vs. others)                              Arm 1: 97.6%                              Arm 2: 94.1%                              HR: 1.35 (95%CI: 0.61 to 2.96)                              Arm 3: 97.6%                              HR: 1.33 (95%CI: 0.67 to 2.63)                              Arm 4: 98.1%                              HR: 1.02 (95%CI: 0.41 to 2.51)</li> <li><b>PFS:</b> 5-year PFS (HR: ABVD vs. others)                              Arm 1: 93.5%                              Arm 2: 82.1%                              HR: 1.97 (95%CI: 1.15 to 3.38)                              Arm 3: 89.6%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b>                              Arm 1: 52 months (median)                              Arm 2: 83 months                              Arm 3: 55 months                              Arm 4: 84 months</li> <li><b>ITT:</b> Yes</li> <li><b>Randomisation:</b> Yes</li> <li><b>Blinding:</b> No, open label trial</li> <li><b>Funding:</b> Study was funded by "Deutsche Krebshilfe and Swiss State Secretariat for Education and Research."</li> <li><b>Other limitations:</b> none</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• large mediastinal mass (<math>\geq</math>a third of the maximum thoracic diameter),</li> <li>• extranodal lesions,</li> <li>• raised erythrocyte sedimentation rate (<math>\geq</math>50 mm/h without B symptoms, <math>\geq</math>30 mm/h with B symptoms),</li> <li>• association of at least three nodal areas</li> </ul>	<p><b>Arm 2:</b> n = 198 2x ABV</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> Median: 39 (recruited up to Feb, 2007)</li> <li>• <b>Stage:</b> (Ann Arbor) I A: 63, I B: 5, II A: 118, II B: 12</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p><b>Arm 4:</b> n = 167 2x AV</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> Median: 37 (recruited up to Sept, 2005)</li> <li>• <b>Stage:</b> (Ann Arbor) I A: 52, I B: 3, II A: 104, II B: 8</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>		<p>HR: 1.49 (95%CI: 0.98 to 2.26) Arm 4: 78.9% HR: 2.31 (95%CI: 1.34 to 3.96)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AE:</b></li> <li>• Leucopenia: 92 (Arm 1 ), 33 (Arm 2), 61 (Arm 3), 18 (Arm 4)</li> <li>• Alopecia: 25 (Arm 1 ), 18 (Arm 2), 57 (Arm 3), 17 (Arm 4)</li> <li>• Nausea/vomiting: 39 (Arm 1 ), 8 (Arm 2), 31 (Arm 3), 5 (Arm 4)</li> <li>• Pain: 8 (Arm 1 ), 2 (Arm 2), 13 (Arm 3), 4 (Arm 4)</li> <li>• Infection: 9 (Arm 1 ), 0 (Arm 2), 7 (Arm 3), 4 (Arm 4)</li> <li>• Events in gastrointestinal tract: 11 (Arm 1 ), 1 (Arm 2), 5 (Arm 3), 0 (Arm 4)</li> <li>• Events in respiratory tract: 3 (Arm 1 ), 0 (Arm 2), 0 (Arm 3), 1 (Arm 4)</li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> <li>• <b>Other:</b></li> <li>• Treatment related mortality “[...] deaths due to toxic effects of first-line treatment did not occur in this study, and the only death caused by</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Canellos, Anderson et al. 1992) RCT 1b	<p><b>n = 400</b> 39 patients excluded</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 16 years</li> <li>with histopathologically proven and untreated stage III A, III B, IV A or IV B HL or patients with recurrent HL after initial radiation (&gt;3 three months between radiation and recurrence).</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<p><b>Arm 1:</b> n = 123 Six to eight cycles of MOPP mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisone), depending on treatment response. Patients on MOPP were switched to ABVD-arm in case of a) no evidence for complete response after six cycles or b) disease progression during therapy</p>	<p><b>Arm 2:</b> n = 115 Six to eight cycles of ABVD, depending on treatment response</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 35</li> <li><b>Stage:</b> III A<sub>2</sub>: 13, III B: 24, IV A: 12, IV B: 33</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul> <p><b>Arm 3:</b> n = 123 12 cycles of MOPP and ABVD</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Treatment response</b></li> <li><b>Failure-free survival</b></li> <li><b>Overall survival</b></li> <li><b>Toxicity/AE</b></li> </ul>	<p>respiratory tract disease in patients receiving bleomycin took place more than 8 years after treatment and was due to pneumonia"</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Secondary neoplasms Not separately reported for different arms. 58 patients suffered from secondary malignancies.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> 5-year OS: Arm1: 66% Arm2: 73% Arm3: 75% P=0.28 (Arm 1 vs. Arm2+3)</li> <li><b>PFS:</b> Disease progression Arm1: 4% Arm2: 2% Arm3: 0%</li> <li><b>AE:</b></li> <li><b>Neutropenia:</b> 47,21,1 (Arm 1); 18,3,0 (Arm 2); 53,28,0 (Arm 3); P &lt; 0.001</li> <li><b>Thrombocytopenia:</b> 36,15,1 (Arm 1); 2,3,0 (Arm 2); 28,13,0 (Arm 3); P &lt; 0.001</li> <li><b>Anemia:</b> 31,12,0 (Arm 1); 5,0,0 (Arm 2); 25,8,0 (Arm 3); P &lt; 0.001</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> Median follow-up: 6 years</li> <li><b>ITT:</b> No</li> <li><b>Randomisation:</b> Yes</li> <li><b>Blinding:</b> Not reported</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
		<p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median: 34</li> <li>• <b>Stage:</b> III A<sub>2</sub>: 15, III B: 19, IV A: 12, IV B: 36</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p>given in alternation. (Patients without treatment response or progressive disease after four cycles were excluded)</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median: 32</li> <li>• <b>Stage:</b> III A<sub>2</sub>: 15, III B: 24, IV A: 14, IV B: 32</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection: 11,1,1 (Arm 1); 2,0,0 (Arm 2); 12,2,1 (Arm 3); P &lt; 0.001</li> <li>• Peripheral neuropathy: 8,0,0 (Arm 1); 1,0,0 (Arm 2); 2,0,0 (Arm 3); P &lt; 0.001</li> <li>• Alopecia: 5,0,0 (Arm 1); 24,0,0 (Arm 2); 14,0,0 (Arm 3); P &lt; 0.001</li> <li>• Nausea/vomiting: 28,0,0 (Arm 1); 33,0,0 (Arm 2); 39,0,0 (Arm 3); P = 0.09</li> <li>• Pulmonary: 3,1,0 (Arm 1); 4,0,3 (Arm 2); 3,0,1 (Arm 3); P = 0.34</li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> <li>• <b>Other:</b></li> <li>• Treatment response CR Arm1: 67% Arm2: 82% Arm3: 83% P=0.006 (Arm 1 vs. Arm2+3) Arm 1 vs. Arm 2: Relative risk: 0.83 95%CI: 0.71-0.96)</li> <li>PR Arm1: 24% Arm2: 13% Arm3: 10%</li> <li>• 5 year failure-free survival: Arm1: 50%</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Engert, Franklin et al. 2007) RCT multicentre trial 1b	<p><b>n = 650</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Newly diagnosed Histology-proven HL</li> <li>IA-II B without risk factors</li> <li>16 - 75 years</li> <li>Karnofsky performance status &gt; 70%</li> <li>previously untreated</li> <li>free of concurrent disease</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>impaired heart, lung, liver, or kidney function, previous malignant disease, or HIV-positive status</li> <li>chronic obstructive lung disease</li> <li>pregnant or lactating</li> <li>HL as part of a composite lymphoma</li> </ul>	<p>Arm 1: n = 311 EFIF</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 38</li> <li><b>Stage:</b> I A: 41, I B: 3, II A: 54, II B: 2</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p>Arm 2: n = 316 2xABVD + EFIF</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 34</li> <li><b>Stage:</b> I A: 43, I B: 3, II A: 50, II B: 4</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• CRR</li> <li>• FFTF</li> <li>• Toxicity Grade 3/4</li> <li>• TRD</li> <li>• PFS</li> <li>• CR</li> </ul>	<p>Arm2: 61% Arm3: 65% P=0.02 (Arm 1 vs. Arm 2+3) Arm1 vs. Arm2: Relative risk: 0.69 95%CI: 0.47-1.02) P=0.006</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS: EFIF: 92% ; P=0.43, ABVD:94% ; P=0.43</li> <li>• PFS: not reported</li> <li>• AE: Arm 1 RT: n = 271, Arm 2 RT: n =261; Grade 3[%]+4[%]</li> <li>• Leukopenia: 2,6 (Arm 1); 0,8 (Arm 2)</li> <li>• Nausea: 3,3 (Arm 1); 5,4 (Arm 2)</li> <li>• Infection: - (Arm 1); 0,4 (Arm 2)</li> <li>• Skin: - (Arm 1); 2,7 (Arm 2)</li> <li>• Pharynx: 2,6+0,4 (Arm 1); 1,5+0,4 (Arm 2)</li> <li>• Larynx: 0,4 (Arm 1); 0,4+0,4 (Arm 2)</li> <li>• Esophagus: 2,2+0,4 (Arm 1); 0,8+0,4 (Arm 2)</li> <li>• QoL: not reported</li> <li>• Other: CRR : EFIF:95% ; ABVD:94% P: nr FFTF:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> 87 months (n=23 patients were excluded from analysis; n=8 in treatment arm and n=22 dropped out)</li> <li>• <b>ITT:</b> No, For ABVD-toxicity 10% were not included in analysis, For RT-toxicity 13% in EFIF arm and 17% in ABVD-EFIF were not included in analysis</li> <li>• <b>Randomisation:</b> Yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> No, Blinding not possible because no placebo was used in control group</li> <li>• <b>Funding:</b> Deutsche Krebshilfe, Swiss Group for Clinical Cancer Research</li> <li>• <b>Other limitations:</b> none</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Engert, Plutschow et al. 2010b)  RCT (HD10)  <a href="#">NCT00265018</a>	<b>n = 1190</b>  <b><u>Inclusion Criteria:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Newly diagnosed</li> <li>untreated</li> <li>16 to 75 years</li> <li>Favourable prognosis</li> <li>Confirmed histologic examination</li> <li>No clinical risk factors</li> </ul> <b><u>Exclusion Criteria:</u></b> <b>Not reported</b>	<b>Arm 3:</b> n = 295 2xABVD + 30Gy  <b><u>Baseline characteristics:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> mean: 38,3</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) I A: 99, I B: 7, II A: 175, II B: 14</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul> <b>Arm 4:</b> n = 299 2xABVD + 20Gy  <b><u>Baseline characteristics:</u></b>	<b>Arm 1:</b> n = 298 4xABVD +30Gy  <b><u>Baseline characteristics:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> mean: 39,5</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) I A: 94, I B: 5, II A: 182, II B: 17</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul> <b>Arm 2:</b> n = 298 4xABVD + 20Gy  <b><u>Baseline characteristics:</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FFTF</li> <li>OS</li> <li>PFS</li> <li>CR</li> <li>Toxicity</li> </ul>	<p>EFIF: 67% (95%CI, 61%-73%)  ABVD: 88% (95%CI; 84%-92%; P&lt;0.0001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ABVD-toxicity: leukopenia: 11%</li> <li>thrombopenia: 0.4%</li> <li>RT-toxicity: leukopenia 2.6</li> <li>TRD:</li> <li>EFIF: 4.2%</li> <li>ABVD: 2.5%</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> Arm 1/2: 97.1%; P=0.61, Arm 3/4: 96.6%; P=0.61, Arm 1/3: 97.7%; P=0.61, Arm 2/4: 97.5%; P=0.61</li> <li><b>PFS:</b> (95% CI) 5 years [%]: 93.9 (Arm 1), 93.2 (Arm 2), 90.8 (Arm 3), 91.6 (Arm 4) 8 years [%]: 88.4 (Arm 1), 90.0 (Arm 2), 85.4 (Arm 3), 86.5 (Arm 4)</li> <li><b>AE:</b></li> <li>(at least one instance of severe) Toxicity (grade III/IV): 51.7% (Arm 1+2) vs. 33.2% (Arm 3+4) (P&lt;0.001); 8.7% (Arm 1+3) vs. 2.9% (Arm 2+4) (P&lt;0.001).</li> <li>hair loss: 28.1% (Arm 1+2) vs. 15.2% (Arm 3+4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> Yes, 80 month (Arm 1 + 3), 77 months (Arm 2 + 4)</li> <li><b>ITT:</b> Yes, Intention-to-treat principle was used on the basis of the treatment actually received</li> <li><b>Randomisation:</b> Yes, "randomly assigned centrally in a 1:1:1:1 ratio", Reported that randomisation was performed centrally, Insufficient information available on allocation concealment to permit judgement</li> <li><b>Blinding:</b> No, Blinding not possible because no placebo was used in control group</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> mean: 38,7</li> <li>• <b>Stage:</b> (Ann Arbor) I A: 76, I B: 6, II A: 197, II B: 20</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> mean: 38,6</li> <li>• <b>Stage:</b> (Ann Arbor) I A: 92, I B: 6, II A: 184, II B: 15</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• hematologic toxic effects: 24.0% (Arm 1+2) vs. 15.0%(Arm 3+4)</li> <li>• Infections: 5.1% (Arm 1+2) vs. 1.7% (Arm 3+4)</li> <li>• Treatment-related deaths: 6 patients (Arm 1+2) (two died from pulmonary fibrosis, two from sepsis, one from pneumonia, and one from an unspecified cause) vs. 1 patient (Arm 3+4) (from pulmonary fibrosis)</li> <li>• Secondary neoplasia: Arm 1/2: 4.5%, Arm 3/4: 4.7%</li> <li>• <b>QoL:</b> "better quality of life associated with shorter and less intense treatment"</li> <li>• <b>Other:</b></li> <li>• FFTF: Arm 1/2: 93%; P=0.39, Arm 3/4: 91.1%; P=0.39, Arm 1/3: 93.4%; P=0.39, Arm 2/4: 97.5% ; P=0.39</li> <li>• TRD: Arm 1/2:1.5%, Arm 3/4: 2.3%</li> <li>• CR: Arm 1/2: 96.5%; P=nr, Arm 3/4: 96,8%; P=nr, Arm 1/3: 99%; P=nr, Arm 2/4: 97.4%; P=nr</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Funding:</b> Deutsche Krebshilfe, Swiss Federal Government</li> <li>• <b>Other limitations:</b> none</li> </ul>
(Sasse, Brockelmann et al. 2017)	Siehe Engert 2007, hier mit Studienupdate HD7 extrahiert				<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (15-year follow up, 95% CI)</li> <li>• EF-RT: 52.2% (44.9%-59.5%)</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Sasse, Brockelmann et al. 2017)- Update zu <b>HD10</b> (Engert, Plutschow et al. 2010b))	<u>Siehe Engert 2010, für diese Empfehlung: nur HD10 aus Sasse 2017 extrahiert</u>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>10-year PFS</b></li> <li>• <b>10-year OS</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CMT: 72.8% (65.6%-80.0%)</li> <li>• HR=0.45 (0.3-0.6)</li> <li>• Median observation time, 120 months</li> <li>• <b>OS (15-year follow-up, 95% CI)</b></li> <li>• EF-RT: 77.1% (71.2%-83.0%)</li> <li>• CMT: 79.7% (73.9%-85.6)</li> <li>• HR=0.8 (0.6-1.2)</li> <li>• Median observation time, 136 months</li> <li>• <b>Long-term follow-up:</b></li> <li>• Second neoplasia (15-year cumulative incidence, %, 95% CI):</li> <li>• EF-RT: 16 (11-22)</li> <li>• CMT: 14 (9-19)</li> <li>• Standardized incidence rate (95% CI):</li> <li>• EF-RT: 2.7 (1.9-3.6)</li> <li>• CMT: 3.0 (2.2-4.0)</li> <li>• <b>10-year PFS</b></li> <li>• Non-inferiority of least intensive (2xABVD + 20Gy RT) compared to most intensive (4xABVD + 30 Gy RT) was confirmed, 87% in both groups,</li> <li>• 4ABVD+30Gy: 87.4% (82.9-91.9%)</li> <li>• 2ABVD+20Gy: 87.2% (82.9-91.5%)</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• HR = 1 (95% CI, 0.6-1.5 within margin of 2.2)</li> <li>• Median observation time, 98 months</li> <li>• <b>10-year OS</b></li> <li>• 4ABVD+30Gy: 93.6% (90.5-96.7%)</li> <li>• 2ABVD+20Gy: 94.1% (91.1%-97.1%)</li> <li>• HR = 0.9 (95% CI, 0.5 to 1.6)</li> <li>• Median observation time, 113 months</li> <li>• <u>Long-term follow-up:</u></li> <li>• Second neoplasia (10-year cumulative incidence, %, 95% CI):</li> <li>• 4ABVD+30Gy: 8 (5-12)</li> <li>• 4ABVD+20Gy: 6 (3-10)</li> <li>• 2ABVD+30Gy: 8 (4-11)</li> <li>• 2ABVD+20Gy: 9 (5-11)</li> <li>• Standardised incidence ratio (95% CI):</li> <li>• 4ABVD+30Gy: 2.1 (1.4-3.1)</li> <li>• 4ABVD+20Gy: 1.5 (0.9-2.3)</li> <li>• 2ABVD+30Gy: 1.6 (1.0-2.5)</li> <li>• 2ABVD+20Gy: 2.1 (1.4-3.2)</li> </ul>	

Evidenzbasierte Empfehlung 5.5.: [Engert 2010b](#), [Sasse 2017](#)



**12.3.2.2. Interim-PET/CT (Cochrane Reviews, RCTs) (Vijayakumar and Myrianthopoulos)**

**12.3.2.3. Strahlentherapie Feld (involved site) Expertenkonsens und Guidelines, da keine RCTs vorhanden) (EK)**  
Evidenzbasierte Empfehlung 5.7: [Specht 2014](#)

### 12.3.2.4. Neues Unterkapitel: Technik der Strahlentherapie, Protonentherapie, IMRT, konventionelle 3D Therapie (Vijayakumar and Myrianthopoulos)

Tabelle 15: Evidenzbasierte Empfehlung 5.9.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Antoni, Natarajan-Ame et al. 2013) Prospective case series	<p><b>n = 13</b></p> <p>Patients received 30 Gy radiotherapy in 15 fractions and a boost of 6 Gy in three fractions.</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Female</li> <li>Newly diagnosed supradia-phragmatic stage IIA or IIB HL</li> <li>Treated by ABVD ± BEACOPP</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 29.7</li> <li><b>Stage:</b> II A: 12, II B: 1</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	intensity-modulated radiotherapy by helical tomography (IMRT-HT)	3D-conformal radiotherapy (3D-CRT)	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Planned target volume (PTV)</b></li> <li><b>Target dosimetry</b></li> <li><b>Organ doses</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> (2- and 3-year): 100%</li> <li><b>PFS:</b> (2-year): 91.6%</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Other:</b></li> <li>PTV: Median PTV was 970cm<sup>3</sup> (range: 512-2666cm<sup>3</sup>) Mean dose: 3D-CRT 100.6%, IMRT-HT: 100%, No statistical significant difference, Percent of PTV within 95% isodose, 3D-CRT: 93.7%, IMRT-HT: 95.8%, No statistical significant difference,</li> <li>Target dosimetry: "The conformity index was better for IMRT than for 3DCRT, at 1.2 and 2.4, respectively (p=0.001).", "The median cover index was 0.8 (range: 0.4-08) for IMRT and 0.6, (range 07-0.9) for 3D-CRT (p=0.001)."</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> Median follow-up was 23 months</li> <li><b>ITT:</b> No</li> <li><b>Randomisation:</b> No</li> <li><b>Blinding:</b> No</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> treatment planning study, simulation?</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Baues, Marnitz et al. 2018)	<p><b>n = 21</b> <b>Recruitment:</b> 2014 - 2016</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>all patients with Hodgkin lymphoma and mediastinal involvement were consecutively included</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul>	<p><b>intensity modulated proton therapy (IMPT), 30 Gy to the PTV</b></p>	<p>intensity modulated radiotherapy (IMRT), in the form of volumetric modulated arc therapy (VMAT), 30 Gy to the PTV</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Clinical target volume (CTV) planning target volume (PTV)</b></li> <li><b>Dose to spinal cord</b></li> <li><b>dose to left breast</b></li> <li><b>Dose to right breast</b></li> <li><b>Dose to lungs</b></li> <li><b>Dose to heart</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>CTV (Mean, sd, in Gy)</b> IMPT: 30.1 (0.2) RA (VMAT): 30.6 (0.2) n.s.</li> <li><b>PTV planning tumor volume (Mean, sd, in Gy)</b> IMPT: 30.0 RA (VMAT): 30.0 -</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 2 years</li> <li><b>Follow-up:</b> not applicable</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no, each treatment plan for every person</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> non-RCT treatment planning study</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age (mean): 34 years</li> <li>• Stage: stages I-IV</li> <li>• 16 women, 5 men</li> </ul>		<p><b>(deep inspiration breath hold)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose to heart wall</li> <li>• Dose to healthy tissue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dose to spinal cord (D1%, sd, in Gy)</b> IMPT: 15.9 (5.6) RA (VMAT): 20.3 (5.2) P&lt;0.01, Difference: 22%</li> <li>• <b>Dose to left breast (Mean, sd, in Gy)</b> IMPT: 0.6 (0.9) RA (VMAT): 3.5 (2.8) P&lt;0.01, Difference: 83%</li> <li>• <b>Dose to right breast (Mean, sd, in Gy)</b> IMPT: 0.7 (1.7) RA (VMAT): 3.7 (3.8) P&lt;0.01, Difference: 81%</li> <li>• <b>Dose to lungs (Mean, sd, in Gy)</b> IMPT: 4.3 (1.8) RA (VMAT): 7.9 (3.0) P&lt;0.01, Difference: 46%</li> <li>• <b>Dose to heart (Mean, sd, in Gy)</b> IMPT: 4.1 (3.9) RA (VMAT): 6.6 (4.6) P&lt;0.01, Difference: 38%</li> <li>• <b>Dose to heart wall (Mean, sd, in Gy)</b> IMPT: 2.9 (4.0) RA (VMAT): 4.9 (4.6)</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Cella, Conson et al. 2013) Case Report	<p><b>n = 1</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>One case of a female HL patient with solely supradiaphragmatic tumor spread</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> not reported</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p><b>n = 1</b></p> <p>Simulation five treatment radiation techniques (anterior-posterior parallel opposed technique (AP-PA), forward intensity modulated technique (FIMRT), inverse intensity modulated technique (IMRT), Tomotherapy technique (Arakelyan, Jais et al.) and proton technique (PRO))</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Planned targeted volume (PTV)</b></li> <li><b>Target dose</b></li> <li><b>Organ dose</b></li> </ul>	<p>P&lt;0.01, Difference: 40%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dose to healthy tissues (Mean, sd, in Gy)</b> IMPT: 2.3 (1.5) RA (VMAT): 4.5 (2.1)</li> <li>P&lt;0.01, Difference: 49 %</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>“IMRT, TOMO and PRO plans generally reduced the OARs’ dose and accordingly the related radio-induced toxicities”</li> <li>“IMRT and TOMO plans an increased risk of development of breast, and lung SMN compared with AP-PA and FIMRT techniques was estimated”</li> <li>“Only PRO plans seemed to reduce the risk of predicted SMN compared with AP-PA technique.”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> not reported</li> <li><b>ITT:</b> -</li> <li><b>Randomisation:</b> -</li> <li><b>Blinding:</b> -</li> <li><b>Funding:</b> “This work was partially supported by grants from Italian Ministry for Education, University and Research (MIUR) in the framework of FIRB (RBNE08YFN3 “MERIT”).”</li> <li><b>Other limitations:</b> Simulation study</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Cella, Liuzzi et al. 2010) Retrospective case series 4	<p><b>n = 10</b></p> <p>Patients received a total dose of 30 Gy fractionated to 1.5 Gy per session</p> <p>Each treatment plan was calculated for each patient</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with supradiaphragmatic stage II HL undergoing postchemotherapy radiation with a planning target volume &gt;900m<sup>3</sup>.</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> 18-42</li> <li><b>Stage:</b> II A: 4, II B: 2, III AS: 1, III BS: 1, IV AS: 1, IV B: 1</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	forward planned intensity modulated Technique (FPIMRT) or	conventional parallel-opposed field plan (AP-PA).	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Planned target volume</b></li> <li><b>Target dose</b></li> <li><b>Organ doses</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>PTV:</b> Mean PTV was 1,652cm<sup>3</sup> (95%CI: 1,191 to 2,112) Mean dose AP-PA: 105% FPIMRT: 101% P&lt;0.001 Percent of PTV within 95% isodose AP-PA: 95.9% FPIMRT: 96.8% P=0.05</li> <li><b>Target dose:</b> Mean and maximal dose were significantly lower for FPIMRT technique, but minimal dose did not differ significantly between both techniques.</li> <li><b>Organ doses:</b> Organ doses of both plans were comparable for heart, lung and breast. For spinal cord, the FPIMRT technique significantly reduced the maximum dose and for the thyroid gland the FPIMRT approach significantly reduced the minimum, maximum and average dose.</li> <li><b>Lung (mean values, 95% CI of predicted NTCPs):</b> APPA: 7.3 (3.6-11.6) FPIMRT: 6.2 (2.8-9.6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> not reported</li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> <li><b>Randomisation:</b> not reported</li> <li><b>Blinding:</b> not reported</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> treatment planning study, simulations</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Edvardsson, Kugele et al. 2019)	<p><b>n = 18</b> <b>Recruitment:</b> 2014-2017</p> <p>Before radiation therapy (RT), 2 planning CTs were acquired</p> <p>- one with deep inspiration breath hold (DIBH)</p> <p>- one with free breathing (FB)</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediastinal HL</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age</b> (median): 34 years (range 15-71 years)</li> <li>• <b>Stage:</b> IIA: 9, IIB: 3, III: 4, IV: 1</li> <li>• 8 male, 10 female</li> </ul>	intensity modulated <b>Proton Therapy (IMPT)</b>	3-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT)	• volumetric modulated arc therapy (VMAT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Heart (mean values, 95% CI of predicted NTCPs):</b></li> <li>• APPA: 0.3 (0-0.7)</li> <li>• FPIMRT: 0.3 (0-0.8)</li> <li>• <b>Spinal cord:</b></li> <li>• APPA: 2.1 (1.6-2.6)</li> <li>• FPIMRT: 1.6 (1.3-1.9)</li> <li>• <b>Thyroid:</b></li> <li>• APPA: 1.6 (8.1-15.2)</li> <li>• FPIMRT: 7.6 (5.4-9.8)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Clinical target volume</b> (V95%, in %)</li> <li>• FB 3D-CRT: 97.7 (90.9-100)</li> <li>• DIBH 3D-CRT: 97.3 (91.1-99.9)</li> <li>• FB VMAT: 100 (100-100)</li> <li>• DIBH VMAT: (100 (100-100)</li> <li>• FB IMPT: 99.9 (97.8-100)</li> <li>• DIBH IMPT: 99.6 (98.4-100)</li> <li>• P&lt;0.001</li> <li>• <b>Planning target volume</b> (V95%, in %)</li> <li>• Dose to heart (median mean dose, range, in Gy(RBE))</li> <li>• FB 3D-CRT: 8.8 (0.5-22.9)</li> <li>• DIBH 3D-CRT: 7.7 (0.5-27.3)</li> <li>• FB VMAT: 6.7 (0.4-18.3)</li> <li>• DIBH VMAT: 5.3 (0.5-20.6)</li> <li>• FB IMPT: 6.1 (0.0-17.6)</li> <li>• DIBH IMPT: 3.8 (0.1-20.9)</li> <li>• P&lt;0.001</li> <li>• Dose to left anterior descending coronary artery (median mean dose, range, in Gy(RBE))</li> <li>• FB 3D-CRT: 15.2 (0.7-30.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> not applicable</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no, each treatment plan for every person</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> non-RCT treatment planning study (simulation)</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					DIBH 3D-CRT: 13.9 (0.7-26.9) FB VMAT: 13.0 (0.7-30.1) DIBH VMAT: 5.6 (0.7-22.7) FB IMPT: 12.9 (0.1-29.8) DIBH IMPT: 8.1 (0.1-23.1) P<0.001 <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose to lungs (median mean dose, range, in Gy(RBE))                FB 3D-CRT: 8.8 (4.2-18.8)                DIBH 3D-CRT: 7.2 (3.8-15.8)                FB VMAT: 6.7 (4.0-14.2)                DIBH VMAT: 6.2 (3.6-14.1)                FB IMPT: 5.2 (1.9-13.8)                DIBH IMPT: 4.5 (1.8-12.2)                P&lt;0.001</li> <li>Dose to left breast ((median mean dose, range, in Gy(RBE))                FB 3D-CRT: 2.1 (0.3-10.0)                DIBH 3D-CRT: 1.6 (0.5-5.6)                FB VMAT: 2.2 (0.5-7.0)                DIBH VMAT: 2.3 (0.5-5.3)                FB IMPT: 0.5 (0.0-2.6)                DIBH IMPT: 0.7 (0.0-2.1)                P&lt;0.001</li> <li>Dose to right breast (median mean dose, range, in Gy(RBE))                FB 3D-CRT: 1.9 (0.4-8.5)                DIBH 3D-CRT: 2.3 (0.5-9.9)                FB VMAT: 1.4 (0.4-5.3)                DIBH VMAT: 2.1 (0.4-5.1)                FB IMPT: 0.3 (0.0-3.0)                DIBH IMPT: 0.5 (0.0-4.2)                P&lt;0.001</li> </ul>	



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Filippi, Ragona et al. 2015) Prospective case series 4	<p><b>n = 38</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Early stage HL (I-IIA, only mediastinal or neck involvement)</li> <li>• Treated with ABVD followed by 30 Gy radiotherapy (Involved Node RT or Involved Side RT)</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axillary involvement</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median 30, range 15-43 years</li> <li>• <b>Stage:</b> I: 8, II: 30</li> <li>• 13 male, 25 female</li> </ul>	<p><b>n = 13</b></p> <p>3D-CRT (3-dimensional conformal radiation therapy)</p>	<p><b>n = 25</b></p> <p>VMAT (volumetric modulated arc therapy)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Planned target volume (PTV)</b></li> <li>• <b>Organ dose</b></li> </ul>	<p><b>AER (absolute excess risk, sd):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cardiac diseases</b> 3D-CRT: 0.74 (1.5) VMAT: 0.37 (0.45) P = 0.38</li> <li>• <b>Aortic diseases</b> 3D-CRT: 2.15 (2.27) VMAT: 0.26 (0.63) P &lt; 0.0001</li> <li>• <b>Pulmonic diseases</b> 3D-CRT: 3.13 (3.24) VMAT: 1.36 (1.88) P &lt; 0.0001</li> <li>• <b>Mitral valve</b> 3D-CRT: 0.29 (1.10) VMAT: 0.003 (0.007) P = 0.12</li> <li>• <b>Tricuspid valve</b> 3D-CRT: 0.73 (2.11) VMAT: 0.07 (0.36) P = 0.045</li> <li>• <b>All valves</b> 3D-CRT: 1.57 (2.55) VMAT: 0.42 (1.14) P &lt; .0001</li> <li>• <b>Other:</b></li> <li>• PTV Percent of PTV within 95% isodose 3D-CRT: 94.99 (1.02) VMAT: 93.00 (0.74)</li> <li>• <b>Organ equivalent doses (mean)</b></li> <li>• <b>Lung</b> 3D-CRT: 2.16 (0.84)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> Not reported</li> <li>• <b>ITT:</b> Not reported</li> <li>• <b>Randomisation:</b> Not reported</li> <li>• <b>Blinding:</b> Not reported</li> <li>• <b>Funding:</b> Not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> none</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Girinsky, Pichenot et al. 2006) Not controlled	<p><b>n = 12</b></p> <p><b>Recruitment: 2003-2004</b></p> <p>Prescription dose was 40Gy in 2-Gy fractions, treatment with IMRT</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediastinal HL</li> <li>• Previously treated with ABVD</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median: 30</li> <li>• <b>Stage:</b> not reported</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p>intensity modulated radiotherapy (IMRT)</p> <p>five different treatment plans have been used for IMRT</p>	<p>3 dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)</p> <p>Conventional therapy (AP fields)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Planned target volume (PTV)</b></li> <li>• <b>Organ dose</b></li> </ul>	<p>VMAT: 2.28 (0.73) P=0.025</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Thyroid</b> 3D-CRT: 3.29 (1.77) VMAT: 3.34 (1.75) P=0.35</li> <li>• <b>Breast (female)</b> 3D-CRT: 0.22 (0.15) VMAT: 0.22 (0.16) P=0.72</li> </ul> <p>PTV: PTV&lt;95% AP: 6.9 3D-CRT: 6.4 IMRT: 2.9 Use of IMRT reduced PTV&lt;95% significantly compared to AP (p=0.006) or in comparison with 3d-CRT (p=0.031)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Organ dose (median)</b></li> <li>• Heart AP: 7.8 Gy 3D-CRT: 9.1 Gy IMRT: 7.7 Gy, Use of IMRT reduced organ dose significantly compared to AP or in comparison with 3d-CRT</li> <li>• Lung AP: 4.3 Gy 3D-CRT: 10.8 Gy IMRT: 10 Gy</li> <li>• Breast AP: 0.3 Gy 3D-CRT: 0.7 Gy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> not applicable</li> <li>• <b>ITT:</b> Not reported</li> <li>• <b>Randomisation:</b> Not reported</li> <li>• <b>Blinding:</b> Not reported</li> <li>• <b>Funding:</b> Not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> treatment planning study - simulation</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Koeck, Abo-Madyan et al. 2012) Prospective case series 5	<p><b>n = 20</b></p> <p>Prescription dose was 30 Gy as median PTV dose.</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediastinal HL</li> <li>• Treated with chemotherapy followed by radiation</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p>	intensity modulated radiotherapy (IMRT) calculation based on a) Pencil beam oder b) collapsed cone	3 dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) calculation based on a) Pencil beam or b) Collapsed cone algorithm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Planned target volume</b></li> <li>• <b>Organ dose</b></li> </ul>	<p>IMRT: 1.2 Gy, Use of IMRT reduced organ dose significantly compared to AP or in comparison with 3d-CRT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esophagus (mean) AP: 33.3 Gy 3D-CRT: 31.6 Gy IMRT: 28.7 Gy, Use of IMRT reduced organ dose significantly compared to AP or in comparison with 3d-CRT</li> <li>• Spinal cord (mean) AP: 27 Gy 3D-CRT: 23.5 Gy IMRT: 15.5 Gy, Use of IMRT reduced organ dose significantly compared to AP or in comparison with 3d-CRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> Not reported</li> <li>• <b>ITT:</b> Not reported</li> <li>• <b>Randomisation:</b> Not reported</li> <li>• <b>Blinding:</b> Not reported</li> <li>• <b>Funding:</b> Not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> treatment planning study, simulation</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> not reported</li> <li>• <b>Stage:</b> not reported</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> <li>• 10 male, 10 female</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pencil beam: 19.41 Gy</li> <li>• Monte Carlo: 19.16 Gy</li> <li>• P=0.10</li> <li>• <b>female right breast</b></li> <li>• Pencil beam: 4.27 Gy</li> <li>• Monte Carlo: 4.30 Gy</li> <li>• P=0.84</li> <li>• <b>female left breast</b></li> <li>• Pencil beam: 4.37 Gy</li> <li>• Collapsed cone: 4.79 Gy</li> <li>• P=0.064</li> <li>• <b>3D-CRT</b></li> <li>• <b>PTV</b></li> <li>• The average PTV was 1,705cm<sup>3</sup> (range: 979 to 3144).</li> <li>• 3D-CRT:</li> <li>• PTV (mean)</li> <li>• Pencil beam: 29.89 Gy</li> <li>• Collapsed cone: 29.68 Gy</li> <li>• P=0.0012</li> <li>• <b>Organ dose (mean)</b></li> <li>• <b>Heart</b></li> <li>• Pencil beam: 18.22 Gy</li> <li>• Collapsed cone:</li> <li>• 17.94 Gy</li> <li>• P=0.70</li> <li>• <b>Lung</b></li> <li>• Pencil beam: 10.30 Gy</li> <li>• Collapsed cone: 10.62 Gy</li> <li>• P&lt;0.001</li> <li>• <b>Spinal cord</b></li> <li>• Pencil beam: 23.66 Gy</li> <li>• Collapsed cone: 23.93 Gy</li> <li>• P&lt;0.001</li> <li>• <b>Female left breast</b></li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Maraldo, Brodin et al. 2013a) Individual case-Control Study 3b	<p><b>n = 27</b></p> <p><b>Recruitment: 2006-2010</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stage I-II mediastinal HL</li> <li>supradiaphragmatic disease</li> <li>classical histology</li> <li>age ≥15 years</li> <li>planning computed tomography (Falorio, Biasoli et al.) scanning including both the neck and the mediastinum</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>lymphocyte predominance-histology</li> <li>chemotherapy given at other institutions</li> <li>unplanned modifications in radiotherapy</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 27</li> <li><b>Stage:</b> II A: 13, II EA: 1, II B: 13</li> </ul>	Simulation of MF (36 Gy), INRT-VMAT and INRT-PT (30 Gy)	ABVD regimen followed by INRT delivered as 3D-CRT, pre-chemotherapy 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT scan, post-chemotherapy CT scan	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Organ doses</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pencil beam: 2.96 Gy</li> <li>Collapsed cone: 3.17 Gy P=0.67</li> <li><b>Female right breast</b> Pencil beam: 1.80 Gy</li> <li>Collapsed cone: 1.84 Gy P=0.015</li> <li><b>Risk estimations</b></li> <li>Cardiac mortality: 1.0 (3D CRT), 1.1 (VMAT), 0.9 (De Bruin, Huisbrink et al.), 2.9 (MF)</li> <li>Cardiac morbidity: 1.3 (3D CRT), 1.3 (VMAT), 1.1 (De Bruin, Huisbrink et al.), 8.6 (MF)</li> <li>Myocardial infarction: 5.5 (3D CRT), 5.9 (VMAT), 4.7 (De Bruin, Huisbrink et al.), 19.8 (MF)</li> <li>Valvular disease: 0 (3D CRT), 0 (VMAT), 0 (De Bruin, Huisbrink et al.), 0.4 (MF)</li> <li>Radiation-induced lung cancer: 4.4 (3D CRT), 6.0 (VMAT), 3.3 (De Bruin, Huisbrink et al.), 10.5 (MF)</li> <li>Radiation-induced breast cancer: 3.7 (3D CRT), 8.0 (VMAT), 1.4 (De Bruin, Huisbrink et al.), 23.0 (MF)</li> <li>Life years lost: 0.9 (3D CRT), 1.1 (VMAT), 0.7 (De Bruin, Huisbrink et al.), 2.1 (MF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> Not reported</li> <li><b>ITT:</b> Not reported</li> <li><b>Randomisation:</b> Not reported</li> <li><b>Blinding:</b> Not reported</li> <li><b>Funding:</b> The study “was supported by the Rigshospitalet Scientific Committee.”</li> <li><b>Other limitations:</b> treatment planning study, simulation</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Organ doses</u></li> <li>Heart (median mean dose)</li> <li>3D-CRT: 9.9 Gy</li> <li>VMAT: 10.1 Gy</li> <li>PT: 8.2 Gy</li> <li>MF: 27.2 Gy</li> <li>3D-CRT vs. VMAT: P=0.335</li> <li>3D-CRT vs. PT: P&lt;0.0001</li> <li>VMAT vs. PT: P&lt;0.0001</li> <li>Lung (median mean dose)</li> <li>3D-CRT: 8.6 Gy</li> <li>VMAT: 11.4 Gy</li> <li>PT: 7.3 Gy</li> <li>MF: 20 Gy</li> <li>3D-CRT vs. VMAT: P&lt;0.0001</li> <li>3D-CRT vs. PT: P&lt;0.0001</li> <li>VMAT vs. PT: P&lt;0.0001</li> <li>Breast (females, median mean dose)</li> <li>3D-CRT: 3.0 Gy</li> <li>VMAT: 7.5 Gy</li> <li>PT: 1.1 Gy</li> <li>MF: 20.1 Gy</li> <li>3D-CRT vs. VMAT: P=0.002</li> <li>3D-CRT vs. PT: P=0.003</li> </ul>	
(Maraldo, Brodin et al. 2014), Same patients as above (Maraldo, Brodin et al.	<p><b>n = 37</b></p> <p><b>Recruitment:</b> 2006-2010</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients ≥ 15 years old</li> <li>Treated with INRT</li> <li>Clinical stage I-II</li> <li>cervical involvement</li> </ul>	Simulations for: VMAT-INRT (30.6 Gy) PT-INRT (30.6 Gy) MF plan (36 Gy)	3DCRT-INRT (30.6 Gy). A		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dose to thyroid gland</b> (median mean dose, in Gy)</li> <li>3D-CRT: 15.3 Gy</li> <li>VMAT: 19.3 Gy</li> <li>PT: 15.4 Gy</li> <li>MF: 37.3 Gy</li> <li>P &lt; 0.0001</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> not applicable</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
2013a), but different organs calculated	<p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age</b> (median): 33 years (range 15-76 years)</li> <li><b>Stage:</b> I-IIIB</li> <li>18 male, 19 female</li> <li>Pretreatment mainly ABVD only (91.9%)</li> </ul>				<p>Vergleich 3DCRT vs.PT (p = 0.14)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dose to neck muscles</b> (median mean dose, in Gy) 3D-CRT: 10.9 Gy VMAT: 12.0 Gy PT: 7.9 Gy MF: 34.5 Gy P &lt; 0.0001</li> <li>Vergleich 3DCRT vs.PT (p = 0.01, dose lower for PT)</li> <li>Vergleich PT vs VMAT (p &lt; 0.0001, dose lower for PT)</li> <li><b>Dose to larynx</b> (median mean dose, in Gy) 3D-CRT: 2.3 Gy VMAT: 11.1 Gy PT: 1.8 Gy MF: 37.1 Gy P &lt; 0.0001</li> <li>Vergleich VMAT vs 3DCRT or PT: p&lt;0.0001</li> <li><b>Dose to pharynx</b> (median mean dose, in Gy) 3D-CRT: 1.7 Gy VMAT: 5.1 Gy PT: 1.3 Gy MF: 23.8 Gy P &lt; 0.0001</li> <li><b>Dose to parotid glands</b> (median mean dose, in Gy) ipsilateral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Funding:</b> Rigshospitalet Scientific Research Committee, Copenhagen, Denmark.</li> <li><b>Other limitations:</b> simulation study</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Voong, McSpadden et al. 2014) Case series 4	<b>n = 9</b> <b>Recruitment period:</b> not reported  <b>Inclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Female patients</li> <li>Early stage HL with mediastinal involvement</li> <li>Previously treated with 4-6 cycles of ABVD</li> </ul>	intensity modulated radiotherapy (IMRT)	conventional anteroposterior and posteroanterior directed photo beam (AP-PA)	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Planned target volume (PTV)</b></li> <li><b>Organ dose</b></li> </ul>	<p>3D-CRT: 0.5 Gy VMAT: 0.8 Gy PT: 0.01 Gy MF: 32.3 Gy P &lt; 0.0001 Vergleich 3CRT vs VMAT (p=0.75) or PT (p=0.02) Contralateral 3D-CRT: 0.1 Gy VMAT: 0.2 Gy PT: 0.0 Gy MF: 27.4 Gy P &lt; 0.0001</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dose to submandibular gland</b> (median mean dose, in Gy) Ipsilateral 3D-CRT: 2.4 Gy VMAT: 3.8 Gy PT: 0.7 Gy Contralateral 3D-CRT: 0.1 Gy VMAT: 0.4 Gy PT: 0.0 Gy</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PTV dose (mean)</b> IMRT: 31.39 Gy AP-PA: 32.02 Gy P=0.01</li> <li><b>Organ dose (mean)</b></li> <li><b>Right breast</b> IMRT: 2.28 Gy AP-PA: 1.92 Gy Difference: 0.36, P=0.26</li> <li><b>Left breast</b> IMRT: 2.42 Gy AP-PA: 2.38 Gy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> not applicable</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> "Cancer Center Support (core) Grant CA016672 to The University of Texas MD, Anderson Cancer Center."</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bilateral axillary involvement</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> not reported</li> <li><b>Stage:</b> early-stage</li> <li><b>Sex:</b> 9 female</li> </ul>				<p>Difference: 0.04, P=0.41</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Right ventricle</b> IMRT: 10.25 AP-PA: 12.16 Difference: -1.91, p=0.09</li> <li><b>Left ventricle</b> IMRT: 4.13 AP-PA: 7.72 Difference: -3.59, p=0.02</li> <li><b>Left anterior descending artery</b> IMRT: 10.44 AP-PA: 14.46 Difference: -4.02, p=0.02</li> <li><b>Heart</b> IMRT: 11.52 Gy AP-PA: 14.26 Gy Difference: -2.74, P=0.01</li> <li><b>Total lung</b> IMRT: 9.25 Gy AP-PA: 11.31 Gy Difference: -2.06, P=0.01</li> <li><b>Spinal cord</b> IMRT: 17.16 Gy AP-PA: 21.93 Gy Difference: -4.77, P=0.01</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other limitations:</b> treatment planning study, simulation</li> </ul>
(Zeng, Plastaras et al. 2016)	<p><b>n = 10</b></p> <p><b>Recruitment:</b> not reported</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnosis of mediastinal lymphoma</li> <li>Treated with DS proton therapy</li> <li>at least two 4D verification CT scans</li> </ul>	<p>Proton pencil beam scanning (PBS)</p> <p>Proton double scattering (DS)</p>	<p>intensity-modulated radiotherapy (IMRT)</p> <p>3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Internal target volume coverage</b></li> <li><b>Dose reduction to lungs</b></li> <li><b>Dose to heart</b></li> <li><b>Dose to spinad cord</b></li> <li><b>Dose to breasts</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Internal target volume coverage (D98%)</b> PBS: 97.0% (97.0-98.6)% DS: 97.0% (97.0-97.0)% IMRT: 97.0% (97.0-97.0)% 3D-CRT: 97% (97.0-97.0)%</li> <li><b>Dose to lungs (median mean dose, 95% CI, in Gy(RBE))</b> PBS: 5 (2-9) DS: 6 (3-11)*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> see above</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> This work was supported by Ion Beam Applications S.A., Louvain-la-Neuve, Walloon Brabant, Belgium</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age</b> (median): not reported</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Not reported</li> </ul>				<p>IMRT: 9 (4-12)* 3D-CRT: 11 (6-18)*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dose to heart</b> (median mean dose, 95% CI, in Gy(RBE)) PBS: 5.8 (0.4-15.9) DS: 7.4 (0.7-16.3)* IMRT: 10.4 (0.9-17.5)* 3D-CRT: 12.7 (1.9-25.8)*</li> <li><b>Dose to spinal cord</b> (median maximum dose, 95% CI, in Gy(RBE)) PBS: 14 (1-23) DS: 26 (10-33)* IMRT: 27 (24-28)* 3D-CRT: 32 (30-34)*</li> <li><b>Dose to breasts</b> (median mean dose, 95% CI, in Gy(RBE)) PBS: 0.5 (0.5-3.1) DS: 0.6 (0.6-3.2) IMRT: 1.0 (0.8-2.7)* 3D-CRT: 1.0 (1.0-3.7)*</li> </ul>	<p>(IBA). The authors would like to thank Olivier De Wilde and Guillaume Janssens from IBA for their contribution.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other limitations:</b> simulation study</li> </ul>

Tabelle 16: Evidenzbasierte Empfehlung 5.10.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Kriz, Spickermann et al. 2015)	<p><b>n = 11</b></p> <p><b>Recruitment:</b> 2014 - 2016</p> <p>prescription dose was 30.6 Gy as mean PTV dose</p>	intensity-modulated radiotherapy (IMRT), two different plans	<p>standard RT (APPA) 3D-RT</p> <p>Involved Site</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Planning target volume</b></li> <li><b>Dose to heart</b></li> <li><b>Dose to lung</b></li> <li><b>Dose to left breast</b></li> </ul>	<p><b>Involved-site</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Planning target volume</b> (Mean dose Dmean, %, sd) DIBH APPA: 101.05 (1.04) DIBH IMRT-5F: 101.10 (1.63) DIBH IMRT-7F: 100.34 (0.76) FB APPA: 100.22 (0.58)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> not applicable</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p><b><u>Inclusion criteria:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>de novo HL in early favourable and early unfavourable stages</li> <li>mediastinal involvement and involvement of hilar, supra/infraclavicular and/or cervical lymph nodes</li> </ul> <p><b><u>Exclusion criteria:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b><u>Baseline characteristics:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age (median): 22 years (range: 18-68)</li> <li>Stage: early F &amp; U</li> </ul> <p><b><u>5 women, 6 men</u></b></p>	<p>Involved Field Radiotherapy (IF-RT).</p> <p>- one in DIBH - one in FB</p> <p>For each patient 12 different treatment plans were calculated</p>	<p>Radiotherapy (IS-RT)</p> <p>- one in DIBH - one in FB</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dose to right breast</b></li> <li><b>Dose to oesophagus</b></li> <li><b>Dose to spinal cord</b></li> <li><b>External dose (skin)</b></li> </ul>	<p>FB IMRT-5F: 99.85 (0.61) FB IMRT-7F: 99.17 (0.55)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dose to heart</b> (average mean dose, sd, in Gy) DIBH APPA: 3.97 (4.47) DIBH IMRT-5F: 4.08 (4.54) DIBH IMRT-7F: 4.41 (5.19) FB APPA: 5.74 (5.76) FB IMRT-5F: 5.88 (5.83) FB IMRT-7F: 15.43 (4.24)</li> <li><b>Dose to lung</b> (average mean dose, sd, in Gy) DIBH APPA: 5.87 (4.10) DIBH IMRT-5F: 6.54 (3.52) DIBH IMRT-7F: 7.18 (2.80) FB APPA: 9.88 (4.22) FB IMRT-5F: 7.69 (3.59) FB IMRT-7F: 8.25 (2.96)</li> <li><b>Dose to left breast</b> (average mean dose, sd, in Gy) DIBH APPA: 2.01 (3.03) DIBH IMRT-5F: 2.44 (2.79) DIBH IMRT-7F: 3.23 (2.35) FB APPA: 2.80 (3.98) FB IMRT-5F: 2.82 (3.56) FB IMRT-7F: 3.38 (3.06)</li> <li><b>Dose to right breast</b> (average mean dose, sd, in Gy) DIBH APPA: 0.57 (0.37) DIBH IMRT-5F: 1.19 (0.52) DIBH IMRT-7F: 2.54 (0.94) FB APPA: 0.77 (0.92) FB IMRT-5F: 1.22 (1.08)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> simulation study, each possible treatment plan for each patient</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					FB IMRT-7F: 2.30 (1.53) <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Dose to oesophagus</b>                (average mean dose, sd, in Gy)                DIBH APPA: 16.32 (5.54)                DIBH IMRT-5F: 15.76 (4.91)                DIBH IMRT-7F: 15.95 (4.91)                FB APPA: 15.67 (4.47)                FB IMRT-5F: 15.43 (4.24)                FB IMRT-7F: 15.92 (4.45)             </li> <li> <b>Dose to spinal cord</b>                (average mean dose, sd, in Gy)                DIBH APPA: 32.08 (0.66)                DIBH IMRT-5F: 24.74 (2.41)                DIBH IMRT-7F: 17.49 (1.62)                FB APPA: 31.46 (0.30)                FB IMRT-5F: 24.31 (2.25)                FB IMRT-7F: 17.31 (1.18)             </li> <li> <b>External dose</b> (average mean dose, sd, in Gy)                DIBH APPA: 2.26 (1.28)                DIBH IMRT-5F: 2.39 (1.25)                DIBH IMRT-7F: 2.59 (1.11)                FB APPA: 2.16 (1.21)                FB IMRT-5F: 2.29 (1.18)                FB IMRT-7F: 2.41 (1.07)             </li> </ul>	
					<b>Involved-field</b> <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Planning target volume</b>                (Mean dose Dmean, %, sd)                DIBH APPA: 101.70 (117)                DIBH IMRT-5F: 100.37 (0.89)                DIBH IMRT-7F: 100.81 (0.71)                FB APPA: 100.80 (0.87)                FB IMRT-5F: 100.14 (0.9)             </li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					FB IMRT-7F: 99.95 (0.72) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dose to heart</b> (average mean dose, sd, in Gy)               <ul style="list-style-type: none"> <li>DIBH APPA: 12.05 (9.81)</li> <li>DIBH IMRT-5F: 11.17 (8.79)</li> <li>DIBH IMRT-7F: 10.74 (8.08)</li> <li>FB APPA: 12.60 (9.73)</li> <li>FB IMRT-5F: 13.84 (9.0)</li> <li>FB IMRT-7F: 14.31 (9.49)</li> </ul> </li> <li>• <b>Dose to lung</b> (average mean dose, sd, in Gy)               <ul style="list-style-type: none"> <li>DIBH APPA: 8.73 (4.69)</li> <li>DIBH IMRT-5F: 9.93 (4.46)</li> <li>DIBH IMRT-7F: 10.64 (3.94)</li> <li>FB APPA: 9.91 (5.23)</li> <li>FB IMRT-5F: 12.14 (5.1)</li> <li>FB IMRT-7F: 13.00 (5.00)</li> </ul> </li> <li>• <b>Dose to left breast</b> (average mean dose, sd, in Gy)               <ul style="list-style-type: none"> <li>DIBH APPA: 3.80 (4.26)</li> <li>DIBH IMRT-5F: 5.03 (4.08)</li> <li>DIBH IMRT-7F: 7.37 (4.38)</li> <li>FB APPA: 4.47 (4.43)</li> <li>FB IMRT-5F: 5.01 (4.1)</li> <li>FB IMRT-7F: 7.10 (3.48)</li> </ul> </li> <li>• <b>Dose to right breast</b> (average mean dose, sd, in Gy)               <ul style="list-style-type: none"> <li>DIBH APPA: 1.37 (0.67)</li> <li>DIBH IMRT-5F: 2.75 (1.23)</li> <li>DIBH IMRT-7F: 5.50 (2.29)</li> <li>FB APPA: 1.50 (1.18)</li> <li>FB IMRT-5F: 2.41 (1.5)</li> <li>FB IMRT-7F: 4.90 (2.30)</li> </ul> </li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dose to oesophagus</b> (average mean dose, sd, in Gy) DIBH APPA: 23.26 (6.45) DIBH IMRT-5F: 22.35 (5.98) DIBH IMRT-7F: 22.28 (6.22) FB APPA: 23.28 (5.78) FB IMRT-5F: 23.17 (5.9) FB IMRT-7F: 23.21 (6.47)</li> <li>• <b>Dose to spinal cord</b> (average mean dose, sd, in Gy) DIBH APPA: 30.71 (6.60) DIBH IMRT-5F: 25.28 (4.97) DIBH IMRT-7F: 19.17 (3.57) FB APPA: 30.87 (4.84) FB IMRT-5F: 27.48 (3.0) FB IMRT-7F: 21.67 (4.12)</li> <li>• <b>External dose</b> (average mean dose, sd, in Gy) DIBH APPA: 3.94 (1.71) DIBH IMRT-5F: 4.16 (1.82) DIBH IMRT-7F: 4.44 (1.69) FB APPA: 3.62 (1.38) FB IMRT-5F: 4.04 (1.6) FB IMRT-7F: 4.32 (1.63)</li> </ul>	
(Paumier, Ghalibafian et al. 2012)(dosimetric benefits)	<p><b>n = 28</b> <b>Recruitment:</b> not reported</p> <p>clinical target volume was defined according to the INRT</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p>	Free-breathing IMRT (DIBH)	Deep-inspiration breath-hold IMRT (FB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>dosimetric parameters</b> → coronary dose → heart dose → lung dose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Clinical target volume</b> (CTV, 95% CI) FB: 290 (240-350) DIBH: 270 (220-320) Difference: 7% (p=0.0007)</li> <li>• <b>Planning target volume</b> (PTV, 95% CI) FB: 750 (640-850)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> not applicable, treatment planning study</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> Not reported</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
doi:10.1016/j.ijrobp.2011.05.015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Early-stage (I-II) HL involving the mediastinum</li> <li>Consecutive patients</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age (median): not reported</li> <li>Stage: early</li> <li>Sex: not reported</li> </ul>				<p>DIBH: 720 (620-820) Difference: 4% (n.s.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Mean coronary dose</b> (95% CI, in Gy) FB: 18.2 (15.9-20.6) DIBH: 15.2 (12.2-17.9) Difference: 16% (p=0.0002)</li> <li><b>Mean heart dose</b> (95% CI, in Gy) FB: 8.4 (6.1-10.7) DIBH: 7.1 (4.7-9.6) Difference: 15%, p=0.002</li> <li><b>Mean lung dose</b> (95% CI, in Gy) FB: 11.8 (10.6-12.9) DIBH: 9.4 (8.3-10.4) Difference: 20% (p&lt;0.0001)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other limitations:</b> time point for IMRT and DIBH OS and PFS are NOT comparable! 5-year vs. 3-year OS and PFS reported</li> </ul>
(Rechner, Maraldo et al. 2017)	<p><b>n = 22</b> <b>Recruitment:</b> 2010 - 2012</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnosis of HL</li> <li>Age ≥ 18</li> <li>Mediastinal RT expected to be part of the treatment</li> <li>Patient able to comply with the procedures</li> <li>Signed consent</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p>	proton therapy	intensity modulated radiation therapy (IMRT)	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Heart dose</b></li> <li><b>Valve dose</b></li> <li><b>Valve dose EQD2 (equivalent dose in 2 Gy fractions)</b></li> <li><b>LADCA dose</b></li> <li><b>Lung dose</b></li> <li><b>Breast dose</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Heart dose</b> (median, range, in Gy) IMRT – FB: 8.0 (0.1 – 23.2) IMRT – DIBH: 3.6 (0.1-17.3) Proton – FB: 6.1 (0.3-17.3) Proton DIBH: 3.7 (0.3-13.6)</li> <li><b>Valve dose</b> (median, range, in Gy) IMRT – FB: 21.0 (0.3-30.0) IMRT – DIBH: 13.4 (0.2-28.8) Proton – FB: 16.7 (0.3-30.2) Proton DIBH: 9.5 (0.3-29.1)</li> <li><b>Valve dose EQD2</b> (equivalent dose in 2 Gy fractions) (median, range, in Gy) IMRT – FB: 15.8 (0.2-29.6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> see above</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> Nils Patrik Brodin acknowledges support from the NIH/National Center for Advancing Translational Science (NCATS) Einstein-Montefiore CTSA Grant Number KL2TR001071 and UL1TR001073. Marianne Camille</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age</b> (median): 30 years (range 18-62 years)</li> <li>• <b>Stage</b>: IA:1; IIA: 14, IIAE: 1; IIB: 6</li> <li>• 8 male, 14 female</li> </ul>				IMRT – DIBH: 7.8 (0.1-29.6) Proton – FB: 11.3 (0.1-30.0) Proton DIBH: 6.5 (0.1-30.0)	Aznar acknowledges support from Cancer Research UK (grant number C8225/A21133). Laura Ann Rechner was partially funded by a grant from Varian Medical Systems for this project.
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>LADCA dose</b> (median, range, in Gy)                IMRT – FB: 7.7 (0.1-29.5)                Proton – FB: 5.2 (0.3-29.9)                Proton DIBH: 2.9 (0.3-24.9)</li> <li>• <b>Lung dose</b> (median, range, in Gy)                IMRT – FB: 9.8 (1.8-17.2)                IMRT – DIBH: 8.0 (1.4-12.6)                Proton – FB: 7.0 (0.8-12.8)                Proton DIBH: 5.7 (0.9-10.3)</li> <li>• <b>Breast dose</b> (median, range, in Gy)                IMRT – FB: 4.3 (0.1-14.4)                IMRT – DIBH: 4.6 (0.2-12.5)                Proton – FB: 1.4 (0.3-6.3)                Proton DIBH: 1.6 (0.3-4.1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Other limitations:</b> simulation study</li> </ul>

Evidenzbasierte Empfehlung 5.10.: [Baues 2018](#), [Edvardsson 2019](#)

Tabelle 17: Evidenzbasierte Empfehlung 5.11.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Chera, Rodriguez et al. 2009)	<p><b>n = 9</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage IIA – IIB HL of the neck and/or mediastinum</li> </ul>	<p><b>3D proton radiotherapy (3D-PRT)</b></p> <p>With a single anteroposterior-oriented beam centered on the</p>	<p><b>Conventional radiotherapy (CRT)</b></p> <p>with a pair of parallel-opposed 6- or 18-megavoltage</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Quality of target coverage (mean doses, relative and absolute volumes)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mean dose (CGE/Gy) for body:</b>                CRT: 2.47 (1.05)                IMRT: 2.66 (1.21)                3D-PRT: 1.12 (0.75)</li> <li>• <b>Mean dose (CGE/Gy) for lung:</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> none</li> <li>• <b>ITT:</b> not reported</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Treated at the university of Florida between 2005 and 2007</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>None</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> not reported</li> <li><b>Stage:</b> IIA – IIB</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	PTV, brass aperture margin 1 cm around the PTV n = 9	photon beams centered on the PTV n = 9	<b>receiving radiation)</b>	CRT: 4.83 (3.67) IMRT: 5.38 (3.85) 3D-PRT: 3.04 (2.88)	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other limitations:</b> none detected</li> </ul>
(Eley, Friedrich et al. 2016)	<p><b>n = 9</b></p> <p><b>Recruitment:</b> not reported</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Selection of 9 records of female stage II HL patients and bulky disease localised above the diaphragm</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Females</b></li> <li><b>Stage:</b> stage II</li> </ul>	RBES-weighted dose from proton treatment plans	RBES-weighted dose from carbon treatment plans	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dose to breast</b></li> <li><b>Dose to heart</b></li> <li><b>Dose to lung</b></li> <li><b>Dose to Esophagus</b></li> <li><b>Dose to cord</b></li> <li><b>Predicted secondary cancer risks</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dose to breast (mean, SE)</b> Proton (Dp): 3.4 (0.85) Carbon (Dc): 2.15 (0.65) Ratio Dc/DP: 0.63, p=0.004</li> <li><b>Dose to heart</b> Proton (Dp): 6.06 (1.51) Carbon (Dc): 4.42 (1.32) Ratio Dc/DP: 0.73, p=0.004</li> <li><b>Dose to lung</b> Proton (Dp): 6.45 (0.98) Carbon (Dc): 4.80 (0.76) Ratio Dc/DP: 0.74, p=0.004</li> <li><b>Dose to esophagus</b> Proton (Dp): 11.10 (2.46)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> retrospective records</li> <li><b>Follow-up:</b> not applicable</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no, each treatment plan for every person</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> non-RCT treatment planning study</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Hoppe, Flampouri et al. 2012)	<p><b>n = 10</b></p> <p>phase II study developing 3 separate optimised treatment plans for each patient</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage IA - IIIB mediastinal HL</li> <li>• Evaluated at the university of Florida between June 2009 and November 2010</li> <li>• At least 6 years old</li> <li>• Initial prechemotherapy staging PET-CT</li> <li>• Either complete response or partial response to standard chemotherapy and could start INRT within 8 weeks of completing chemotherapy</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• None</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> not reported</li> </ul>	<p><b>Proton therapy (De Bruin, Huisbrink et al.)</b></p> <p>n = 10</p>	<p><b>3D conformal radiotherapy (3D-CRT)</b></p> <p>n = 10</p> <p><b>Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)</b></p> <p>n = 10</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dose-volume data: V4 (total organ exposed to 4 Gy or higher) and mean dose</b></li> <li>• <b>Dose reduction to organs at risk (OARs)</b></li> </ul>	<p>Carbon (Dc): 9.79 (2.32) Ratio Dc/DP: 0.88, p=0.18</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dose to cord</b> Proton (Dp): 0.40 (0.11) Carbon (Dc): 0.84 (0.16) Ratio Dc/DP: 2.1, p=0.508</li> <li>• <b>Body V4:</b> median 3D-CRT: 5739.0 cm<sup>3</sup> IMRT: 6989.0 cm<sup>3</sup> PT: 3420.0 cm<sup>3</sup></li> <li>• <b>Body mean dose:</b> median 3D-CRT: 9.5 Gy IMRT: 7.7 Gy PT: 4.1 CGE PT vs. 3D-CRT: -0.59 (p=0.002) PT vs. IMRT: -0.53 (p=0.002)</li> <li>• <b>Heart V4:</b> median 3D-CRT: 79.1% IMRT: 70.6% PT: 37.9%</li> <li>• <b>Heart mean dose:</b> median 3D-CRT: 19.4 Gy IMRT: 12.2 Gy PT: 8.9 CGE PT vs. 3D-CRT: -10.4 Gy (p=0.002) PT vs. IMRT: -4.3 (p=0.002)</li> <li>• <b>Lung V4:</b> median 3D-CRT: 56.2% IMRT: 65.4% PT: 33.7%</li> <li>• <b>Lung mean dose:</b> median 3D-CRT: 13.2 Gy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> none</li> <li>• <b>ITT:</b> not reported</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> none detected</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stage:</b> IIA – IIB</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>				IMRT: 10.6 Gy PT: 7.1 CGE PT vs. 3D-CRT: -5.5 (p=0.002) PT vs. IMRT: -3.1 (p=0.002)	
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Breasts V4:</b> median 3D-CRT: 23.3% IMRT: 37.4% PT: 21.3%</li> <li>• <b>Breasts mean dose:</b> median 3D-CRT: 5.4 Gy IMRT: 5.5 Gy PT: 4.6 CGE PT vs. 3D-CRT: -0.9 (p=0.0078) PT vs. IMRT: -1.4 (p=0.0078)</li> <li>• <b>Esophagus V4:</b> median 3D-CRT: 77.1% IMRT: 70.1% PT: 50.4%</li> <li>• <b>Esophagus mean dose:</b> median 3D-CRT: 22.6 Gy IMRT: 17.2 Gy PT: 17.0 CGE PT vs. 3D-CRT: -8.3 (p=0.0038) PT vs. IMRT: -2.8 (p=0.0195)</li> <li>• <b>Thyroid V4:</b> median 3D-CRT: 77.5% IMRT: 98.8% PT: 66.6%</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Hoppe, Hill-Kayser et al. 2017), AHOD 1331 ( <a href="#">NCT02166463</a> ) and Euronet-PHL-C2 ( <a href="#">NCT02684708</a> )	<p><b>n = 138, 79 are ≥ 19 years</b> <b>Recruitment:</b> 2008 - 2015</p> <p>Prospective enrolment</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pediatric and adult patients with HL</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Relapsed or refractory disease</li> <li>PT as a boost following photon radiation</li> <li>Composite HL/non-HL</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age</b> (mean): 50 patients between 19 and 30 years, 20 patients between 31 and 40 years, 9 &gt; 40 years [59 &lt;19 years old]</li> <li><b>Stage:</b> stages I-IV</li> </ul>	<p>Proton therapy, ISRT, and volumetric target delineation including INRT, with the addition of a boost to high-risk sites based on the physicians' discretion</p> <p>Median 30.6 Gy(RBE) for adult patients [range 20–45 Gy(RBE)]</p>	No comparator	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Relapse-free survival</b></li> <li><b>Toxicities</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Thyroid mean dose:</b> median 3D-CRT: 18.8 Gy IMRT: 19.3 Gy PT: 14.7 CGE PT vs. 3D-CRT: -4.1 (p=0.002) PT vs. IMRT: -2.7 (p=0.0742)</li> <li><b>Safety/AEs:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Relapse-free survival</b> (at 3 years) Adults all: 96% Adults early fav.: 97% Adults early unfav.: 93% Adults advanced: 96% (P = 0.64)</li> <li><b>Toxicities grade 1 &amp; 2</b> (adults &amp; children combined), no grade 3 toxicities occurred (n = 138) Anorexia: 20 Anxiety, depression: 20 Constipation: 12 Cough: 55 Dry mouth: 28 Dyspepsia: 13 Dyspnea: 30 Esophagitis: 73 Fatigue: 75 Hoarseness: 16 Hypothyroidism: 3 Mucositis: 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 3 years</li> <li><b>Follow-up:</b> 32 months (range 5 - 92 months)</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no control arm</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> none declared</li> <li><b>Other limitations:</b> no comparison</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>53 male, 85 female</li> </ul>				Nausea: 33 Pain: 23 Performance status: 8 Pulmonary: 6 Radiation dermatitis: 103 Vomiting: 10	
(Hoppe, Tsai et al. 2016), <a href="#">NCT01255748</a>	<p><b>n = 50, 26 are ≥ 19 years</b>  <b>Recruitment:</b> 2010 - 2015</p> <p>10 patients excluded due to PT for relapse instead of consolidation, use of combined photon &amp; proton therapy or composite HL</p> <p>Prospective enrolment</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pediatric and adult patients with HL</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Relapsed or refractory disease</li> <li>Composite HL/non-HL</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age</b> (mean): 18 patients between 19 and 29 years, 4 patients between 30 and 40 years, 4 &gt; 40 years [14 &lt;19 years old]</li> <li><b>Stage:</b> stages I-IV</li> <li>21 male, 19 female</li> </ul>	<p>Proton therapy, ISRT, and volumetric target delineation including INRT, with the addition of a boost to high-risk sites based on the physicians' discretion</p> <p>Median 30.6 Gy(RBE) for adult patients [range 20-45 Gy(RBE)]</p>	No comparator	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Relapse-free survival</b></li> <li><b>Toxicities</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Relapse-free survival</b> (at 2 years) All patients: 85%</li> <li><b>Toxicities grade 1 &amp; 2</b> (adults &amp; children combined), no grade 3 toxicities occurred (n = 40)</li> <li>At follow-up during or after proton therapy            Anorexia: 3            Constipation: 1            Cough: 12            Dermatitis: 35            Diarrhea: 1            Dry mouth: 1            Dyspepsia: 3            Dysphagia: 1            Dyspnea: 0            Esophagitis: 17            Fatigue: 14            Hoarseness: 10            Nausea: 4            Pain: 5            Peripheral neuropathy: 5            Pharyngitis: 3            Vomiting: 0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 2 years</li> <li><b>Follow-up:</b> 21 months (range 4 - 47 months)</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no control arm</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> none declared</li> <li><b>Other limitations:</b> no comparison</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Horn, Fournier-Bidoz et al. 2016)	<p><b>n = 14</b></p> <p>Recruitment period: 2007-2013</p> <p>involved-site radiation therapy dose to the planning targetvolume (PTV) was 30 Gy</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HL patients</li> <li>Female</li> <li>Stage II</li> <li>nodular sclerosis Hodgkin's mediastinal lymphoma</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>None</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age (mean): 23 years</li> <li>Stage II only</li> <li>All treated with ABVD and/or BEACOPP</li> </ul>	<p>Helical tomotherapy</p> <p>Proton therapy</p>	3D conformal radiation therapy	<p><b>Planning target volume</b></p> <p><b>Organ doses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>normal tissues</li> <li>breasts</li> <li>lungs</li> <li>heart</li> <li>spinal cord</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Planning target volume</b> (minimum dose D98%): 3D-CRT: 25.4 (± 7.7) Gy HT: 28.7 (± 0.8) Gy PT: 28.6 (± 0.5) Gy</li> <li><b>Dose to normal tissues</b> (mean dose, in Gy) 3D-CRT: 7.6 HT: 7.2 PT: 4.3 3DCRT vs. HT: p=0.61 3DCRT vs. PT: p&lt;0.01 HT vs. PT: p&lt;0.01</li> <li><b>Dose to left breast</b> (mean dose, in Gy) 3D-CRT: 5.6 HT: 4.9 PT: 2.7 3DCRT vs. HT: p=0.3 3DCRT vs. PT: p=0.04 HT vs. PT: p&lt;0.01</li> <li><b>Dose to right breast</b> (mean dose, in Gy) 3D-CRT: 3.6 HT: 3.8 PT: 1.5 3DCRT vs. HT: p&lt;0.01 3DCRT vs. PT: p=0.05 HT vs. PT: p&lt;0.01</li> <li><b>Dose to left lung</b> (mean dose, in Gy) 3D-CRT: 9.4 HT: 8.6 PT: 6.8 3DCRT vs. HT: p=0.3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 2007-2013</li> <li><b>Follow-up:</b> none</li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> simulation study</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Ntentas, Dedeckova et al. 2019)	<p><b>n = 31</b> <b>Recruitment:</b> 2015-2016</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosis of HL</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p>	3D-CRT and PartArc photon plans (clinically realistic margins were used to create the planning target	involved site pencil-beam scanning (PBS) proton therapy at 30 Gy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>planning target volume</b></li> <li>• <b>Dose to normal tissue</b></li> <li>• <b>Dose to breast</b></li> </ul>	<p>3DCRT vs. PT: p&lt;0.01 HT vs. PT: p&lt;0.01</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dose to right lung</b> (mean dose, in Gy) 3D-CRT: 7.5 HT: 7.8 PT: 5.2 3DCRT vs. HT: p=0.2 3DCRT vs. PT: p&lt;0.01 HT vs. PT: p&lt;0.01</li> <li>• <b>Dose to heart</b> (mean dose, in Gy) 3D-CRT: 11.3 HT: 8.5 PT: 7.7 3DCRT vs. HT: p=0.08 3DCRT vs. PT: p=0.02 HT vs. PT: p=0.2</li> <li>• <b>Dose to other organs</b></li> <li>• spinal cord: dose received sig. Smaller for PT than HAT and 3DCRT</li> <li>• thyroid: 20.2 (8.3) HT vs. 20.9 (10.4) Gy PT</li> <li>• oesophagus: no sign. Difference between HAT &amp; PT, but both different from 3DCRT</li> </ul> <p>• <b>Planning target volume</b> (Mean, range, in Gy) A: 3D-CRT: B: PartArc: C: PBS: Vergleich C vs A Vergleich C vs B</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> 24 months (range 13 – 38 months)</li> <li>• <b>Follow-up:</b> see above</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age</b> (median): 31 years (range 18-48 years)</li> <li><b>Stage:</b> IIA/B: 18, III: 3</li> <li>5 male, 16 female</li> <li>Pretreatment ABVD, BEACOPP or combination</li> </ul>	volumes (PTVs) for both photon and proton plans)		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dose to left ventricle</b></li> <li><b>Dose to heart</b></li> <li><b>Dose to lungs</b></li> <li><b>Dose to spinal cord</b></li> <li><b>Dose to larynx</b></li> <li><b>Dose to oesophagus</b></li> <li><b>Dose to thyroid</b></li> <li><b>Dose to cardiac structures (aortic valve, pulmonary valve, mitral valve, tricuspid valve, LAD, L &amp; R Coronary art., L &amp; R atrium, R ventricle, L circumflex)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dose to normal tissue</b> A: 3D-CRT: 6.2 (3-10) B: PartArc: 5.3 (3-8) C: PBS: 2.1 (1-4) Vergleich C vs A: p&lt;0.001 Vergleich C vs B: p&lt;0.001</li> <li><b>Dose to breast</b> A: 3D-CRT: 3.2 (0-9) B: PartArc: 3.3 (0-10) C: PBS: 1.6 (0-4) Vergleich C vs A: p=0.004 Vergleich C vs B: p=0.007</li> <li><b>Dose to left ventricle</b> A: 3D-CRT: 5.5 (0-23) B: PartArc: 4.3 (0-18) C: PBS: 2.0 (0-10) Vergleich C vs A: p&lt;0.001 Vergleich C vs B: p&lt;0.001</li> <li><b>Dose to heart</b> A: 3D-CRT: 11.4 (1-28) B: PartArc: 9.4 (1-23) C: PBS: 7.7 (1-15) Vergleich C vs A: p&lt;0.001 Vergleich C vs B: p=0.005</li> <li><b>Dose to lungs</b> A: 3D-CRT: 10.4 (5-17) B: PartArc: 9.1 (5-15) C: PBS: 5.3 (3-9) Vergleich C vs A: p&lt;0.001 Vergleich C vs B: p&lt;0.001</li> <li><b>Dose to spinal cord</b> A: 3D-CRT: 16.6 (9-27) B: PartArc: 13.7 (7-24)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Funding:</b> DPhil studentship from the Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Cancer Research UK (grant no C8225/A21133); core funding from Cancer Research UK, the UK Medical Research Council, and the British Heart Foundation to the Oxford University Clinical Trial Service Unit (grant MC_U137686858)</li> <li><b>Other limitations:</b> simulation study</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<p>C: PBS: 0.8 (0-2) Vergleich C vs A: <math>p &lt; 0.001</math> Vergleich C vs B: <math>p &lt; 0.001</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dose to larynx</b> A: 3D-CRT: 15.7 (0-31) B: PartArc: 17.4 (0-29) C: PBS: 13.6 (0-30) Vergleich C vs A: <math>p = 0.092</math> Vergleich C vs B: <math>p = 0.008</math></li> <li>• <b>Dose to oesophagus</b> A: 3D-CRT: 18.8 (14-28) B: PartArc: 17.2 (12-23) C: PBS: 14.2 (3-19) Vergleich C vs A: <math>p &lt; 0.001</math> Vergleich C vs B: <math>p &lt; 0.001</math></li> <li>• <b>Dose to thyroid</b> A: 3D-CRT: 25.7 (0-34) B: PartArc: 24.7 (0-31) C: PBS: 24.2 (0-31) Vergleich C vs A: <math>p &lt; 0.001</math> Vergleich C vs B: <math>p = 0.126</math></li> <li>• <b>Dose to carotid arteries</b> A: 3D-CRT: 27.9 (13-33) B: PartArc: 26.4 (12-30) C: PBS: 27.3 (13-31) Vergleich C vs A: <math>p &lt; 0.001</math> Vergleich C vs B: <math>p = 0.14</math></li> </ul>	
(Sachsman, Hoppe et al. 2015)	<p><u>n = 12</u></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HL patients treated with consolidative RT to the abdominal region</li> </ul>	<p><b>Proton therapy (De Bruin, Huisbrink et al.)</b> n = 12</p>	<p><b>3D conformal radiotherapy (3D-CRT)</b> n = 12</p> <p><b>Intensity-modulated</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mean doses and dose reductions to organs at risk</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mean dose (Gy) to stomach:</b> median (25-75%) PT: 6 (3-8) 3D-CRT: 21 (16-22) IMRT: 14 (12-15) 3D-CRT vs. IMRT: 5 (<math>p = 0.0022</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> November 2009 to December 2013</li> <li>• <b>Follow-up:</b> none</li> <li>• <b>ITT:</b> not reported</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>following completion of chemotherapy</p> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• None</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> not reported</li> <li>• <b>Stage:</b> II: 3/12, III: 7/12, relapsed: 2/12</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>		<p><b>radiotherapy (IMRT)</b></p> <p>n = 12</p>		<p>3D-CRT vs. PT: 13 (p=0.0022)</p> <p>IMRT vs. PT: 8 (p=0.0022)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mean dose (Gy) to liver:</b> median (25-75%) PT: 1 (1-2) 3D-CRT: 5 (4-8) IMRT: 8 (7-8) 3D-CRT vs. IMRT: -2 (p=0.0597) 3D-CRT vs. PT: 4 (p=0.0022) IMRT vs. PT: 6 (p=0.0022)</li> <li>• <b>Mean dose (Gy) to pancreas:</b> median (25-75%) PT: 15 (2-18) 3D-CRT: 19 (7-22) IMRT: 17 (8-21) 3D-CRT vs. IMRT: 1 (p=0.3882) 3D-CRT vs. PT: 4 (p=0.0022) IMRT vs. PT: 4 (p=0.0058)</li> <li>• <b>Mean dose (Gy) to bowel:</b> median (25-75%) PT: 3 (2-4) 3D-CRT: 8 (5-10) IMRT: 8 (6-10) 3D-CRT vs. IMRT: 0 (p=0.5408) 3D-CRT vs. PT: 5 (p=0.0051) IMRT vs. PT: 4 (p=0.0051)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> none detected</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Toltz, Shin et al. 2015)	<p><b>n = 20</b></p> <p><b>Recruitment period:</b> 2010 Consecutive patients</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HL patients</li> <li>&lt; 30 years old</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>None</li> </ul>	<p>intensity-modulated proton therapy (IMPT)</p> <p>Helical tomotherapy (HT)</p>	original photon 3D CRT plans	<p><b>Excess absolute risk reported per person</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiac mortality</li> <li>Lung cancer</li> <li>Breast cancer (female)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Mean dose (Gy) to right kidney:</b> median (25-75%) PT: 0 (0-2) 3D-CRT: 1 (1-5) IMRT: 4 (3-7) 3D-CRT vs. IMRT: -1 (p=0.0077) 3D-CRT vs. PT: 1 (p=0.0077) IMRT vs. PT: 3 (p=0.0077)</li> <li><b>Mean dose (Gy) to left kidney:</b> median (25-75%) PT: 13 (8-14) 3D-CRT: 16 (12-20) IMRT: 15 (11-17) 3D-CRT vs. IMRT: 1 (p=0.2863) 3D-CRT vs. PT: 4 (p=0.0077) IMRT vs. PT: 1 (p=0.0382)</li> <li><b>Safety/AEs:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 2010</li> <li><b>Follow-up:</b> none</li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> simulation study, modelled excess risk</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
-------------------------	------------------------	--------------	-----------	--------------------------	-----------------	----------------------------

**Baseline characteristics:**

- **Age:** 14-29
- **Stage:** I: 1, II: 13, III: 2, IV: 4
- 11 male, 9 female

Evidenzbasierte Empfehlung 5.11.: [Baues 2018](#), [Maraldo 2013a](#), [Maraldo 2014](#), [Rechner 2017](#), [Zeng 2016](#)

12.3.2.5. **Alleinige Strahlentherapie (EK)**

Tabelle 18: Evidenzbasierte Empfehlung 5.3.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Specht, Gray et al. 1998) MA	randomized trials (N=3888) computer searches of medical literature data bases and the National Cancer Institute (Moore, Unger et al.) CLINPROT trial protocol data base	more vs less extensive RT (N=1974) ChT + RT vs RT alone (N=1688)	Risk of treatment failure OS	23 studies included in review  <b>Results:</b> more vs less extensive RT <b>OS:</b> at 10 yrs more extensive RT = 77.1% less extensive RT = 77.0% <b>PFS:</b> "There was a non-significant trend toward better progression-free survival with adaptive therapy" <b>Safety/AEs:</b> not reported <b>QoL:</b> not reported Other relevant outcomes: Risk of treatment failure (resistant or recurrent disease) at 10 yrs (P < .00001):	<b>Follow-Up:</b> Follow-up periods are varying from trial to trial <b>Randomisation:</b> yes <b>ITT:</b> yes <b>Blinding:</b> no <b>Funding:</b> "Supported by the United Kingdom Imperial Cancer Research Fund; the Danish Medical Research Council; the European Community's BIOMED program; and the United Kingdom	Trial groups included in this review: Baltimore Cancer Research Program-Dutcher JP, Wiernik PH; British National Lymphoma Investigation Group-Vaughan Hudson G; Cancer and Leukemia Group B-Anderson JR, Canellos GP, Propert KJ, Schiffer C; Children's Cancer Study Group-Hammond D;

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>lists prepared by the Union International Contre le Cancer (UICC) the United States NCI the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) abstracts presented at meetings reference lists of published trials and review articles discussions with investigators</p> <p>Inclusion criteria: early-stage HL</p>			<p>more extensive RT=31.3% less extensive RT= 43.4%</p> <p>Results: <b>ChT + RT vs RT alone</b> <b>OS:</b> at 10 yrs ChT+RT=79.4% RT alone=76.5% <b>PFS:</b> "There was a non-significant trend toward better progression-free survival with adaptive therapy" <b>Safety/AEs:</b> not reported <b>QoL:</b> not reported Other relevant outcomes Risk of treatment failure (resistant or recurrent disease) at 10 yrs ( P &lt; .00001): ChT+RT=15.8% RT alone=32.7%</p>	<p>Medical Research Council"</p> <p>Heterogeneity: marginally significant heterogeneity of effects (<math>X^2</math>, 11 df = 20.2; P = .04)</p>	<p>Eastern Cooperative Oncology Group-Cassileth PA, McFadden E; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Noordijk EM; German Hodgkin Study Group-Diehl V, Hasenclever D, Löffler M; Groupe d'Etudes sur la Maladie de Hodgkin-Andrieu J-M, Teillet F; Groupe Pierre et Marie Curie-Najman A, Eghbali H, Bonichon F; LYGRA Danish National Hodgkin Study-Nissen NI, Specht L; Manchester Lymphoma Group-Crowther D, Deakin D, Swindell R; National Cancer Institute of Canada-Bergsagel D ,</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>trials from Western Europe and North America randomized in a manner that precluded prior knowledge of the next treatment assigned intention-to-treat analysis</p> <p>Exclusion criteria: not reported</p>					<p>Gospodarowicz M, Pater JL; United States National Cancer Institute--Longo DL; Northern California Oncology Group-Hoppe RT; Oxford, Imperial Research Cancer Fund/Medical Research Council Clinical Trial Service Unit (Secretariat)-Clarke MJ, Godwin J, Gray RG, Greaves E, Harwood C, Peto R, Wheatley K; Pediatric Oncology Group-Sullivan MP, Fuller LM, Gehan E; Radiotherapy Hodgkin's Disease Group-Hutchison GB; Roswell Park Memorial Institute-Henderson ES; St Jude Children's Research Hospital-Thompson EI; Southwest Oncology Group--Coltman CA, Dahlberg S;</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
						Stanford-Rosenberg S, Hoppe RT; and Western Cancer Study Group-- Chlebowski R.

### 12.3.2.6. Ergänzende Strahlentherapie oder keine zusätzliche Strahlentherapie? (Vijayakumar and Myriantopoulos)

Tabelle 19: Evidenzbasierte Empfehlung 5.12.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Sickinger, von Tresckow et al. 2015) SR 1a	RCTs searched in Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; latest issue) MEDLINE from 1990 to September 2014 conference proceedings (American Society of	N=1480 A. Main experimental intervention PET-adapted treatment modification (N=1480) B. Main comparison Standard therapy for HL (N=1480) Arm 1: standard therapy (chemotherapy	OS PFS AE QOL Treatment-related mortality	3 studies included in review (n = 1999)  Results: <b>OS:</b> insufficient data available <b>PFS:</b> 100 per 1000 (Arm 1), 222 per 1000 (157 to 308) (Arm 2); HR 2.38; 95% CI 1.62 to 3.50; P value < 0.0001 <b>Safety/AEs:</b> 275 per 1000 (Arm 1), 250 per 1000 (149 to 421) (Arm 2) <b>QoL:</b> not reported Other relevant outcomes: Treatment-related mortality: not reported  Descriptive statistics:	Overall quality of included studies: moderate  <b>Follow up:</b> Median follow-up: 4 years <b>Randomisation:</b> yes <b>ITT:</b> yes <b>Blinding:</b> no ("given the study design it is likely that there was no blinding") <b>Funding:</b> Cochrane Haematological Malignancies Group, Department of Internal Medicine, University	Raemaekers 2014 Picardi 2007 Radford 2013

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>Hematology; American Society of Clinical Oncology; European Hematology Association; International Symposium on Hodgkin Lymphoma)</p> <p>Inclusion criteria: newly confirmed diagnosis of HL</p> <p>Exclusion criteria: no age, gender or ethnicity restriction quasi- randomised</p>	<p>followed by radiotherapy) Arm 2: PET- adapted therapy (chemotherapy only)</p>		<p>patient characteristics median age: 32 years 52% male</p>	<p>Hospital of Cologne, Germany.</p> <p>Heterogeneity: Random effects model <math>I^2 = 53%</math> (PFS)</p>	



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
-------------------------	------------------------	---------------------------------	--------------------------	-----------------	----------------------------	--

trials, cross-  
over trials

**Tabelle 20: Evidenzbasierte Empfehlung 5.12.**

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Andre, Girinsky et al. 2017), PET-positive Patienten	Total number of patients: n = 1950  PET-positive patients n = 361  Enrolment: 2006-2011  Inclusion Criteria: Newly diagnosed Previously untreated patients Early favourable and unfavourable HL 15-70 years  Exclusion Criteria: Not reported	PET-positive Patients: Arm 1: n = 192 2xABVD + 2xBEACOPP + INRT  Baseline characteristics : Age: median 30, range 15-70 Stage: (Ann Arbor) I: 30 Recurrence status: not reported	PET-positive patients: Arm 2: n = 169 4xABVD+ INRT  Baseline characteristics : Age: Mean: 34,9 Stage: (Ann Arbor) I: 37 Recurrence status: not reported	PFS EFS OS Long-term toxicities	OS: 89.3% for ABVD + INRT versus 96.0% for BEACOPPesc + INRT; HR, 0.45 (95% CI, 0.19 to 1.07; P = .062).  EFS: not reported  PFS: 77.4% (95% CI, 70.4 to 82.9) ABVD + INRT vs. 90.6% Intervention, (95% CI, 84.7 to 94.3); HR, 0.42 (95%CI, 0.23 to 0.74; P = .002) in favour of BEACOPPesc + INRT  AE grade 3 or 4: ABVD +INRT vs. Intervention: Neutropenia 30.3% vs. 53.5%	Study Duration: NR Follow-up: 4.5 years ITT: yes, before safety amendment Randomisation: yes, only applicable to PET-negative patients Blinding: not reported, due to study design unprobable Funding: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC Other limitations: Early favourable and unfavourable analysed as one group

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					Anemia 0.0% vs. 4.9% thrombocytopenia 0.0% vs. 19.7% Febrile neutropenia 1.1% vs. 23.9% Infections without neutropenia: 1.1% vs. 5.6% Long-term toxicities: in total 42 secondary malignancies	
(Andre, Girinsky et al. 2017)	Total number of patients: n = 1950	PET-negative patients Arm B: ePET response- adapted treatment	PET-negative patients Arm A: Combined modality treatment	PFS EFS OS Long-term toxicities	Favourable group treated according to the initial protocol (n=465)	Study Duration: 5 years Follow-up: reported per arm, see results
PET-negative Patienten RCT	PET-negative patients (treated per initial protocol): n=1059  Favourable (n=465) Unfavourable (n=594)  Number of patients excluded before ePET: 25  Enrolment: 2006-2011  Inclusion Criteria:	Favourable: ABVD only (n=238)  Unfavourable: ABVD only (n=302)  All patients received two cycles of ABVD after	Favourable: ABVD + INRT (n=227)  Unfavourable: ABVD + INRT (n=292)  All patients received two cycles of ABVD after which an		PFS (median follow-up 5.0 years)  PFS events: ABVD+ INRT: n= 2 ABVD only n= 32  5-year PFS: ABVD+INRT: 99.0% (95.9 99.7) ABVD: 87.1% (82.1 - 90.8) HR 15.8 (3.8- 66.1 ) in favor of ABVD + INRT	ITT: yes, before safety amendment Randomisation: yes Blinding: not reported, due to study design unprobable Funding: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC Other limitations: Ann Arbor stage (I v II), and availability of baseline PET"

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>Newly diagnosed Previously untreated patients Early favourable and unfavorable HL 15-70 years</p> <p>Exclusion Criteria: Not reported</p>	<p>which an ePET was performed</p> <p>ePET was scheduled between days 22 and 25 of the second cycle of ABVD</p>	<p>ePET was performed</p> <p>ePET was scheduled between days 22 and 25 of the second cycle of ABVD</p>		<p>5-year OS: ABVD + INRT: 100% ABVD: 99.6%</p> <p>Unfavourable group treated according to the initial protocol (n=594)</p> <p>PFS (median follow-up 5.1 years)</p> <p>PFS events: ABVD+ INRT: n= 22 ABVD only n= 32</p> <p>5-year PFS: ABVD+INRT: 92.1% (88.0 - 94.8) ABVD: 89.6% (85.5 - 92.6) HR 1.45 (0.8- 2.5) in favor of ABVD + INRT 5-year OS: ABVD + INRT: 96.7% ABVD: 98.3%</p> <p>No unexpected toxicities were observed in ePET negative patients in either arm</p>	<p>ITT defined as all patients with ePET result after the two cycles of ABVD</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Fuchs, Goergen et al. 2019)	Total number of patients: n = 1150	B: PET-guided treatment 2xABVD	A: Standard combined modality treatment (CMT) 2xABVD 20 Gy IFRT	PFS OS Proportion of patients with negative PET-2 Occurrence of secondary malignancies Study objectives:	Comparison I (total number of PET-2 -: 628)  Per protocol comparison CMT: n=328 ABVD only: n=300  Median follow-up: 47 months  5-year PFS: CMT: 93.4% (95% CI 90.4%- 96.5 ABVD: only 86.1 (81.4 - 90.9) HR 1.78 (1.02 - 3.12)	Study Duration: 5 years Follow-up: reported per arm, see results ITT: yes, see appendix Randomisation: yes Blinding: No ("Patients and investigators were masked to treatment allocation until central review of PET-2 was completed.") Funding: Deutsche Krebshilfe (No. 108556 and 111744) and the Swiss State Secretariat for Education, Research and Innovation (SERI). Other limitations: None reported
HD16	per arm 575 patients	PET	PET-negative patients who received ABVD + RT: 328	Comparison I: ABVD only versus CMT Comparison II: PET-2 + receiving CMT versus PET + receiving CMT	In-field recurrence rates 2.1% versus 8.7% (p= 0.0003) Outfield recurrence rates 3.7% versus 4.7% (p= 0.55)  5-year OS CMT: 98.1% (96.5 - 99.8) ABVD: 98.4% (96.5 - 100)	
Double-blind RCT; <a href="#">NCT00736320</a>	1007 patients available for PET2 scan (ITT <sub>PET</sub> )  952 patients available for PP analysis  PET-negative patients N = 628  PET-positive patients n= 340  Inclusion criteria: Patients with newly diagnosed, early stage favourable Hodgkin lymphoma Age: 18-75 From Germany, Switzerland, Austria, the Netherlands Histologically prove, classical Hodgkin	Centrally assessed by panel blinded towards randomization result DS < 1-2 = negative Performed between day 22 and 35 of the second ABVD cycle  PET-negative patients who received ABVD only: 300				

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>lymphoma in clinical stages I and II or nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma in Ann Arbor stage IB, IIA, IIb Without: Large mediastinal mass, extranodal lesions, elevated erythrocyte sedimentation rate, three or more involved nodal areas</p> <p>ITT population: Median age: 39 years (range 18-75) Aged 60 &gt;= 60 years: n=120 (11%) Male sex: n=654 (57%)</p>				<p>Secondary malignant neoplasms (death as competing event) Subdistributional hazard (sHR): 0.78 (0.35-1.175, p= 0.54)</p> <p>ITT (PET) (Excluding those dropping out before central review of PET 2: n=143):</p> <p>PFS (median follow-up: 46 months) CMT: 93.2% (90.2 - 96.2) ABVD: 86.4% (81.7 - 91.1) HR 1.69 (0.98-2.90) P=0.057</p> <p>OS (median follow-up 49 months) CMT: 98.2% (96.7 - 99.8) ABVD: 98.4% (96.6 - 100) HR 0.38 (0.10-1.40) P=0.13</p> <p>ITT population</p> <p>PFS (median follow-up: 45 months)</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<p>CMT: 92.8% (90.3 – 95.3)            ABVD: 85.9% (82.3 – 89.5)            HR 1.63 (1.08-2.46)            P=0.018</p> <p>OS (median follow-up 48 months)            CMT: 98.3% (97.0 – 99.6)            ABVD: 97.3% (95.5 – 99.2)            HR 0.68 (0.30-1.53)            P=0.35</p> <p>Subgroup: Patients with non-bulky stage IA or IIA disease</p> <p>PFS (median follow-up 47 months)            HR 2.88 (1.38-6.00)</p> <p>OS            HR 0.83 (0.18-3.69)            P=0.80</p> <p>Comparison II (total number assigned to CMT)</p> <p>PET-2 -: n=353            PET-2 +: n=340</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<p>Median follow-up: 46 months</p> <p>5-year PFS:            PET -: 93.2% (90.2 – 96.2)            PET +: 88.5% (84.2 – 92.6)            HR 1.71 (1.00 – 2.93)            P=0.047</p> <p>5-year OS:            PET -: 98.2% (96.7 – 99.8)            PET +: 97.9% (95.6 – 1.00)            P=0.055</p> <p>With liver cut-off (DS 4)            for PET positivity:</p> <p>5-year PFS:            PET -: 93.1% (90.7 – 95.5)            PET +: 80.1% (71.2 – 88.9)            P=0.0004</p> <p>Adverse events (for            patients with available            documentation: n=1083):            Grade 3 or 4: n= 282            (26%)            Leukopenia: n=208 (19%)</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Barrington, Phillips et al. 2019)(RAPID trial) <a href="#">NCT00943423</a>	Total number of patients: n = 602  only PET2-negative patients were randomised  145 patients PET-positive 31 patients without PET scan due to several reasons 6 patients with PET scan were not randomised (withdrawal and error)  Enrolment: 2003 - 2010  420 patients available for randomisation  Inclusion criteria:	B: PET-guided treatment 3xABVD Restriction of IFRT to those with PET-positive result after 2xABVD  Centrally reviewed by core laboratory A PET scan was then performed during the 2 weeks after day 15 of ABVD cycle 3  PET-negative patients randomized to receive ABVD only: 211	A: Standard combined modality treatment (CMT) 3xABVD 30 Gy RT  PET-negative patients who randomized to receive ABVD + RT: 209	PFS OS Incidence of PET scan positivity/negativity after 3 courses of chemotherapy (3 months after treatment) Incidence and type of second cancers	  Nausea/ vomiting: n=47 (4%) Respiratory tract disorders: n=22 (2%)  PET-negative patients Median follow-up: 60 months  3-year PFS: Kontrolle (CMT): 94.6% (95% CI: 91.5 to 97.7) Intervention (no RT): 90.8% (95% CI, 86.9 to 94.8) HR 1.57 (95% CI, 0.84 to 2.97) in favour of RT  3-year OS: Kontrolle (CMT): 97.1% (95% CI, 94.8 to 99.4) Intervention (no RT): 99.0% (95% CI, 97.6 to 100) HR 0.51 (95% CI, 0.15 to 1.68) in favour of no further therapy  PET-positive patients (n=145)	Study Duration: 5 years Follow-up: reported per arm, see results ITT: yes Randomisation: yes, after PET assessment Blinding: No, probably not given the study design Funding: Leukaemia and Lymphoma Research Other limitations: 3-year PFS and survival was reported No information on secondary cancers provided



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>Previously untreated patients Male and female histologically confirmed classic Hodgkin's lymphoma of clinical stage IA or IIA 16-75 years</p> <p>RT arm: Median age: 34 years (range 16-74) Male sex: n= 103 (49.3%)</p> <p>No RT arm: Median age: 34 years (range 16-75) Male sex: n= 107 (50.7%)</p>				<p>Median follow-up: 62 months</p> <p>10 events disease progression 5 deaths with disease progression 3 deaths without disease progression</p> <p>8 out of 14 patients who received 2<sup>nd</sup> line treatment underwent transplantation</p>	

Evidenzbasierte Empfehlung 5.6.: [Blank 2017](#), [Sickinger 2015](#), [Thomas 2018](#)

Evidenzbasierte Empfehlung 5.8.: [Engert 2010b](#), [Sasse 2017](#)

### 12.3.2.7. Stellenwert der Interim-PET/CT als prognostischer Marker

Derzeit keine Empfehlungen zugeordnet.

### 12.3.2.8. Stellenwert der Protonentherapie (EK)

Derzeit keine Empfehlungen zugeordnet.

**12.3.2.9. Bewertung der Evidenz zum Kapitel Therapie des frühen Stadiums**

Literatur : (Blank, von Tresckow et al. 2017), (Thomas, Ferme et al. 2018)

Empfehlung 5.2. kombinierte Chemo- Strahlentherapi e	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegun gen	Gesamtqualität
	SR	Gesamtüberl eben	-	+ <sup>1</sup>	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Progressions freies Überleben	-	+ <sup>1</sup>	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Behandlungs bedingte Mortalität	-	-	-	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Langzeitneb enwirkungen (Sekundärne oplasien)	-	-	-	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Lebensqualit ät						Not reported

1: bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien

2: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: (Specht, Gray et al. 1998)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
5.3. Keine alleinige Strahlentherapie	SR	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>high</b>
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>high</b>
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
		Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊖⊖ <b>low</b>
		Lebensqualität						Not reported

1: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: (Behringer, Goergen et al. 2015), (Canellos, Anderson et al. 1992), (Engert, Franklin et al. 2007), (Engert, Plutschow et al. 2010b), (Sasse, Brockelmann et al. 2017)

Empfehlung 5.4. Wahl der Chemotherapie	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Progressions- sfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Behandlungs- bedingte Mortalität	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Langzeitneben- wirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Lebensqualität						Not reported

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: (Engert, Plutschow et al. 2010b), (Sasse, Brockelmann et al. 2017)(Update HD7)

Empfehlung 5.5. ABVD Zahl der Zyklen	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Progressions freies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Behandlungs bedingte Mortalität	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Langzeitneben- wirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Lebensqualität						Not reported

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur : Blank 2017a, (Sickinger, von Tresckow et al. 2015), (Thomas, Ferme et al. 2018)

Empfehlung 5.6.Konsolidierende Strahlentherapie	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	SRs	Gesamtüberleben	-	+ <sup>1</sup>	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Progressionsfreies Überleben	-	+ <sup>1</sup>	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	-	-	-	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Lebensqualität						Not reported

1: bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien

2: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: (Specht, Yahalom et al. 2014)

Empfehlung 5.7.Konsolidierende Strahlentherapie - Zielvolumen	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	SRs	Gesamtüberleben	-	+ <sup>1</sup>	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Progressionsfreies Überleben	-	+ <sup>1</sup>	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	++ <sup>2</sup>	-	Not reported
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundäreoplasien)	-	-	-	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Lebensqualität						Not reported

Literatur: (Engert, Plutschow et al. 2010b), (Sasse, Brockelmann et al. 2017)

Empfehlung 5.8.Konsolidierende Strahlentherapie – Dosis	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Lebensqualität						Not reported

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten



Literatur: (Antoni, Natarajan-Ame et al. 2013), (Baues, Marnitz et al. 2018), (Cella, Liuzzi et al. 2010), (Cella, Conson et al. 2013), (Edvardsson, Kugele et al. 2019), (Filippi, Ragona et al. 2015), (Girinsky, Pichenot et al. 2006), (Koeck, Abo-Madyan et al. 2012), (Maraldo, Brodin et al. 2013a), (Maraldo, Brodin et al. 2014), (Voong, McSpadden et al. 2014), (Zeng, Plataras et al. 2016)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
5.9. Konsolidierende Strahlentherapie - IMRT / VMAT	Prospektive Studien	Geplantes Zielvolumen	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Organdosis	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊕ very low

1: sehr wenige Patienten untersucht

Literatur: (Baues, Marnitz et al. 2018), (Edvardsson, Kugele et al. 2019), (Kriz, Spickermann et al. 2015), (Paumier, Ghalibafian et al. 2012), (Rechner, Maraldo et al. 2017)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
5.10. Bestrahlung in tiefer Inspiration (DIBH-deep inspiration breath hold)	Prospektive Studien	Geplantes Zielvolumen	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Organdosis	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊕ very low

1: sehr wenige Patienten untersucht

Literatur: (Baues, Marnitz et al. 2018), (Chera, Rodriguez et al. 2009), (Eley, Friedrich et al. 2016), (Hoppe, Flampouri et al. 2012), (Hoppe, Hill-Kayser et al. 2017), (Hoppe, Tsai et al. 2016), (Horn, Fournier-Bidoz et al. 2016), (Maraldo, Brodin et al. 2013a), (Maraldo, Brodin et al. 2014), (Ntents, Dedeckova et al. 2019), (Rechner, Maraldo et al. 2017), (Sachsman, Hoppe et al. 2015), (Toltz, Shin et al. 2015), (Zeng, Plastaras et al. 2016)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
5.11. Bestrahlung mit Protonen	Prospektive Studien	Geplantes Zielvolumen	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Organdosis	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊕ very low

1: sehr wenige Patienten untersucht

Literatur: (Andre, Girinsky et al. 2017), (Barrington, Phillips et al. 2019), (Fuchs, Goergen et al. 2019), (Sickinger, von Tresckow et al. 2015)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
5.12. Konsolidierende Strahlentherapie - Dosis	RCTs	PET-negative patients	-	-	-	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Progressions freies überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ moderate
		Behandlungs bedingte Mortalität						Not reported
		Langzeitnebenwirkungen	-	-	+ <sup>1</sup>	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Lebensqualität					Not reported	
PET-positive patients	RCT	Gesamtüberleben	-	-	+ <sup>1</sup>	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ very low

Empfehlung 5.12.Konsolidierende Strahlentherapie - Dosis	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
		Progressions- sfreies Überleben	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Behandlungs- bedingte Mortalität						Not reported
		Langzeitneben- wirkungen	-	-	+ <sup>1</sup>	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊖⊖⊖ very low
		Lebensqualität						Not reported

1 frühe und intermediäre Stadien gemeinsam analysiert (u.a. auch unterschiedliche Anzahl Zyklen ABVD), Daten nicht separat berichtet

2 sehr kleine Anzahl Events

### 12.3.3. Therapie des intermediären Stadiums (Kapitel 6)

#### 12.3.3.1. Therapie im intermediären Stadium (RCTs)(Vijayakumar and Myrianthopoulos)

Tabelle 21: Evidenzbasierte Empfehlungen 6.2. & 6.3.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Borchmann 2020)  HD17, Abstract only	<b>n = 1100</b>  979 pts with confirmed PET4 result	Combined- modality treatment (CMT) with 4 cycles of chemotherapy (2 cycles • 65 1 pt s we re PE T4 - ne ga tiv e • 23 8 pt s ha d DS 3 • 90 pt s BEACOPP <sup>escalated</sup> plus 2 cycles ABVD followed by 30Gy IN-RT if FDG-PET is positive after chemotherapy; 2 cycles BEACOPP <sup>escalated</sup> plus 2 cycles ABVD and treatment stop if FDG-PET is negative after chemotherapy	CMT with 4 cycles of chemotherapy (2 cycles of BEACOPP <sup>escalated</sup> plus 2 cycles of ABVD) followed by 30Gy involved- field RT, irrespective of FDG-PET results after chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> <li>• OS</li> <li>• CR rate</li> </ul>	<p><b>Standard CMT group (PP, n=428):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-year PFS was estimated at 97.3% (95% CI, 94.5% to 98.7%)</li> <li>• 5-year OS: 98.8% (95%&gt;CI, 96.7% to 99.6%)</li> </ul> <p><b>PET4-guided treatment group (PP, n=477):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-year PFS was estimated at 95.1% (95% CI, 92.0% to 97.0%)</li> <li>• 5-year OS: 98.4% (95%&gt;CI, 96.2% to 99.3%)</li> </ul> <p><b>CMT/CTx+RT group (n=646):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-year PFS was estimated at 94.2% (95%&gt;CI, 90.1% to 96.6%) for PET4 positive patients (n=328)</li> <li>• 97.6% (95%&gt;CI, 94.0% to 99.9%) for PET4-negative patients (n=318)</li> <li>• HR for the difference between PET-positive and PET-negative groups was 3.03 (95% CI, 1.1% to 8.3%) confirming PET4 as significant risk factor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> January 2012 - March 2020</li> <li>• <b>Follow-up:</b> median 45 months</li> <li>• <b>ITT:</b> yes</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> no (open label)</li> <li>• <b>Funding:</b> University of Cologne</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	ha d DS 4					
	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>18-60 years</li> <li>Newly diagnosed early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> 18-60 years</li> <li><b>Stage:</b> early stage</li> <li><b>Recurrence status:</b> n/a</li> </ul>					
(Eich, Diehl et al. 2010) RCT 1b	<p><b>n =1395</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Newly diagnosed</li> <li>Early unfavorable HL</li> <li>at least one of the following risk factors: bulky mediastinal mass (<math>\geq</math> one-third maximum transverse thorax diameter); extranodal involvement; erythrocyte sedimentation rate (ESR) <math>\geq</math>50mm/h or <math>\geq</math>30mm/h in patients with "B" symptoms; three or more lymph node areas involved</li> </ul>	<p><b>Arm 1:</b> n = 395 4xABVD+ 30Gy IFRT</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> Mean: 35,2</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) I A: 15, I B: 8, II A: 240, II B: 93</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p><b>Arm 3:</b> n = 386 4xBEACOPP +30Gy IFRT</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> Mean: 35,8</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) I A: 12, I B: 13, II A: 232, II B: 84</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FFTF</li> <li>PFS</li> <li>OS</li> <li>TRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> 84.5%</li> <li><b>PFS:</b> 86% B vs A: HR=1.49; 95%CI, 1.04 to 2.15; P=0.03</li> <li><b>AE:</b> 4xABVD+ RT (n = 703)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia: 4</li> <li>Thrombocytopenia:1</li> <li>Leukopenia: 173</li> <li>Nausea/vomiting: 105</li> <li>Mucositis: 10</li> <li>GI tract/dysphagia: 9</li> <li>Respiratory tract: 18</li> <li>Alopecia: 213</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> 5 years</li> <li><b>ITT:</b> yes</li> <li><b>Randomisation:</b> yes</li> <li><b>Blinding:</b> not reported</li> <li><b>Funding:</b> Deutsche Krebshilfe e.V., Swiss Federal Government</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>16-75 years</li> <li>Previously untreated</li> <li>Free of concurrent disease</li> <li>WHO activity index of less than 3</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with impaired heart, lung, liver, or kidney function; previous malignant disease; or HIV-positive status</li> <li>chronic obstructive lung disease, pregnant or lactating, HL as part of a composite lymphoma</li> </ul>	<p><b>Arm 2:</b> n = 395 4xABVD+ 20 Gy IFRT</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> Mean: 34,9</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) I A: 9, I B: 9, II A: 240, II B: 89</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p><b>Arm 4:</b> n = 394 4xBEACOPP + 20Gy IFRT</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> Mean: 35,7</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) I A: 11, I B: 8, II A: 230, II B: 102</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Infection: 27</li> <li>Pain: 13</li> <li>Nervous system: 11</li> <li>Other: 18</li> </ul> <p>4xBEACOPP+RT (n = 692)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia: 50</li> <li>Thrombocytopenia: 11</li> <li>Leukopenia: 262</li> <li>Nausea/vomiting: 60</li> <li>Mucositis: 14</li> <li>GI tract/dysphagia: 17</li> <li>Respiratory tract: 22</li> <li>Alopecia: 396</li> <li>Infection: 51</li> <li>Pain: 21</li> <li>Nervous system: 23</li> <li>Other: 37</li> </ul> <p>CT+30 Gy (n = 675)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia: 1</li> <li>Thrombocytopenia: 2</li> <li>Leukopenia: 7</li> <li>Nausea/vomiting: 9</li> <li>Mucositis: 20</li> <li>GI tract/dysphagia: 59</li> <li>Respiratory tract: 5</li> <li>Alopecia: 6</li> <li>Infection: 0</li> <li>Pain: 6</li> <li>Nervous system: 0</li> <li>Other: 11</li> </ul> <p>CT+20 Gy (n = 676)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia: 1</li> <li>Thrombocytopenia: 2</li> <li>Leukopenia: 4</li> <li>Nausea/vomiting: 1</li> <li>Mucositis: 10</li> <li>GI tract/dysphagia: 23</li> <li>Respiratory tract: 2</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Sasse, Brockelmann et al. 2017) Updated follow-up data of 4 RCTs 2b	HD7: N=627 HD8: N=1064 HD10: N=1190 HD11: N=1395  <b>Inclusion criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>16 - 75 years</li> <li>newly diagnosed, biopsy-proven, early-stage HL</li> </ul>	Early-stage favorable disease:  <u>HD7</u> Arm A: EF-RT: 30 Gy EF-RT + 10 Gy IF-RT Arm B: CMT	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>PFS</b></li> <li><b>OS</b></li> </ul> Second neoplasia	4 studies included in review  <b>Results:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b></li> <li>HD7: 15-year OS: A: 77% vs. B: 80% (HR: 0.8 (95% CI: 0.6 - 1.2))</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alopecia: 1</li> <li>Infection: 1</li> <li>Pain: 3</li> <li>Nervous system: 0</li> <li>Other: 5</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Other:</b></li> <li>FFTF: 85%</li> <li>B vs D: 5.7% difference; 95% CI, 0.1% to 11.3% (D more effective)</li> <li>A vs C: no difference</li> <li>B vs A: HR=1.39</li> <li>95%CI, 0.98 to 1.97; P=0.06</li> <li>TRT</li> <li>AB: 51.5%, P&lt;0.001</li> <li>CD: 73.8%</li> <li>P&lt;0.001</li> <li>neoplasia (2nd)</li> <li>AB: 7.4%,</li> <li>CD: 7.5%</li> <li>TRD:</li> <li>AB: 0.1%</li> <li>CD: 1%</li> </ul>	(Engert, Schiller et al. 2003)–HD8 (Engert, Franklin et al. 2007)–HD7 (Engert, Plutschow et al. 2010b)–HD10 <ul style="list-style-type: none"> <li>(Engert 2010c)–HD11</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<u>Exclusion criteria:</u> <u>nodular lymphocyte-</u> <u>predominant HL and</u> <u>missing reference</u> <u>histology</u>	2 cycles of ABVD + 30 Gy EF-RT + 10 Gy IF-RT  <u>HD 10:</u> Arm A: 2 cycles ABVD + 30 Gy IF-RT Arm B: 4 cycles ABVD + 30 Gy IF-RT Arm C: 2 cycles ABVD + 20 Gy IF-RT Arm D: 4 cycles ABVD + 20 Gy IF-RT  Unfavorable disease:  <u>HD8:</u> (two alternating cycles of COPP and ABVD, then.) Arm A: 30 Gy of EF-RT Arm B: 30 Gy of IF-RT  <u>HD11:</u>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• HD8:10-year OS: A &amp; B: HR: 0.9 (95% CI: 0.7 – 1.2)</li> <li>• HD10:10-year OS: C &amp; B: 94% (HR: 0.9 (95% CI: 0.5 – 1.6)</li> <li>• HD11: In OS [...] no significant differences or relevant trends could be observed between trial arms.”</li> <li>• <b>PFS</b></li> <li>• <u>HD7:</u></li> <li>• 15-year PFS: A: 52% vs. B: 73% (HR: 0.5 (95% CI: 0.3 - 0.6; p&lt;0.001))</li> <li>• <u>HD8:</u></li> <li>• PFS: A &amp; B: HR: 1.0 (95% CI: 0.8 – 1.2; margin for inferiority: 1.6)</li> <li>• <u>HD10:</u></li> <li>• 10-year PFS: C &amp; B: 87% (HR: 1.0 (95% CI: 0.6 – 1.5; margin for inferiority: 2.2)</li> </ul>	<b>Funding:</b> Supported by the German Cancer Aid (Deutsche Krebshilfe e.V.)	



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
		Arm A: 4 cycles ABVD + 30 Gy IF-RT Arm B: 4 cycles ABVD + 20 Gy IF-RT Arm C: 4 cycles BEACOPPbaselin e + 30 Gy IF-RT Arm D: 4 cycles BEACOPPbaselin e + 20 Gy IF-RT		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>HD11</u>:</li> <li>• PFS: A &amp; C: HR: 1.1 (95% CI 0.7 - 1.5; p=0.8)</li> <li>• PFS: B &amp; D: HR: 0.8 (95% CI: 0.6-1.1; p=0.1)</li> <li>• 10-year PFS: B &amp; A: Difference -8.3% (-15.2% to -1.3%)(HR: 1.5 (95% CI: 1.0-2.1; non-inferiority margin: 1.6)</li> <li>• 10-year PFS: D non-inferior to C (HR: 1.0 (95% CI: 0.7-1.5; non-inferiority margin: 1.7)</li> <li>• <b>Second neoplasia:</b></li> <li>• <u>HD7</u>: Total = 83</li> <li>• <u>HD8</u>: Total = 138</li> <li>• <u>HD10</u>: Total = 87</li> <li>• <u>HD11</u>: Total = 81</li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> </ul>		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				Descriptive statistics: patient characteristics HD7: Median age: 36 years (range: 16-75) >= 60 years: 63 pts. (10%) Male sex: 373 pts. (59%) HD8: Median age: 30 years (range: 16-75) >= 60 years: 89 pts. (8%) Male sex: 524 pts. (49%) HD10: Median age: 36 years (range: 16-75) >= 60 years: 138 pts. (12%) Male sex: 726 pts. (61%) HD11: Median age: 33 years (range: 16-75) >= 60 years: 101 pts. (7%)		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Skoetz, Will et al. 2017) Meta-analysis of RCTs 1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCTs searched in MEDLINE (1985 to November 2008) (November 2008 to August 2010) (August 2010 to March 2017)</li> <li>Embase (1985 to November 2008)</li> <li>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (the Cochrane Library 2008, Issue 3) (the Cochrane Library 2010 issue 8) (the Cochrane Library 2017 issue 03)</li> <li>conference proceedings of annual meetings of the following societies for abstracts: American Society of Clinical Oncology (ASCO) (up to the issue of 2016); American Society of Hematology (ASH) (up to the issue of 2016); European Hematology Association (EHA) (up to the issue of 2016); international Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL) (up to the issue of 2016)</li> <li>Citations from identified trials and relevant review articles</li> </ul>	Interventional group received $\geq 2$ cycles of BEACOPP escalated +/- radiotherapy Control group received at least four cycles of ABVD +/- radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall survival (mortality)</li> <li>Progression-free survival</li> <li>Adverse events</li> </ul> QoL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Male sex: 684 pts. (49%)</li> </ul> 5 studies included in review  <b>Results:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS (mortality): HR: 0.74 95%CI: 0.57-0.97</li> <li>PFS: HR: 0.54 95%CI: 0.45-0.64</li> <li>Safety/AEs</li> <li>Treatment related mortality RR: 2.15 95%CI: 0.93-4.95</li> <li>Secondary malignancies RR: 1.00 95%CI: 0.68-1.48</li> <li>AML or MDS RR: 3.90 95%CI: 1.36-11.21</li> <li>Secondary amenorrhea/in fertility RR: 1.37 95%CI: 0.83-2.26</li> <li>Adverse events (WHO III'-IV'): not reported</li> </ul>	Overall quality of included studies: high (OS), moderate (PFS), low (secondary AML or MDS, secondary malignancies, treatment-related mortality and adverse events), very low (infertility)  <b>Follow-Up:</b> 5 years for OS and PFS <b>Randomisation:</b> yes <b>ITT:</b> not sufficiently reported <b>Blinding:</b> no <b>Funding:</b> Federal Ministry of Education and Research, Germany  Heterogeneity: <ul style="list-style-type: none"> <li><math>I^2 = 0\%</math> (OS), <math>I^2 = 0\%</math> (PFS)</li> </ul>	(Carde, Karrasch et al. 2016)-EORTC 20012 (Diehl, Franklin et al. 2003)-GHSG HD9 (von Tresckow, Plutschow et al. 2012)-GHSG HD14 (Viviani, Zinzani et al. 2011)-GSMHD 2008  <ul style="list-style-type: none"> <li>(Federico, Luminari et al. 2009)-HD 2000</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>references of all identified trials, relevant review articles and current treatment guidelines</li> <li>Personal contacts</li> <li>Meta-register of controlled trials</li> <li>databases and websites of relevant institutions, agencies, organisations, societies and registries (August 2016)</li> </ul> <p><b>N = 3427</b></p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>previously untreated</li> <li>newly diagnosed</li> <li>histologically confirmed diagnosis</li> <li>early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma</li> <li>randomised trial</li> <li>Intervention = at least two cycles of escalated BEACOPP</li> <li>control = at least four cycles of ABVD</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>non-randomised</li> </ul> <p><b>lost to follow-up</b></p>			<ul style="list-style-type: none"> <li><b>QoL:</b> not reported in any trial, therefore not analysed</li> </ul> <p>Descriptive statistics: patient characteristics</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age: 16-65</b></li> </ul>		
(von Tresckow, Plutschow et al. 2012)	<p><b>n = 1655</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p>	Arm 1:	Arm2: n = 763 2xBEACOPPesc+	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>freedom from treatment failure (FFTF)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> 5 years: 97.0% (95% CI, 95.9% to 98.1%) (P=.7308)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>stage IA, IB, or IIA histologically proven HL</li> <li>at least one of the following risk factors: bulky mediastinal mass (<math>\geq</math> one third maximum transverse thorax diameter); extranodal involvement; erythrocyte sedimentation rate (ESR) <math>\geq</math> 50 mm/h (without B symptoms) or ESR <math>\geq</math> 30 mm/h (with B symptoms); three or more lymph node areas involved, stage IIB disease with either of the latter two risk factors</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 32</li> <li><b>Stage:</b> I: 4.8% (I A: 2.6%   B: 2.2%), II: 95.2% (II A: 67.5%, II B: 27.7%)</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	n = 765 4xABVD + 30 Gy IFRT	2xABCVD + 30 Gy IFRT	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>overall survival (OS)</b></li> <li><b>progression-free survival (PFS)</b></li> <li><b>response rates</b></li> <li><b>treatment-related toxicity</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>PFS:</b> 5 years: difference of 6.2% (95% CI, 3.0% to 9.5%)</li> <li><b>AE:</b> acute toxicity</li> <li>Anemia: 7 (Arm 1), 67 (Arm 2)</li> <li>Thrombopenia: 1 (Arm 1), 163 (Arm 2)</li> <li>Leukopenia: 178 (Arm 1), 588 (Arm 2)</li> <li>Nausea/vomiting: 104 (Arm 1), 76 (Arm 2)</li> <li>Mucositis: 3 (Arm 1), 32 (Arm 2)</li> <li>GI tract: 14 (Arm 1), 43 (Arm 2)</li> <li>Urogenital tract: 2 (Arm 1), 0 (Arm 2)</li> <li>Respiratory tract: 11 (Arm 1), 13 (Arm 2)</li> <li>Drug fever: 6 (Arm 1), 17 (Arm 2)</li> <li>Allergy: 2 (Arm 1), 12 (Arm 2)</li> <li>Heart: 2 (Arm 1), 1 (Arm 2)</li> <li>Hair: 179 (Arm 1), 356 (Arm 2)</li> <li>Infection: 26 (Arm 1), 54 (Arm 2)</li> <li>Skin: 8 (Arm 1), 2 (Arm 2)</li> <li>Pain: 27 (Arm 1), 54 (Arm 2)</li> <li>Nervous system: 6 (Arm 1), 24 (Arm 2)</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Follow-up:</b> median: 43 months</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> yes</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> no</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
-------------------------	------------------------	--------------	-----------	--------------------------	-----------------	----------------------------

- **Other:**
- FTF: 5 years: 87.7% (95% CI, 84.8% to 90.6%) (Arm 1) and 94.8% (95% CI, 93.1% to 96.6%) (Arm 2), difference of 7.2% (95% CI, 3.8% to 10.5%)

Tabelle 22: Evidenzbasierte Empfehlung 6.4.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
-------------------------	------------------------	--------------	-----------	--------------------------	-----------------	----------------------------

Boll 2016	<b>n = 287</b>	Arm 1:	Arm2:	•	•	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> median: 43 months</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> no</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HD10 and HD13 trials</li> </ul>	<p><b><u>Inclusion Criteria:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Early-stage favorable HL patients defined as clinical stages I and II without any of the GHSG risk factors/symptoms</li> </ul> <p><b><u>Exclusion Criteria:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• not reported</li> </ul> <p><b><u>Baseline characteristics:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> HD13: median: 65 (Arm II)/66 (Arm I), HD10: median 64 (Arm I)/65 (Arm II)</li> <li>• <b>Stage:</b> I and II (both trials)</li> </ul>					

Evidenzbasierte Empfehlung 6.4.: [Eich 2010](#), [Sasse 2017](#)

## 12.3.3.2. Interim-PET/CT (Cochrane Reviews, RCTs) (Vijayakumar and Myrianthopoulos)

Tabelle 23: Evidenzbasierte Empfehlung 6.5.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Andre, Girinsky et al. 2017) Multicenter, phase III trial 2b	<p><b>n = 1950</b> Favorable (F) and Unfavorable (U) patients (according to EORTC criteria) were included F: A + B (N=754) U: C + D (N=1196)</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previously untreated</li> <li>• 15 to 70 years</li> <li>• Classic supradiaphragmatic stage I and II HL</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> 15 to 70 years</li> <li>• <b>Stage:</b> Classic supradiaphragmatic stage I and II HL</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p>All pts. received two cycles of ABVD after which an ePET was performed</p> <p><b>Arm A:</b> n = 371 CMT (standard) ePET negative pts received one additional ABVD cycle followed by INRT</p> <p><b>Arm B:</b> n = 376 ePET response adapted treatment (experimental) ePET negative pts. received two additional ABVD cycles + not radiotherapy</p>	<p><b>Arm C:</b> n = 583 CMT ePET negative pts received two additional ABVD cycles followed by INRT</p> <p><b>Arm D:</b> n = 595 ePET response adapted treatment ePET negative pts. received four additional ABVD cycles + not radiotherapy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primary objective:</b></li> <li>• Evaluate whether INRT could be omitted without loss of efficacy in ePET negative pts after two cycles of ABVD</li> <li>• Evaluated in F and U separately</li> <li>• <b>Secondary objective:</b></li> <li>• Evaluate whether intensification with escalated doses BEACOPPesc after two cycles ABVD would improve outcome in ePET-positive patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS:</b> 5-year OS, % (95% CI)</li> <li>• ePET positive: 3/4 ABVD + INRT (n=192): 89.3 (83.4-93.2) 2 ABVD + 2 BEACOPPesc + INRT (n=169): 96.0 (91.1-98.2)</li> <li>• ePET negative: Treated per initial protocol (n=1059): F (n=465): 3 ABVD + INRT (n=227): 100.0 (na) 4 ABVD (n=238): 99.6 (97.0-99.9) U (n=594): 4 ABVD + INRT (n=292): 96.7 (93.7-98.3) 6 ABVD (n=302): 98.3 (96.0-99.3) Treated per safety amendment (n=505): F (n=185): 3 ABVD + INRT: 100 (na) U (n=320): 4 ABVD + INRT: 99.7 (97.7-100)</li> <li>• <b>PFS:</b> 5-year PFS, % (95% CI)</li> <li>• ePET positive: 3/4 ABVD + INRT (n=192): 77.4 (70.4-82.9) 2 ABVD + 2 BEACOPPesc +</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> Median follow-up: ePET positive group: 4.5 years, ePET negative group: F: 5.0 years, U: 5.1 years</li> <li>• <b>ITT:</b> yes</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> not reported</li> <li>• <b>Funding:</b> not for-profit sponsors reported, first and last author not for-profit conflicted</li> <li>• <b>Other limitations:</b> none</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					INRT (n=169): 90.6 (84.7-94.3) <ul style="list-style-type: none"> <li>ePET negative: Treated per initial protocol (n=1059): F (n=465): 3 ABVD + INRT (n=227): 99.0 (95.9-99.7) 4 ABVD (n=238): 87.1 (82.1-90.8) U (n=594): 4 ABVD + INRT (n=292): 92.1 6 ABVD (n=302): 89.6 (85.5-92.6) Treated per safety amendment (n=505): F (n=185): 3 ABVD + INRT: 98.9 (95.6-99.7) U (n=320): 4 ABVD + INRT: 95.5 (92.5-97.3)</li> <li>•AE: No unexpected toxicities</li> <li>•QoL: not reported</li> </ul>	

Evidenzbasierte Empfehlung 6.5.: [Borchmann 2020](#)

**12.3.3.3. Strahlentherapie Feld (involved site) Expertenkonsens und Guidelines, da keine RCTs vorhanden) (LA) (EK)**

**12.3.3.4. Neues Unterkapitel: Technik der Strahlentherapie, Protonentherapie, IMRT, konventionelle 3D Therapie**  
Derzeit keine Empfehlungen zugeordnet. Verweis auf Kapitel 5.



**12.3.3.5. Ergänzende Strahlentherapie oder keine zusätzliche Strahlentherapie? (Vijayakumar and Myrianthopoulos)**

Evidenzbasierte Empfehlung 6.6.: [Borchmann 2020](#)

Evidenzbasierte Empfehlung 6.7.: [Borchmann 2020](#)

Evidenzbasierte Empfehlung 6.8.: [Eich 2010](#), [Andre 2017](#), [Sasse 2017](#)

Evidenzbasierte Empfehlung 6.9.: [Specht 2014](#)

**12.3.3.6. Stellenwert der Interim-PET/CT als prognostischer Marker**

Derzeit keine Empfehlungen zugeordnet.

**12.3.3.7. Stellenwert der Protonentherapie (EK)**

Derzeit keine Empfehlungen zugeordnet. Verweis auf Kapitel 5.

**12.3.3.8. Bewertung der Evidenz zum Kapitel Therapie des intermediären Stadiums**

Literatur : (Eich, Diehl et al. 2010), (von Tresckow, Plutschow et al. 2012), (Sasse, Brockelmann et al. 2017), (Borchmann 2020)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.2. Kombinations- therapie	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ low

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.2. Kombinations-therapie		(Sekundäre Ereignisse)						
		Lebensqualität						Not reported

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur : (von Tresckow, Plutschow et al. 2012), (Sasse, Brockelmann et al. 2017, Skoetz, Will et al. 2017)

Literatur:(von Tresckow, Plutschow et al. 2012), (Skoetz, Will et al. 2017)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.3 Anzahl Zyklen	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundäreoplasien)	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Lebensqualität						Not reported

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur : (Eich, Diehl et al. 2010), (Sasse, Brockelmann et al. 2017)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.4. Kontraindikation/Ablehnung BEACOPP	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundäreoplasien)	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Lebensqualität						Not reported

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur : (Andre, Girinsky et al. 2017, Borchmann 2020)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.5. PET/CT Ergänzende Strahlentherapie – „2+2“	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundäreoplasien)	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Lebensqualität					Not reported	

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur : (Borchmann 2020)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.6. PET-negative komplette Remission	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>high</b>
	RCT	Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>high</b>
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	-	-	-	-	-	Not reported
		Lebensqualität						Not reported

Literatur : (Borchmann 2020)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.7. PET-positive Remission	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>high</b>

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.7. PET-positive Remission	RCT	Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>high</b>
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>
	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	-	-	-	-	-	-	Not reported
	Lebensqualität							Not reported

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur : (Eich, Diehl et al. 2010), (Sasse, Brockelmann et al. 2017), (Andre, Girinsky et al. 2017)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.8. Ergänzende Strahlentherapie	SR, RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>high</b>
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	-
	Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.8. Ergänzende Strahlentherapie		Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Lebensqualität						Not reported

1: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

## 12.3.4. Therapie des fortgeschrittenen Stadiums (Kapitel 7)

### 12.3.4.1. Therapie im fortgeschrittenen Stadium (Vijayakumar and Myrianthopoulos)

Tabelle 24: Evidenzbasierte Empfehlung 7.2.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Borchmann, Goergen et al. 2018) Randomised, open-label, multicentre phase 3 trial (HD18 trial)	<b>n = 1964</b> (2101 enrolled)  <b>Inclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>newly diagnosed advanced stage HL patients with Ann-Arbor stage IIB (+ large mediastinal mass or extranodal lesions), III or IV</li> <li>ECOG performance status of 2 or lower</li> <li>age 18-60 years</li> <li>HIV negativity</li> </ul>	<b>Arm A:</b> n = 217 PET-positive pts., 8 cycles of R-eBEACOPP (8xR-Besc group) and PET-guided radiotherapy  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 29</li> </ul>	<b>Arm C:</b> n = 723 PET-positive pts., 8 cycles of eBEACOPP (8x Besc+ group, n = 217), 6 cycles of eBEACOPP after amendment in 2011 (6x Besc+ group, n = 506), and PET-guided radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b></li> <li><b>PFS</b></li> <li><b>Superiority or non-inferiority of treatment</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> 5-year OS Arm A: 93.9% Arm B: 97.7% Arm C: 96.4% Arm D: 95.4%</li> <li><b>PFS:</b> 5-year PFS Arm A: 88.1% Arm B: 92.2% Arm C: 89.7% Arm D: 90.8%</li> <li><b>Second malignancies</b></li> <li>Acute myeloid leukaemia or myelodysplastic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 6 years</li> <li><b>Follow-up:</b> median follow up 52 months for disease, 53 months for survival</li> <li><b>ITT:</b> yes</li> <li><b>Randomisation:</b> yes</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> Deutsche Krebshilfe, Swiss State Secretariat for Education and Research, and Roche Pharma AG</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>freedom from concurrent disease</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b> <b>not reported</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) IIA: 1, IIB: 54, IIIA: 29, IIIB: 51, IVA: 26, IVB: 56</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul> <p><b>Arm B:</b> n = 501 PET-negative pts., 4 cycles of eBEACOPP (4xBesc group) and PET-guided radiotherapy</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 33</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) IIB: 42, IIIA: 156, IIIB: 122, IVA: 60, IVB: 121</li> </ul> <p><b>Recurrence status:</b> not reported</p>	<p><b>Baseline characteristics:</b> <b>8x Besc+</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median. 30</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) IIB: 49, IIIA: 41, IIIB: 58, IVA: 20, IVB: 49</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b> <b>6x Besc+</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median. 31</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) IIB: 96, IIIA: 93, IIIB: 118, IVA: 63, IVB: 136</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul> <p><b>Arm D:</b> n = 504 PET-negative pts., 8 cycles of eBEACOPP (8x Besc- group), 6 cycles of eBEACOPP (6x Besc- group) after amendment in</p>		<p>syndrome: Arm A: 4/217 Arm B: 2/501 Arm C: 5/217 Arm D: 8/504</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Non-Hodgkin Lymphoma: Arm A: 2/217 Arm B: 8/501 Arm C: 3/217 Arm D: 5/504</li> <li>Solid tumour: Arm A: 8/217 Arm B: 3/501 Arm C: 2/217 Arm D: 5/504</li> <li>Any event: Arm A: 8/217 Arm B: 13/501 Arm C: 10/217 Arm D: 18/504</li> <li>5-year cumulative incidence estimate: Arm A: 3.5% Arm B: 3.3% Arm C: 4.0% Arm D: 3.8%</li> </ul> <p><b>AE: Toxicity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anaemia: Arm B: 195/501, Arm D 8xBesc: 164/288, Arm D 6xBesc: 110/216</li> <li>Thrombopenia: Arm B: 286/501, Arm D 8xBesc: 212/288, Arm D 6xBesc: 150/216</li> <li>Leukopenia: Arm B: 438/501, Arm D 8xBesc: 268/288, Arm D 6xBesc: 199/216</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other limitations:</b> none identified</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
			2011, and PET-guided radiotherapy			
			<p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median: 32</li> <li>• <b>Stage:</b> (Ann Arbor) IIB: 40, IIIA: 156, IIIB: 131, IVA: 59, IVB: 118</li> </ul> <p><b>Recurrence status:</b> not reported</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaemia, thrombopenia or leukopenia: Arm B: 447/501, Arm D 8xBesc: 274/288, Arm D 6xBesc: 202/216</li> <li>• Infection: Arm B: 40/501, Arm D 8xBesc: 50/288, Arm D 6xBesc: 25/216</li> <li>• Nausea or vomiting: Arm B: 32/501, Arm D 8xBesc: 31/288, Arm D 6xBesc: 18/216</li> <li>• Mucositis: Arm B: 28/501, Arm D 8xBesc: 26/288, Arm D 6xBesc: 13/216</li> <li>• Gastrointestinal tract disorders: Arm B: 11/501, Arm D 8xBesc: 15/288, Arm D 6xBesc: 14/216</li> <li>• Respiratory tract disorders: Arm B: 10/501, Arm D 8xBesc: 16/288, Arm D 6xBesc: 4/216</li> <li>• Nervous system disorders: Arm B: 17/501, Arm D 8xBesc: 37/288, Arm D 6xBesc: 15/216</li> <li>• Any organ toxicity: Arm B: 38/501, Arm D 8xBesc: 62/288, Arm D 6xBesc: 29/216</li> <li>• Any toxicity: Arm B: 455/501, Arm D 8xBesc: 280/288, Arm D 6xBesc: 205/216</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	
(Engert, Goergen et al. 2017)  <a href="http://dx.doi.org/10.1097/H9.000000000000000005">http://dx.doi.org/10.1097/H9.000000000000000005</a>  HD15	<b>Follow-up von Engert 2012, HD15</b>  updated follow-up information was available for 89%			<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Survival:</b> Median follow-up: 112 months</li> <li><b>Disease Status:</b> Median follow-up: 102 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anaemia, thrombopenia or infection of CTCAE grade IV: Arm B: 187/501, Arm D 8xBesc: 169/288, Arm D 6xBesc: 115/216</li> <li>Treatment-related morbidity: Arm B: 204/501, Arm D 8xBesc: 189/288, Arm D 6xBesc: 132/216</li> <li>Occurrence of febrile neutropenia: Arm B: 109/501, Arm D 8xBesc: 96/288, Arm D 6xBesc: 49/216</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (10-year OS):</b> 8xeBEACOPP: 88% (97.5% CI 85%-91%) 6x eBEACOPP: 90% (88%-93%) 8xBEACOPP-14: 92% (89%-94%) significant superiority of 6xeBEACOPP over 8xeBEACOPP (HR 0.7, 97.5% CI 0.5-0.999, P=0.0245); trend toward superiority of 8xBEACOPP-14 over 8xeBEACOPP (HR 0.7, 97.5% CI 0.5 to 1.04, P=0.05)</li> <li><b>PFS (10-year PFS):</b> 8xeBEACOPP: 81% (97.5% CI 77%-85%), 6xeBEACOPP: 84% (80%-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Follow up:</b> 102 months</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<p>87%)                      8xBEACOPP-14: 84% (80%-87%)                      longer follow-up: HR (97.5% CI):                      6xeBEACOPP: 0.7 (0.5-1.01)                      8xBEACOPP-14: 0.9 (0.7-1.2), versus 8xeBEACOPP, and both excluded the noninferiority margin of 1.51                      per-protocol analysis (n=1741): 6xeBEACOPP proved to be significantly superior to 8xeBEACOPP: HR of 0.7 (97.5% CI 0.5-0.9)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE: not reported</li> <li>• QoL: not reported</li> <li>• <b>Other:</b></li> <li>• <b>second malignancy within the observed follow-up period (n=142):</b> therapy-related acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome (MDS) (n= 40), acute lymphoblastic leukemia (ALL) (n= 3), non-Hodgkin lymphoma (NHL) (n= 29), solid tumors (n= 71)</li> <li>• <b>SIR:</b>2.5 (6xeBEACOPP) to 4.3 (8xeBEACOPP), significantly elevated with respect to age- and sex-</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Engert, Haverkamp et al. 2012) Randomised, open-label, multicenter, phase 3 non-inferiority trial (HD15 trial)	<p><b>n = 2182</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Newly diagnosed advanced stage HL in Ann-Arbor stage IIB (+ large mediastinal mass or extranodal lesions) and all patients in stages III and IV</li> <li>ECOG performance status of 2 or lower</li> <li>age 18–60 years</li> <li>HIV negativity</li> <li>freedom from concurrent disease</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p>	<p><b>Arm A:</b> n = 705 8 cycles of BEACOPP<sup>escalated</sup> (8xBesc group) and PET-guided radiotherapy</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 33</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) II B: 118, III A: 153, III B:</li> </ul>	<p><b>Arm C:</b> n = 728 8 cycles of BEACOPP<sub>14</sub> (8xB14 group) and PET-guided radiotherapy</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 33</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) II B: 109, III A: 159, III B:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Non-inferiority of two less intensive regimens</b></li> <li><b>freedom from treatment failure</b></li> </ul>	<p>specific German reference data in all 3 groups</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>59/142 died from their malignancy</li> <li>Cumulative incidences of second malignancies after 10 years: 10% (97.5% CI 7%–13%) (8xeBEACOPP), 7% (4%–9%) (6xeBEACOPP), 7% (4%–10%) (8xBEACOPP-14), possible trend toward higher incidence in the standard arm</li> <li>significantly more cases of secondary leukemia or MDS after treatment with 8xeBEACOPP, 10year cumulative incidences: 5% (97.5% CI 3%–7%), 1%(0%–1%), and 2% (1%–4%)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (5-year OS)</b> Arm A: 91.9 (89.4 to 94.4) Arm B: 95.3 (93.4 to 97.2) Arm C: 94.5 (92.5 to 96.6)</li> <li><b>PFS (5-year PFS)</b> Arm A: 85.6 (82.3 to 88.9) Arm B: 90.3 (87.6 to 93.0) Arm C: 85.8 (82.4 to 89.2)</li> <li><b>AE:</b></li> <li>Leucopenia: Arm A: 613/684 (89.6%) Arm B: 619/696 (88.9%) Arm C: 504/693 (72.7%)</li> <li>Anaemia: Arm A: 425/684 (62.1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 5 years</li> <li><b>Follow-up:</b> median follow up of 48 months</li> <li><b>ITT:</b> yes</li> <li><b>Randomisation:</b> yes</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> Deutsche Krebshilfe and the Swiss Federal Government</li> <li><b>Other limitations:</b> not reported</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<p>192, IV A: 65, IV B: 176</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul> <p><b>Arm B:</b> n = 711 6 cycles of BEACOPP<sup>escalated</sup> (6xBesc group) and PET-guided radiotherapy</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 34</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) II B: 104, III A: 178, III B: 179, IV A: 78, IV B: 170</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p>204, IV A: 57, IV B: 171</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>		<p>Arm B: 370/696 (53.2%) Arm C: 385/693 (55.6%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Thrombocytopenia: Arm A: 429/684 (62.7%) Arm B: 372/696 (53.4%) Arm C: 133/693 (19.2%)</li> <li>Any haematological: Arm A: 632/684 (92.4%) Arm B: 638/696 (91.7%) Arm C: 552/693 (79.7%)</li> <li>Alopecia: Arm A: 374/684 (54.7%) Arm B: 368/696 (52.9%) Arm C: 369/693 (53.2%)</li> <li>Infection: Arm A: 169/684 (24.7%) Arm B: 155/696 (22.3%) Arm C: 143/693 (20.6%)</li> <li>Nausea or vomiting: Arm A: 88/684 (12.9%) Arm B: 77/696 (11.1%) Arm C: 74/693 (10.7%)</li> <li>Mucositis: Arm A: 83/684 (12.1%) Arm B: 73/696 (10.5%) Arm C: 55/693 (7.9%)</li> <li>Pain: Arm A: 90/684 (13.2%) Arm B: 64/696 (9.2%) Arm C: 56/693 (8.1%)</li> <li>Nervous system: Arm A: 52/684 (7.6%) Arm B: 35/696 (5.0%) Arm C: 88/693 (12.7%)</li> <li>Respiratory tract: Arm A: 44/684 (6.4%)</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(von Tresckow, Kreissl et al. 2018)	<b>n=1282</b>  <b>Inclusion Criteria:</b>	Arm B n = 498 8 cycles of bBEACOPP + RT	Arm A n = 288 8 cycles of COPP/ABVD + RT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b></li> <li>• <b>OS</b></li> <li>• <b>cumulative incidence of</b></li> </ul>	<p>Arm B: 26/696 (3.7%) Arm C: 64/693 (9.2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinal tract: Arm A: 47/684 (6.9%) Arm B: 44/696 (6.3%) Arm C: 41/693 (5.9%)</li> <li>• Drug fever: Arm A: 30/684 (4.4%) Arm B: 28/696 (4.0%) Arm C: 31/693 (4.5%)</li> <li>• Treatment with 6 cycles of BEACOP<sup>Pescalated</sup> followed by PET-guided radiotherapy was less toxic than eight cycles of the same chemotherapy regimen</li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> <li>• <b>Other:</b></li> <li>• 5 year FTF: Arm A: 84.4 (81.0 to 87.7), Arm B: 89.3 (86.5 to 92.1), Arm C: 85.4 (82.1 to 88.7) Treatment with 6 cycles of BEACOPP<sup>Pescalated</sup> followed by PET-guided radiotherapy was more effective in terms of freedom from treatment failure than eight cycles of the same chemotherapy regimen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> Feb 1, 1993 - Jan 13, 2003</li> <li>• <b>Follow-up:</b> including follow-up of up to 22</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
RCT Update zu HD9 <a href="http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(2018)2930140-6">http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(2018)2930140-6</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>newly diagnosed, histology-proven, advanced-stage Hodgkin's lymphoma</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median 32</li> <li><b>Stage:</b> IIA: 0, IIB: 161, IIIA: 290, IIIB: 347, IVA: 113, IVB: 285</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	Arm C n = 496 8 cycles of eBEACOPP + RT		<b>second primary malignant neoplasms</b>	<p>eBEACOPP remained significantly better than COPP/ABVD with differences of 8.6% (1.4–15.7) (HR 0.68 [0.50–0.93], p=0.015)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PFS (15-year PFS)</b> Arm A: 57.0% (95% CI 50.0–64.0) Arm B: 66.8% (61.9–71.8) Arm C: 74.0% (69.0–79.0) eBEACOPP remained significantly better than COPP/ABVD with differences of 17.0% (95% CI 8.3–25.6) (HR 0.53 [95% CI 0.41–0.69], p&lt;0.0001) second progression-free survival after 5 years: 39.1% (95% CI 32.4–45.7)</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Second primary malignant neoplasm:</b> A/B/C</li> <li>Acute leukaemia or MDS: n= 1/8//15</li> <li>Non-Hodgkin lymphoma or myeloma: n= 8/12/8</li> <li>Solid tumour: n= 10/28/27</li> <li>Total: n= 19/48/50</li> <li>10-year cumulative incidence (95% CI): 5.2%</li> </ul>	<p>years in individual patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ITT:</b> yes</li> <li><b>Randomisation:</b> yes</li> <li><b>Blinding:</b></li> <li><b>Funding:</b> Deutsche Krebshilfe e.V.</li> <li><b>Other limitations:</b> final analysis</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(von Tresckow, Kreissl et al. 2018) Follow-up-analysis, Update zu HD12 <a href="#">NCT00265031</a>	<p><b>n=1670</b></p> <p><b>Recruitment:</b> 1993-2003</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>newly diagnosed, histology-proven, advanced-stage Hodgkin's lymphoma</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: not reported</li> <li>Stage: IIA: 1, IIB: 255, IIIA: 346, IIIB: 422, IVA: 149, IVB: 400</li> <li>964 male, 610 female</li> </ul>	<p><b>Arm A</b> n = 415 8 cycles of eBEACOPP + radiotherapy to regions of initial bulk (&gt;5 cm) or residual disease (≥1.5 cm by CT)</p> <p><b>Arm B</b> n = 414 8 cycles of</p>	<p><b>Arm C</b> n = 407 4 cycles of eBEACOPP plus 4 cycles of bBEACOPP + radiotherapy to regions of initial bulk (&gt;5 cm) or residual disease (≥1.5 cm by CT)</p> <p><b>Arm D</b> n = 407 4 cycles of</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PFS</li> <li>OS</li> <li>cumulative incidence of second primary malignant neoplasms</li> </ul>	<p>(2.4-8.0)/ 7.6% (5.0-10.2)/ 6.5% (4.1-8.9)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>15-year cumulative incidence (95% CI): 7.2% (3.7-10.7)/ 13.0% (9.1-16.9)/ 11.4% (7.6-15.1)</li> <li>Standardised incidence ratio (95% CI): 2.0 (1.2-3.2)/ 2.6 (1.9-3.4)/ 2.6 (1.9-3.4)</li> <li>15-year estimates: 7.2% (95% CI 3.7-10.7)/13.0% (9.1-16.9)/11.4% (7.6-15.1) (p=0.41 for COPP/ABVD vs bBEACOPP, p=0.53 for COPP/ABVD vs eBEACOPP)</li> </ul> <p><b>OS (10-year OS, 95% CI):</b> Arm A+B: 87.3% (84.7-89.9)% Arm C+D: 86.8% (84.2-89.4)% HR 1.02 (95% CI 0.77-1.36) Arm A+C: 88.7% (86.0-91.3)% Arm B+D: 91.5% (89.3-93.7)% HR 1.21 (0.87-1.70) Subgroup = bulk/residual disease (10-year OS, 95% CI): Arm A+C: 93.7% (91.2-96.2)% Arm B+D: 90.4% (87.4-93.4)% HR 1.44 (0.88-2.37)</p> <p><b>PFS (10-year PFS, 95% CI):</b> Arm A+B: 82.6%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> Feb 1, 1993 - Jan 13, 2003</li> <li><b>Follow-up:</b> including follow-up of up to 22 years in individual patients</li> <li><b>ITT:</b> yes</li> <li><b>Randomisation:</b> yes</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> Deutsche Krebshilfe e.V.</li> <li><b>Other limitations:</b> updated information beyond the previous analysis was not available for all patients (available for more than half of the patients). However, no relevant differences in baseline</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Recurrence status:</b> not applicable, first-line treatment</li> </ul>	eBEACOPP, no radiotherapy  <u>median follow-up for OS:</u> 97 (67-143) months	eBEACOPP plus 4 cycles of bBEACOPP, no radiotherapy  <u>median follow-up for OS:</u> 100 (70-146) months		<p>(79.6–85.6)% Arm C+D: 80.6% (77.4–83.7)% HR of 1.13 (0.89–1.43), non-inferiority of reduced intensity chemotherapy; within the calculated non-inferiority margin of 1.50</p> <p>Arm A+C: 86.8% (84.1–89.6) Arm B+D: 82.2% (79.0–85.4) HR 1.34 (1.02–1.75)</p> <p>Subgroup = bulk/residual disease (10-year PFS, 95% CI): Arm A+C: 89.8% (86.5–93.0) Arm B+D: 83.3% (79.5–87.2) HR of 1.64 (1.12–2.41)</p> <p>Among 141 patients with progression or relapse, second progression-free survival after 5 years: 46.6% (95% CI 37.6–55.5)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE: not reported</li> <li>• QoL: not reported</li> <li>• <b>Second primary malignant neoplasm:</b> A/B/C/D</li> <li>• Acute leukaemia or MDS: n= 10/5/4/7</li> <li>• Non-Hodgkin lymphoma or myeloma: n= 8/6/5/3</li> </ul>	<p>characteristics or treatment group allocation between patients with or without new information; possible bias due to loss of follow-up, due to the long follow-up time (10 and 15 years); however, the different follow-up intervals was accounted for through Kaplan-Meier-based analysis methods. Time-to-event endpoints allowed to include all patients in the analyses, censored at the last date of follow-up.</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solid tumour: n= 18/14/14/14</li> <li>• Total: n= 36/25/23/24</li> <li>• 10-year cumulative incidence (95% CI): 9.7% (6.2-13.3)/ 8.8% (5.2-12.4)/ 6.4% (3.8-9.1)/ 6.4% (3.3-9.5)</li> <li>• 15-year cumulative incidence (95% CI): ND</li> <li>• Standardised incidence ratio (95% CI): 3.2 (2.2-4.4)/ 2.4 (1.5-3.5)/ 2.5 (1.6-3.7)/ 2.3 (1.5-3.4)</li> </ul>	

Tabelle 25: Evidenzbasierte Empfehlung 7.2.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Skoetz, Trelle et al. 2013) SR 1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs searched in Cochrane Library, including the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; issue 5, 2013)</li> <li>• Medline (Ovid; January,</li> </ul>	<p>A. Comparator: ABVD</p> <p>B. Interventions:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. MOPP</li> <li>2. MOPP/ABV</li> <li>3. C(M)OPP/ABVD</li> <li>4. 8*BEACOPP (baseline)</li> <li>5. 8*BEACOPP (escalated)</li> <li>6. Stanford V</li> <li>7. C(M)OPP/EBV/C AD</li> <li>8. 4*BEACOPP (escalated)+2-</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• Secondary neoplasia</li> <li>• Secondary leukaemia</li> <li>• FFTF</li> </ul>	<p>14 trials included in review</p> <p><b>Results:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• „OS was highest in patients who received B.10. (HR 0,38, 95% CI: 0,20-0,75)</li> <li>• Compared with a 5 year survival of 88% for A., the survival benefit for B.10. is 7% (95% CrI 3-10)—ie, a 5 year survival of 95%“</li> <li>• PFS</li> <li>• statistically significantly longer for BEACOPPescalated than for ABVD (HR 0.53, 95% CI 0.44-0.64)</li> </ul>	<p>Overall quality of included studies: high</p> <p><b>Follow-Up:</b> Median follow-up: 5,9 years (IQR 4,9-6,7)</p> <p><b>Randomisation:</b> yes</p> <p><b>ITT:</b> not reported</p> <p><b>Blinding:</b> no</p> <p><b>Funding:</b> „No specific funding was provided for this project“</p> <p>Heterogeneity: -Random effects model</p>	<p>Diehl 2003-GHSG HD9</p> <p>Vivani 2011- GITIL/IIL</p> <p>Gordon 2013 - ECOG2496</p> <p>Balova 2005-GHSG HD9</p> <p>Chisesi - HD9601</p> <p>Frederico 2009-GISL HD2000</p> <p>Hoskin 2009-BNLI</p> <p>Canellios 1992 - CALGB</p>





**12.3.4.2. Interim-PET/CT (Vijayakumar and Myriantopoulos)**Evidenzbasierte Empfehlung 7.4.: [Borchmann 2018](#)**12.3.4.3. PET/CT am Therapieende (Vijayakumar and Myriantopoulos)****Tabelle 26: Evidenzbasierte Empfehlung 7.5 & 7.6.**

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Kobe, Dietlein et al. 2008) RCT, HD15  Hier für die Fragestellung, was nein PET/CT durchgeführt werden soll (d.h. als Kohorte)  ISRCTN324430 41	AS2 – a subsample of AS1 with available PET as reviewed by the PET panel, and available follow-up of at least 12 months or with event within 12 months  <u>n = 275 in AS2</u>  Interim PET ([18F]-fluorodeoxyglucose technique) at median 21 days after last administration of chemotherapy after 4 cycles (incl. CT of all initially involved regions)  RT (30 Gy) was restricted to PET-positive patients after chemotherapy and partial response measuring $\geq 2.5$ cm  <b>Inclusion Criteria:</b>	N=275  <b>Secondary analysis:</b> Progression and relapse and PET results: analysis set 3	Patients were distributed into three arms for this study:  <b>Arm A:</b> 8 cycles of BEACOPP escalated  <b>Arm B:</b> 6 cycles of BEACOPP escalated  <b>Arm C:</b> 8 cycles of time-condensed BEACOPP14	• <b>Siehe Engert 2017, HD15</b>	<b>Siehe Engert 2012, Engert 2017 für:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• AE</li> <li>• QoL: not reported</li> </ul> <b>Negative residues (%)</b> No progression: 96% (95% CI: 94%-99%) Progression: 4%  <b>Positive residues (%)</b> No progression: 85% (95% CI: 78%-95%) Progression: 9%  The median observation time for patients included was 18 months.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> 12 months</li> <li>• <b>ITT:</b> not reported</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> yes</li> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> The original analysis kept the randomisation. However, here, the predictive value of PET for events within 12 months was evaluated, this is not treated as randomised trial, but rather as prognostic study</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>newly diagnosed, histology-proven HL</li> <li>clinical stages IIB with extranodal disease and/or large mediastinal mass, III and IV</li> <li>18 to 60 years</li> <li>free of other concurrent disease precluding protocol treatment</li> <li>PR after chemotherapy (6-8 cycles of BEACOPP), at least one involved nodal site <math>\geq 2.5</math> cm in the transversal/longitudinal diameter as measured by computed tomography (Falorio, Biasoli et al.)</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HL as part of a composite lymphoma</li> <li>previous malignancy, chemotherapy or radiotherapy</li> <li>pregnancy or lactation</li> <li>diabetes mellitus, elevated fasting blood sugar level more than 130 mg/dL</li> <li>skeletal involvement with risk of instability</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p>					

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> 18-20: 59, 20-30: 267, 30-40: 229, 40-50: 154, 50-60: 102</li> <li>• <b>Stage:</b> II B: 136, III A: 192, III B: 210, IV A: 77, IV B: 202</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not applicable</li> </ul>					

Evidenzbasierte Empfehlung 7.5. & 7.6.: [Engert 2012](#)

#### 12.3.4.4. Ergänzende Strahlentherapie oder keine zusätzliche Strahlentherapie? (Vijayakumar and Myriantopoulos)

Evidenzbasierte Empfehlung 7.8.: Borchmann 2011 (eingeschlossen in (Skotetz, Trelle et al. 2013), [Engert 2012](#), [von Treckow 2018](#))

Tabelle 27: Evidenzbasierte Empfehlung 7.9.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Brincker and Bentzen 1994) and (Vijayakumar and Myriantopoulos 1992)  Dose-response analysis; Brincker is the re-analysis of Vijayakumar	<p><b>n = not reported</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Not reported</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b></li> <li>• <b>Stage:</b></li> <li>• <b>Recurrence status:</b></li> </ul>		<p>Dose-response relationship of radiotherapy – collection of literature</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age: not overall reported</li> <li>• Stage: all stages</li> </ul>	<b>Dose-response relationship – radiation and disease control</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• the dose required for 95% in-field control was:</li> <li>• 26.5 Gy for subclinical disease,</li> <li>• 32.7 Gy for nodes &lt; 6 cm, and 36.8 Gy for nodes &gt; 6 cm.</li> <li>• Above 32 Gy, no dose-response relationship is apparent for the observed control rates</li> <li>• For all other outcomes, see individual studies.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> various</li> <li>• <b>Follow-up:</b> various</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> not reported</li> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> differences of patient selection</li> <li>• clinical staging of histological classification</li> <li>• of radiotherapy techniques and of duration of follow-up.</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
						<ul style="list-style-type: none"> <li>staging</li> </ul>

**12.3.4.5. Neue Substanzen in der Erstlinientherapie (Vijayakumar and Myrianthopoulos)**

**12.3.4.6. Stellenwert des Interim-PET/CTs zur Therapieadaptation, insbesondere bei PET/CT-positiven Patienten (Vijayakumar and Myrianthopoulos)**

**12.3.4.7. Prognostischer und prädiktiver Wert der PET/CT-Untersuchung nach Abschluss der Erstlinientherapie**  
Derzeit keine Empfehlungen zugeordnet.

**12.3.4.8. Bewertung der Evidenz Therapie des fortgeschrittenen Stadiums**

Literatur: (Borchmann, Goergen et al. 2018), (Engert, Haverkamp et al. 2012), (Engert, Goergen et al. 2017), (Skoetz, Trelle et al. 2013), (Skoetz, Will et al. 2017), (von Tresckow, Kreissl et al. 2018)

Empfehlung 7.2. Wahl der Chemotherapie	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	SR, RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Progressions freies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Behandlungs bedingte Mortalität	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Langzeitneben wirkungen (Sekundäre oplasien)	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
7.2. Wahl der Chemotherapie		Lebensqualität						Not reported

1: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: (Borchmann, Goergen et al. 2018)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
7.3. Zahl der Zyklen	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Lebensqualität						Not reported

1: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: (Borchmann, Goergen et al. 2018)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
7.4. PET/CT zur Therapieentscheidung	RCT	Gesamtüberleben	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Progressionsfreies Überleben	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundäreoplasien)	-	-	-	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Lebensqualität						Not reported

1: PET Fragestellung nicht randomisiert beantwortet

2: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten, aber nur durch PET ist Patientenselektion, die zu verringerter BEACOPP Zyklen-Zahl führt, möglich

Literatur: (Engert, Haverkamp et al. 2012), (Kobe, Dietlein et al. 2008)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
7.5. PET/CT nach Chemotherapie	Diagnostic test accuracy single study (part of RCT)	Sensitivität <sup>1</sup>	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Spezifität <sup>1</sup>	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

1: "we did not clearly show the need for additional radiotherapy since biopsies of PET-positive tissue were not done"

Literatur: (Kobe, Dietlein et al. 2008), (Engert, Haverkamp et al. 2012)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
7.6. Konsolidierende Strahlentherapie: PET/CT-basiert	Diagnostic test accuracy single studies (one part of RCT)	Sensitivität <sup>1</sup>	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Spezifität <sup>1</sup>	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

1: "we did not clearly show the need for additional radiotherapy since biopsies of PET-positive tissue were not done"

Literatur: (Engert, Haverkamp et al. 2012), (Borchmann, Haverkamp et al. 2011), (von Tresckow, Kreissl et al. 2018)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
7.8. Lokale Strahlentherapie	RCT	Gesamtüberleben	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Progressionsfreies Überleben	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	+ <sup>1</sup>	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊖⊖⊖ very low
		Langzeitnebenwirkungen (Tod durch Sekundärneoplasien)	-	-	+ <sup>1</sup>	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊖⊖⊖ very low
		Lebensqualität						Not reported

1: Strahlentherapie Fragestellung nicht randomisiert beantwortet, da nur noch ausgewählte Patienten bestrahlt werden, führt es zu einer verringerten Langzeittoxizität insgesamt

2: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: (Vijayakumar and Myrianthopoulos 1992), (Brincker and Bentzen 1994)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
7.9. Dosis additive Strahlentherapie	Analyse	Dose-response Analyse	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

1: Analyse bei alleiniger Strahlentherapie, heute nicht mehr Therapiestandard

### 12.3.5. Therapie von Subgruppen (Kapitel 8)

#### 12.3.5.1. Therapieempfehlungen bei bestimmten Patientengruppen (ältere Patienten, Komorbiditäten, Geschlecht, NPLHL) (EK)

Evidenzbasierte Empfehlung 8.2.: [Engert 2010b](#)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
8.2. Therapie bei Patienten > 60 Jahre	Analyse	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
<a href="#">Engert 2010b</a>		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Behandlungsbedingte Mortalität						⊕⊕⊖⊖ low

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
8.2. Therapie bei Patienten > 60 Jahre		Langzeitnebenwirkungen (Tod durch Sekundärneoplasien)						⊕⊕⊖⊖ low
		Lebensqualität						Not reported

12.3.5.2. Therapie schwangerer Patientinnen (EK)

## 12.3.6. Rezidivtherapie (Kapitel 9)

### 12.3.6.1. PET/CT Rezidivdiagnose, Differenzierung in Früh- und Spätrezidiv (Vijayakumar and Myrianthopoulos)

Tabelle 28: Evidenzbasierte Empfehlung 9.1.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Mocikova, Obtrlikova et al. 2010) Cohort study, retrospective 2b	<p><b>n = 113</b></p> <p>327 PET scans were evaluated in 113 pts (237 PET and 90 PET/CT studies)</p> <p><b>Recruitment: 1999-2008</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HL pts at the end of therapy after first-line treatment</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 32 (17-78)</li> <li><b>Stage (Ann Arbor):</b> I: 7, II: 52, III: 27, IV: 27</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p>Arm A: n = 57</p> <p>CT (complete remission, complete remission unconfirmed)</p>	<p>Arm B: n = 56</p> <p>CT (partial remission, stable disease)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Relapse/ progression of disease during follow-up in relation to PET results</b></li> </ul>	<p><b>Diagnostic accuracy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>For routine surveillance</b> (calculated from information below) Sensitivity: 100% Specificity: 80.3% PPV: 33.3% NPV: 100% Efficacy: Regular: 6 of 155 PET scans, 3.9%</li> <li><b>For suspected cases:</b> Sensitivity: 100% Specificity: 72.7% PPV: 45.5% NPV: 100% Efficacy: 5 of 27 PET scans, 18,5%</li> <li><b>All patients</b> Sensitivity: PET/CT: 35.7% (nachberechnet) Specificity: PET/CT: 85,8% (nachberechnet) NPV at the end of therapy: CT: 91.2% PET/CT: 90.4%, statistically not significant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 1999-2008</li> <li><b>Follow-up:</b> median: 34 months (range: 3-109)</li> <li><b>ITT:</b> not applicable</li> <li><b>Randomisation:</b> not applicable</li> <li><b>Blinding:</b> not reported</li> <li><b>Funding:</b> Ministry of Public Health, Czech Republic</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective cohort</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					PPV at the end of therapy: CT: 16% PET/CT: 26%, statistically not significant <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Other outcomes</b></li> <li>• End of treatment PET scan                              PET negative: n= 94                              (83.2%)                              9 pts subsequently                              relapsed                              2 pts second tumor                              PET positive: n= 19                              (16.8%)                              5 pts progressed                              PET inconclusive: n=19                              5 pts relapsed</li> <li>• Follow-up PET scans in                              PET-negative patients at                              the end of therapy (n=                              94):                              regular follow-up PET                              scans (n= 67):                              PET negative: 49 pts (none                              relapsed)                              PET positive: n= 18, of                              these n= 6 were true                              positives                              PET in suspected relapse:                              n= 27                              PET-negative:16                              PET positive: n= 11 (of                              these true PET positivity:                              n= 5 PET Inconclusive                              positivity: n= 6                              Efficacy RR between susp.                              And routine:                              RR = 0.21 (95% CI 7% to 64%)</li> </ul>	

Evidenzbasierte Empfehlung 9.1.: [Bednaruk-Mlynski 2015](#), [Hutchings 2006a](#), [Vltin 2018](#)

Tabelle 29: Evidenzbasierte Empfehlung 9.2.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Jerusalem, Beguin et al. 2003) Cohort study 2b	<b>n = 36</b> <b>Recruitment:</b> 1994-1999  <b>Inclusion Criteria:</b> • histological verified HL  <b>Exclusion Criteria:</b> • not reported  <b>Baseline characteristics:</b> • <b>Age:</b> Median: 28 (range 13-71) • <b>Stage</b> (Ann Arbor clinical stage): I: n= 6, II: n= 19, III: n= 6, IV: n= 5 • <b>Recurrence status:</b> Initial presentation: n= 26, First relapse: n= 8, Second relapse: n= 2 • <b>Gender:</b> male: n= 13, female: n= 23	<b>n = 19</b> residual mass on CT	<b>n = 17</b> no residual mass on CT	• <b>value of whole-body 18 F-FDG PET for the detection of preclinical relapse in the follow-up of patients with HD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diagnostic test accuracy</b></li> <li>• <b>On patient-level:</b></li> <li>• PET+: n=11, of these, 5 relapsed</li> <li>• PET-: n= 25, none relapsed</li> <li>• <b>Calculated based on information above (patient-level, all time-points included):</b></li> <li>• Sensitivity: 100%</li> <li>• Specificity: 80.6%</li> <li>• PPV: 45.5%</li> <li>• NPV: 100%</li> <li>• <b>Divided into groups based on end-of-treatment CT-result</b></li> <li>• <b>Residual mass on CT:</b></li> <li>• positive PET: n= 5 (relapse: n= 2, no relapse: n= 3),</li> <li>• negative PET: n= 14 (no relapse: n= 14)</li> <li>• <b>No residual mass on CT:</b></li> <li>• positive PET: n= 6 (relapse: n= 3, no relapse: n= 3),</li> <li>• negative PET: n= 11 (no relapse: n= 11)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> 2-3 years after the end of polychemo-therapy and/or radio-therapy</li> <li>• 1 month after treatment CT and F-FDG PET</li> <li>• Thereafter F-FDG PET studies every 4-6 months</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> cohort study</li> </ul>
(Lee, Zuckerman et al. 2010)	<b>Surveillance PET/CT scan</b> <b>n = 192</b>  <b>Recruitment: 2003-2006</b>	Arm A: n = 83 PET/CT scans	Arm C: n = 82 CT & PET/CT scans	• <b>Positive predictive value (PPV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diagnostic accuracy</b></li> <li>• Sensitivity: not reported</li> <li>• Specificity: not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> median: 31 months (range: 6-66)</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Outcome research 2c	<p><b><u>Inclusion Criteria:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>treatment and surveillance at our institutions</li> <li>age <math>\geq</math> 18 years</li> <li>histologic diagnosis of classic HL</li> <li>no history of other active malignancy</li> <li>CR1</li> </ul> <p><b><u>Exclusion Criteria:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>consultation cases</li> <li>positive end-of-treatment imaging</li> <li>nodular lymphocyte predominant HL</li> <li>pediatric cases</li> <li>incomplete data</li> <li>treatment with noncurative intent</li> <li>concurrent malignancy</li> <li>death during induction treatment</li> <li>incorrect histologic diagnosis</li> <li>Epstein-Barr virus+ posttransplant lymphoproliferative disease</li> <li>incorrect year</li> <li>unacceptable imaging modalities</li> </ul> <p><b><u>Baseline characteristics:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 33 (18-81)</li> </ul>	Arm B: n = 27 CT scans		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Cumulative survival probabilities</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>False positive PET/CT: 7.8% (37 of 474 scans) CT: 3.1% (10 of 321)</li> <li><b>Positive predictive value</b></li> <li>Detecting Recurrent HL or Secondary Malignancy PET/CT= 22.9% , CT= 28.6% (P= 0.73)</li> <li>Abnormality at previously involved site: PET/CT: 33,3%, PET/CT &amp; CT: 35,3%</li> <li>Radiologic abnormality at <math>\leq</math>12 months: PET/CT: 26,5%, PET/CT &amp; CT: 27,3%</li> <li>Radiologic abnormality at &gt;12 month: PET/CT: 0%, PET/CT &amp; CT: 0%</li> <li>Mediastinal abnormality: PET/CT: 33,3%, PET/CT &amp; CT 33,3%</li> <li>Associated symptoms present: PET/CT:23,1%, PET/CT &amp; CT: 21,2%</li> </ul> <p><b><u>Other</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b> (4-year OS): 98.4%</li> <li><b>PFS</b> (4 year PFS): 93,8%</li> <li><b>Event free survival:</b> 91,7%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>ITT:</b> not applicable</li> <li><b>Randomisation:</b> not applicable</li> <li><b>Blinding:</b> not reported</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective cohort</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Zinzani, Tani et al. 2007) Cohort study 2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stage:</b> early (IA-IIA): 92 (48%), advanced (IIB-IV): 100 (52%)</li> <li>• 96 male, 96 female</li> </ul> <b>Recurrence status:</b> not reported	PET followed by CT scan	no control group	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Suspicion of lymphoma relapse based on positive mediastinal PET scanning and histological confirmation</b></li> <li>• <b>Diagnostic accuracy of SUVmax values</b></li> </ul>	<b>Diagnostic accuracy</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivity: not reported</li> <li>• Specificity: not reported</li> <li>• PPV: 0.57%</li> <li>• NPV: not reported</li> <li>• PET-positive: 30 pts (27 PET+CT+, 3PET+CT-; 21 HL, 9 NHL), of these, 17 had indeed recurrence</li> <li>• <b>PET-negative: 104 pts</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> January 2002 to July 2005</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> retrospective cohort</li> </ul>
	<b>n = 151 (57 Hodgkin Lymphoma)</b>  <b>Recruitment:</b> 2002-2005  <b>Inclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediastinal lymphoma</li> <li>• complete response (PET negativity) after frontline treatment</li> </ul> <b>Exclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• not reported</li> </ul> <b>Baseline characteristics:</b> <b>(HD)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age</b> (median):26</li> <li>• <b>Stage:</b> I-II: 52, III-IV: 5</li> </ul> <b>Recurrence status:</b> not reported					
	Evidenzbasierte Empfehlung 9.2.: <a href="#">Mocikova 2010</a>					

12.3.6.2. PET/CT Verlaufsuntersuchung (Vijayakumar and Myrianthopoulos)

Tabelle 30: Evidenzbasierte Empfehlung 9.3.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Petrausch, Samaras et al. 2010) Retrospective analysis of hospital records 3	<b>n = 134</b>  <b>Recruitment: 2002-2008</b>  All included patients underwent FDG-PET/CT 1 month after the end of first-line treatment, groups a based on symptoms  <b>Inclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>HL in complete remission after first-line treatment</li> <li>at least one FDG-PET/CT during follow-up</li> </ul> <b>Exclusion Criteria:</b> not reported	Arm A: n= 83 asymptomatic patients  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> &lt;45 years: n= 64, &gt;45 years: n= 19</li> <li><b>Gender:</b> male: n= 47, female: n= 36</li> <li><b>Stage:</b> early (IA-IIIB): n= 51, advanced (IIIA-IVB): n= 32</li> </ul> <b>Recurrence status:</b> yes: n= 10, no: n= 73	Arm B: n= 51 symptomatic patients  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> &lt;45 years: n= 42, &gt;45 years: n= 9</li> <li><b>Gender:</b> male: n= 34, female: n= 17</li> <li><b>Stage:</b> early (IA-IIIB): n= 29, advanced (IIIA-IVB): n= 22</li> </ul> <b>Recurrence status:</b> yes: n= 32, no: n= 19	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>PPV of FDG-PET/CT</b></li> <li><b>Relapse during follow-up</b></li> <li><b>Recurrence determined by FDG-PET/CT</b></li> </ul> Significant risk factors for relapse	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Diagnostic accuracy</b></li> <li>Sensitivity: not reported</li> <li>Specificity: not reported</li> <li>Positive predictive value: 98%</li> <li>Negative predictive value: not reported</li> <li><b>Other outcomes</b></li> <li>Recurrence (as determined by FDG-PET/CT):</li> <li>Overall: n= 42/134 (31.3%)</li> <li>asymptomatic: n= 10/134 (7.5%),</li> <li>symptomatic group: n= 32/134 (23.9%)</li> <li>Relapse-free survival</li> <li>Mean RFS in patient group with recurrence (n = 42): 26.9 months (4.6–191.5 months)</li> <li>Relapse negative follow-up FDG-PET/CT scan: n= 0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> Mean follow-up time of patients without recurrence from the end of first-line treatment until last negative FDG-PET/CT scan (n= 92): 38.72 months (4.8 to 203 months)</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective cohort study, not all patients had end-of-treatment PET and a lower than usual coverage. This may indicate referral based on suspected recurrence</li> </ul>
(Zinzani, Stefoni et al. 2009) Prospective Cohort study 2b	<b>n= 421</b> n= 160 HL n= 183 NHL n= 78 IFNHL  <b>Recruitment:</b> 2002-2007	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Value of serial FDG-PET in patients with CR</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Diagnostic accuracy:</b></li> <li>Sensitivity: not reported</li> <li>Specificity: not reported</li> <li>PPV: not reported</li> <li>NPV: not reported</li> <li><b>Other outcomes</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> October 2002 to September 2007</li> <li><b>Follow-up:</b> HL, mean: 41 months (range: 15 to 60)</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>malignant lymphoma</li> <li>complete remission (clinical, laboratory, and diagnostic procedures, including PET and CT scan; therefore, all patients were required to have a baseline negative FDG-PET)</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients who missed any of the scans were excluded from further considerations</li> <li>every time a patient experienced relapse, that patient was excluded from further analysis</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>Comparison of Clinical, CT Scan, and PET-identified Relapses (HL: n= 160) PET: n= 51 CT : n= 37 Clinical: n= 35</li> <li>PET Results</li> <li>6 Months: n= 160 true negative: n= 139 (87%) true positive: n= 14 (9%) inconclusive PET but negative at follow-up: n= 5 (3%) inconclusive PET but positive at follow-up: n= 2 (1%)</li> <li>12 Months: n= 144 true negative: n= 124 (86%) true positive: n= 14 (10%) inconclusive PET but negative at follow-up: n= 3 (2%) inconclusive PET but positive at follow-up: n= 3 (2%)</li> <li>18 Months: n= 129 true negative: n= 118 (91%) true positive: n= 5 (4%) inconclusive PET but negative at follow-up: n= 3 (2%) inconclusive PET but positive at follow-up: n= 3 (2%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> Partly by BolognAIL</li> <li><b>Other limitations:</b> lack of a valid reference test for PET-</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 Months: n= 119 true negative: n= 112 (94%) true positive: n= 3 (3%) inconclusive PET but negative at follow-up: n= 2 (2%) inconclusive PET but positive at follow-up: n= 2 (2%)</li> <li>• 36 Months: n= 115 true negative: n= 111 (97%) true positive: n= 3 (3%) inconclusive PET but negative at follow-up: n= 0 (0%) inconclusive PET but positive at follow-up: n= 1 (1%)</li> <li>• 48 Months: n= 111 true negative: n= 110 (99%) true positive: n= 1 (1%) inconclusive PET but negative at follow-up: n= 0 (0%) inconclusive PET but positive at follow-up: n= 0 (0%)</li> <li>• Major decrease in relapse frequency: between 12 and 18 months: 10% to 4%</li> </ul>	

Evidenzbasierte Empfehlung 9.3.: [Jerusalem 2003](#), [Lee 2010](#), [Mocikova 2010](#), [Zinzani 2007](#)

## 12.3.6.3. PET/CT vor Transplantation (Vijayakumar and Myrianthopoulos)

Tabelle 31: Evidenzbasierte Empfehlung 9.4.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Adams and Kwee 2016) SR 1a	<p>Studies searched from start date to 12 July 2015 in Medline</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Original studies reporting on the value of pretransplant FDG-PET in predicting patient outcome in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with salvage therapy, HDT, and autologous SCT</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not written in English,</li> </ul>	<p>Main experimental intervention</p> <p>Prognostic value of pretransplant FDG-PET</p> <p>Main comparison</p> <p>Effect of pretransplant FDG-PET adapted therapy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Prediction of treatment failure by pretransplant FDG-PET</b></li> <li><b>Effect of FDG-PET adapted therapy</b></li> </ul>	<p>14 studies included in review</p> <p><b>Results:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Prognostic test accuracy:</b></li> <li><b>Death 2 studies</b></li> <li>Sensitivity: 74.4% (95%CI: 58.8-86.5)</li> <li>Specificity: 58% (95%CI: 49.3-66.3)</li> <li><b>Treatment failure (5 studies, progressive, residual, or relapsed disease):</b></li> <li>Sensitivity: 67.2% (95%CI: 58.2-75.3)</li> <li>Specificity: 70.7% (95%CI: 64.2-76.5)</li> <li>P=0.285, no threshold effect</li> <li><b>Other outcomes:</b></li> <li><b>5-year PFS:</b></li> <li>FDG-PET+: ranged between 0 and 52% FDG-PET-: ranged between 55 and 85%</li> <li><b>Effect of FDG-PET adapted therapy:</b></li> <li>FDG-PET negative status after extend lines of salvage therapy: 91% and ±80%</li> <li>FDG-PET negative status after standard therapy: 92% and ±80%</li> <li>Patients who did not acquire FDG-PET negative status: 46% and ±30%</li> </ul>	<p>Overall quality of included studies: moderate</p> <p><b>Follow-Up:</b> Range of median follow-up: 20.1-45 months</p> <p><b>Randomisation:</b> unclear</p> <p><b>ITT:</b> unclear</p> <p><b>Blinding:</b> unclear</p> <p><b>Funding:</b> "This work was financially supported by an Alpe d'HuZes/ Dutch Cancer Society Bas Mulder Award for T.C.K."</p> <p>Heterogeneity: -Random or fixed effects model: not reported -no heterogeneity in DORs among these five studies (I<sup>2</sup> = 0.0 %)</p>	<p>Gentzler et al. (2014)</p> <p>(Nieto, Popat et al. 2013)</p> <p>Cocorocchio et al. [23] (2013)</p> <p>Akhtar et al. [24] (2013)</p> <p>(Sucak, Ozkurt et al. 2011)</p> <p>Smeltzer et al. [26] (2011)</p> <p>(Mocikova, Pytlik et al. 2011)</p> <p>Arai et al. [28] (2010)</p> <p>(Castagna, Bramanti et al. 2009)</p> <p>(Jabbour, Hosing et al. 2007)</p> <p>(Schot, Zijlstra et al. 2007)</p> <p>(Moskowitz, Schoder et al. 2015)</p> <p>(Devilleir, Coso et al. 2012)</p> <p>(Moskowitz, Matasar et al. 2012)</p>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	Spanish, French, German, Italian, or Dutch <ul style="list-style-type: none"> <li>Articles without original patient data, such as reviews, editorials, letters, and conferences abstracts</li> <li>Articles with less than 10 patients</li> <li>Articles from which the same patient data were used in a more recent article</li> <li>Articles in which patients with Hodgkin lymphoma could not be separated from patients with other lymphoma subtypes</li> </ul>			<b>Descriptive statistics:</b> patient characteristics <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: 11-77</li> <li>Gender: male &gt; female</li> <li>Stage at relapse: I - IV</li> </ul> Country of origin: <ul style="list-style-type: none"> <li>USA</li> <li>Multinational</li> <li>Saudi Arabia</li> <li>Turkey</li> <li>Czech Republic</li> <li>Netherlands</li> <li>Italy</li> </ul>		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Articles in which patients receiving allogeneic SCT could not be separated from patients receiving autologous SCT</li> <li>• Articles in which patients undergoing FDG-PET could not be separated from patients who were examined with other imaging techniques</li> <li>• Articles in which therapy was modified on the basis of the pretransplant FDG-PET result</li> </ul>					

Tabelle 32: Evidenzbasierte Empfehlung 9.4.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Brockelmann, Muller et al. 2017) multinational prognostic multivariable modeling study	<p><b>n = 656</b> (remained for the score development)</p> <p><b>Recruitment:</b> 1993-2013</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>relapsed/refractory HL undergoing an ASCT</li> <li>patients treated in the trials HD10-12, HD13-HD15, HL HDR1 arm B, HDR2, LYSA H96</li> <li>validation sample US at MSKCC (n=318)</li> <li>validation sample Denmark (n=71)</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<p><b>n = 656 dev.</b> <b>n = 389 val.</b></p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: &lt;45: 1036, &gt;=45: 276</li> <li>Stage: stage I-2 at relapse: 662, III/IV at relapse: 680</li> <li>494 female, 818 male</li> <li>Recurrence status:</li> </ul>	Not applicable	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Identification of prognostic factors to predict PFS</b></li> <li><b>prognostic score for PFS after ASCT</b></li> </ul> <p>→ PFS reported per significant risk factor</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> score developed for PFS</li> <li>0: -</li> <li>1: 1.81 (1.03, 3.18)</li> <li>2: 2.70 (1.55-4.72)</li> <li>3-5: 4.63 (2.67-8.02)</li> <li><b>PFS (at 5 years) per RF:</b></li> <li><b>Stage IV</b></li> <li>Risk-neg: 66.9%</li> <li>Risk-pos: 48.1%</li> <li><b>TTR &lt;=3 months</b></li> <li>Risk-neg: 63.7%</li> <li>Risk-pos: 45.6%</li> <li><b>ECOG &gt;=1</b></li> <li>Risk-neg: 65.8%</li> <li>Risk-pos: 55.4%</li> <li><b>Bulk &gt;=5cm</b></li> <li>Risk-neg: 66.9%</li> <li>Risk-pos: 50.2%</li> <li><b>Non-response to salvage</b></li> <li>Risk-neg: 65.9%</li> <li>Risk-pos: 46.8%</li> <li><b>Per risk score (5-y PFS, HR compared to group 0, 95% CI):</b></li> <li>0: 76.8%</li> <li>1: 67.9% (HR 1.76; 1.10-2.82)</li> <li>2: 56.7% (HR 2.67; 1.67-4.28)</li> <li>3-5: 34.8% (HR 4.80; 2.98-7.72)</li> <li><b>TRM:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 1993-2013</li> <li><b>Follow-up:</b> median follow-up after ASCT 60 months for development and 59 months for validation</li> <li><b>ITT: no</b></li> <li><b>Randomisation: no</b></li> <li><b>Blinding:</b> depends on RCT data, not blinded for aim of this analysis (prognostic, preferred design prospective cohort)</li> <li><b>Funding:</b> Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited, Cambridge, MA</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective use of RCT data</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• AE: not reported</li> <li>• QoL: not reported</li> <li>• Other:</li> </ul>	

Tabelle 33: Evidenzbasierte Empfehlung 9.5.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Devillier, Coso et al. 2012) Retrospective analysis 3b	<p><b>n = 111</b></p> <p><b>Recruitment:</b> 2002-2010</p> <p>Reinduction: DHAP, IVA or ICE (Viviani , Zinzani et al.) or IGEV (Italy)</p> <p>Conditioning regimen: BEAM or BEAM+NCBV (Viviani , Zinzani et al.) or BEAM or HD melphalan for single ASCT vs. HD melphalan+BEAM for double ASCT (Italy)</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• classical HL histology proven by biopsy</li> <li>• treatment sensitive relapsed and/or treatment refractory classical HL</li> </ul>	<p><b>Tandem ASCT</b></p> <p>Arm D: n = 64</p> <p>tandem ASCT</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median age at ASCT: 33 (20-65)</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> refractory 25%, relapse 75%</li> <li>• <b>Gender:</b> male:41 (64%), female: 23 (36%)</li> </ul>	<p><b>Single ASCT</b></p> <p>Arm C: n = 47</p> <p>Single ASCT</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median age at ASCT: 34 (17-71)</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> refractory 40%, relapse 60%</li> <li>• <b>Gender:</b> male: 24 (51%), female: 23 (49%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> </ul>	<p><b>Comparison single vs. tandem ASCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS (at 5 years):</b> Overall: 81% Single: 75% Tandem: 84% (p=.144)</li> <li>Pre-ASCT-PET-neg. (5y.) Single: 84% Tandem: 93%, p=.046</li> <li>Pre-ASCT-PET-pos. (5y.) Single: 47% Tandem: 58%, p=.838</li> <li>• <b>PFS (at 5 years):</b> Overall: 64% Single:48% Tandem: 74% p=.002</li> <li>Pre-ASCT-PET-neg. Single: 75% Tandem: 84%, p=.0.05</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> Median follow-up after first ASCT: 36 months</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective analysis, choice for single or tandem ASCT was made based on risk factors (SFGM, interval from end of first-line therapy to relapse &lt; 12 months; Ann-Arbor stage III or IV at relapse; and relapse in a previously irradiated field)</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>underwent high-dose therapy followed by ASCT</li> <li>complete or partial response before ASCT</li> <li>serologically negative for human immunodeficiency virus</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients who did not achieve at least a partial response after salvage therapy and before ASCT</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median age at ASCT: 33 (17-71)</li> <li><b>Stage (Ann Arbor):</b> I-II: 50 (46%), III-IV: 58 (54%), unknown: 3</li> <li><b>Recurrence status:</b> refractory: 32%, relapse: 68%</li> </ul> <p><b>Gender:</b> male: 65 (59%)</p>				<p>Pre-ASCT-PET-pos. Single: 0% Tandem: 43%, p=.034</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>TRM:</b> not reported</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> </ul>	
(Moskowitz, Matasar et al. 2012) intent-to-treat clinical trial  <a href="#">NCT00255723</a>	<p><b>n = 97</b></p> <p><b>Recruitment:</b> 2004-2012</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>transplant-eligible patients with relapsed or refractory HL</li> <li>diagnosis of classic HL confirmed by the Department of Hematopathology at MSKCC</li> </ul>	<p>Arm A: n = 56</p> <p>0 or 1 risk factor</p> <p>Standard ICE x1, augmented ICE x1</p>	<p>Arm B: n = 41</p> <p>2 risk factors</p> <p>Augmented ICE x2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Not reported</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (at median follow-up time):</b> Overall: 80% Transplanted pts: 88%</li> <li><b>EFS (at median follow-up time):</b> Overall: 70% Transplanted patients: 79%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 2004-2012</li> <li><b>Follow-up:</b> median: 51 months (range: 16-86 months)</li> <li><b>ITT:</b> yes</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> Memorial Sloan Kettering Cancer Center</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>either a doxorubicin- or nitrogen mustard-containing front-line regimen</li> <li>FDG-PET-positive disease</li> <li>cardiac ejection fraction of greater than 45%</li> <li>adjusted diffusing capacity &gt; 50% on pulmonary function testing</li> <li>serum creatinine <math>\leq</math> 1.5 mg/dL or, if &gt; 1.5 mg/dL, then the measured 12- or 24-hour creatinine clearance must be more than 60 mL/minute</li> <li>neutrophil count &gt;1000/<math>\mu</math>L, platelets &gt;50000/<math>\mu</math>L, total bilirubin <math>\leq</math> 2.0 mg/dL in the absence of a history of Gilbert disease</li> <li>hepatitis C virus, hepatitis B virus, and HIV I and II negative</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with all 3 risk factors (remission duration &lt; 1 year, B symptoms, and extranodal sites of disease [ENS])</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p>	<p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 36.2 (18.7-64.3)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Recurrence status: not reported</li> </ul> <p><b>Gender:</b> female: 35, male: 21</p>	<p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 33.1 (21.3-71.5)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Recurrence status: not reported</li> </ul> <p><b>Gender:</b> female: 21, male: 20</p>		<p>There were no differences in outcome based on transplant conditioning regimen (P = .141)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>AE:</b> Grade 3 or 4 toxicity</li> <li><b>Febrile neutropenia:</b> ICE (56 courses): 3 aICE (138 courses): 22 GVD (132 courses): 0 TLI (56 patients): 0 CBV (29 patients): 0</li> <li><b>Catheter-related infection/thrombosis:</b> ICE (56 courses): 1 aICE (138 courses): 8 GVD (132 courses): 0 TLI (56 patients): 0 CBV (29 patients): 0</li> <li><b>The following had a maximum of 2 cases per treatment, see table 2</b></li> <li>Acute renal failure</li> <li>Clostridium difficile</li> <li>Viral meningitis</li> <li>Pneumonia</li> <li>Pulmonary embolism</li> <li>Cellulitis</li> <li>Anaphylaxis</li> <li>Radiation esophagitis</li> <li>Depression</li> <li>Radiation pneumonitis</li> <li>Disseminated zoster</li> <li>Autologous graft vs host</li> <li>Pericardial tamponade</li> <li>Multisystem organ failure</li> <li>Myelodysplasia:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>National Cancer Institute (Moore, Unger et al.)</li> <li><b>Other limitations:</b> "treatment adaptation" based on risk factors, therefore no direct comparison of groups</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Age: median: 35.3 (18.7-71.5)</li> <li>Stage: not reported</li> <li>Recurrence status: R R</li> </ul> <p><b>Gender: female: 56, male: 41</b></p>				<ul style="list-style-type: none"> <li>QoL: not reported</li> <li>Other outcomes:</li> <li>FDG-PET- scan after ICE/aICE: n= 58 (60%)</li> </ul>	

Evidenzbasierte Empfehlung 9.5.: [Brockelmann 2017](#)

#### 12.3.6.4. PET/CT nach Transplantation (Vijayakumar and Myrianthopoulos)

Tabelle 34: Evidenzbasierte Empfehlung 9.6.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Palmer, Goggins et al. 2011) Retrospective analysis 3	<p><b>n = 90</b> HL: n = 30 NHL: n = 60</p> <p><b>Recruitment:</b> 1996-2007</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pts who underwent either auto-SCT for relapsed or refractory HL or aggressive NHL (including all NHL except grade I-II follicular lymphoma)</li> <li>Patients who had either a PET scan following salvage chemotherapy within 14 weeks of transplantation (prePET), and/or a PET scan 6-14 weeks following transplantation (post-PET)</li> </ul>	PET before and after ASCT			<p><b>Pr</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Diagnostic test accuracy</b></li> <li>Sensitivity: not reported</li> <li>Specificity: not reported</li> </ul> <p><b>edi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Other related:</li> <li>Pre-PET+: n=26/65</li> <li>Post-PET+: n=20/68</li> <li>Disease relapse: n= 34 (37%)</li> <li>Died from disease progression: n= 25 (27%)</li> </ul> <p><b>cti</b></p> <p><b>ve</b></p> <p><b>val</b></p> <p><b>ue</b></p> <p><b>of</b></p> <p><b>pr</b></p> <p><b>e-</b></p> <p><b>PE</b></p> <p><b>T</b></p> <p><b>an</b></p> <p><b>d</b></p> <p><b>po</b></p> <p><b>st-</b></p> <p><b>PE</b></p> <p><b>T</b></p> <p><b>sc</b></p> <p><b>an</b></p> <p><b>s</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pre-PET scan negativity did correlate with prolonged PFS 2.91 (1.25- 6.77) P=0.013, but not with OS.</li> <li>Post-PET scan negativity did not correlate with prolonged PFS or OS.</li> <li><b>Other outcomes:</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> Median: 3.3 years (range: 0.13-12.0)</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective cohort, patients with missing information excluded from the analysis, small sample size for HL</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> mean: 46.7 (18-78)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Recurrence status: not reported</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> median: 5.1 years</li> <li><b>PFS:</b> median: 4.6 years</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> </ul>	
(Sucak, Ozkurt et al. 2011) Retrospective analysis 3	<p><b>n = 43</b></p> <p><b>Recruitment:</b> 2003-2010</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>relapsed/ refractory HL</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 30 (16-61)</li> <li><b>Stage:</b> II: 13 (30,2%), III: 11 ( 25,6%), IV: 19 (44,2%)</li> <li>Recurrence status: not reported</li> <li><b>Gender:</b> male: n= 34, female: n= 9</li> </ul>	<p>A: negative PET/CT before and after ASCT n= 17</p> <p>B: positive PET/CT before and negative after ASCT n= 13</p> <p>C: positive PET/CT before and after ASCT n= 13</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Predictive value of FDG-PET/CT following salvage ChT within 6 weeks of ASCT and at first month after ASCT</b></li> <li><b>OS</b></li> <li><b>PFS</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Diagnostic test accuracy</b></li> <li>Sensitivity: not reported</li> <li>Specificity: not reported</li> <li><b>FDG-PET positivity :</b> before ASCT: n= 26 after ASCT: n= 13</li> <li><b>Other outcomes</b></li> <li><b>OS (at time of last follow-up):</b> Overall: 82.1% PET- prior ASCT: 94.1% PET+ prior ASCT: 74.5%, p&gt;0.05)</li> <li>PET- after ASCT: 95.8%</li> <li>PET+ after ASCT: 49.8% (p=0.0002)</li> <li><b>Group combinations:</b> Arm A: 100%, Arm B: 91.6% (median values not reached), not statistically significant, Arm C: 54% (median values not reached) (p=0.002)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> November 2003-January 2010</li> <li><b>Follow-up:</b> median: 21.5 months (range: 6-64.5)</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective data collection</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS (at last time of follow-up):</b> Overall: 50.9% PET- prior ASCT: 70.6%, PET- prior ASCT: (37.6%, p=0.008) PET- after ASCT: 72.9% PET- after ASCT: 0% (p&lt;0.0001)</li> <li>• <u>Group combinations:</u> Arm A: 75%, Arm B: 69.8% (median values not reached), not statistically significant, Arm C: 0% (median 4 months) (p&lt;0.001)</li> <li>• <b>no transplantation-related mortality</b></li> <li>• <b>last follow-up:</b></li> <li>• alive: n= 36 (83.7%)</li> <li>• death: n= 7 (16.3%) due to progressive disease</li> <li>• Disease progression or relapse: n= 19 (44.2%), median: 6 (0-34.5) months after ASCT</li> </ul>	

12.3.6.5. Therapie des Rezidivs (neue Substanzen), Differenzierung des 2. und 3. Rezidivs (Vijayakumar and Myrianthopoulos)  
Tabelle 35: Evidenzbasierte Empfehlung 9.16.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Walewski, Hellmann et al. 2018) Phase IV, single-arm, global, multicentre study	<p><b>n = 60</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥18 years</li> <li>histologically confirmed CD30-positive relapsed/refractory classical HL</li> <li>a history of ≥1 prior systemic chemotherapy regimen</li> <li>considered unsuitable for SCT/multi-agent chemotherapy at the time of study entry</li> <li>ECOG PS of 0-1</li> <li>measurable disease (≥1.5 cm) by computed tomography (Falorio, Biasoli et al.) scan</li> <li>adequate haematological/hepatic/renal function</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>progressive disease (PD) during frontline multi-agent chemotherapy, PD within 90 days of CR or unconfirmed CR after treatment with multi-agent frontline chemotherapy and/or radiotherapy, or relapse after ≥2 prior chemotherapy regimens (including pre-SCT salvage treatments)</li> </ul>	<p><b>n = 60</b></p> <p>brentuximab vedotin 1.8 mg/kg i.v., once every 3 weeks, for up to 16 cycles</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 32 (range 18-75)</li> <li><b>Stage:</b> Ann Arbor: I: 3 (5%), II: 21 (35%), III: 16 (27%), IV: 18 (30%), other: 2 (3%)</li> <li><b>Recurrence status:</b> 100%</li> <li><b>Gender:</b> male: 36 (60%)</li> </ul>	No control arm, single-arm study	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>ORR by IRF (independent review assessment)</b></li> <li><b>DOR, PFS by IRF assessment</b></li> <li><b>OS</b></li> <li><b>proportion of patients proceeding to SCT following brentuximab Vedotin</b></li> <li><b>Safety</b></li> <li><b>CR rate</b></li> <li><b>duration of CR</b></li> <li><b>time to response (CR or PR)</b></li> <li><b>time to best response</b></li> <li><b>time to CR</b></li> <li><b>time to progression</b></li> <li><b>B symptom resolution rate</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS at 12 months:</b> 86% (95% CI, 74.0-93.4%, 12 deaths)</li> <li>median OS: not reached</li> <li><b>PFS:</b> 39 events (ITT population)</li> <li>Median: 4.8 (95% CI, 3.0-5.3) months</li> <li>prespecified analysis comparing PFS from the most recent treatment prior to study entry with PFS following brentuximab vedotin treatment: median PFS: 4.1 months compared with 5.0 months, hazard ratio: 0.66 (95% CI, 0.45-0.98; P = 0.037)</li> <li><b>TRM:</b> not reported</li> <li><b>AE:</b> Any TEAE (treatmentemergent adverse event): 52 (87%) Drug-related TEAE: 41 (68%)</li> <li>Grade ≥3 TEAE: 21 (35%) Drug-related grade ≥3 TEAE: 11 (18%)</li> <li>SAE: 11 (18%) Drug-related SAE: 3 (5%)</li> <li>TEAE resulting in drug modification: 15 (25%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> March 2014-March 2015</li> <li><b>Follow-up:</b> median: 6.9 months (PFS), 16.6 months (OS)</li> <li><b>ITT:</b> yes</li> <li><b>Randomisation:</b> -</li> <li><b>Blinding:</b> -</li> <li><b>Funding:</b> Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited</li> <li><b>Other limitations:</b> single-arm study, 47% of patients proceeded to SCT</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>previous brentuximab vedotin therapy</li> <li>undergone an ASCT/allogenic SCT</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>TEAE resulting in drug discontinuation: 3 (5%)</li> <li>Infusion-related TEAE: 4 (7%)</li> <li>On-study death: 1 (2%)</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Other outcomes:</b></li> <li>ORR (CR + PR), n (%) (95% CI) by IRF: 30 (50) (37-63)</li> <li><b>Best clinical response, n (%) (95% CI) by IRF:</b> CR: 7 (12) (5-23) PR: 23 (38) (26-52) SD: 18 (30) (19-43) PD: 8 (13) (6-25) NE: 4 (7) (2-16)</li> <li><b>Median DOR, months (95% CI) by IRF:</b> 4.6 (3.4-7.9) Median duration of CR: 6.1 (2.1-NE) Median duration of PR: 3.7 (2.4-7.9)</li> <li><b>Median time to response, weeks (range) by IRF:</b> <b>Time to response (CR + PR):</b> 6.0 (5-39) Time to best response: 11.2 (5-60) Time to CR: 12 (6-60) Time to PR: 6.0 (5-39)</li> </ul>	

Tabelle 36: Evidenzbasierte Empfehlung 9.17.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Chen, Zinzani et al. 2017) Multicenter, single-arm phase II study 4  KEYNOTE-087, <a href="#">NCT02453594</a>	<b>n = 210</b>  <b>Inclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>age ≥ 18 years</li> <li>measurable disease</li> <li>ECOG performance status of 0 and 1</li> <li>adequate organ function</li> </ul> <b>Exclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnosis of immunosuppression or immunosuppressive therapy within 7 days before first study dose</li> <li>treatment with a monoclonal antibody within 4 weeks before first study dose</li> <li>prior chemotherapy, targeted small molecule therapy, or radiation therapy within 2 weeks before first study dose</li> <li>prior allogeneic hematopoietic stem cell transplantation within the past 5 years</li> <li>known clinically active CNS involvement; active autoimmune disease requiring systemic treatment in past 2 years</li> <li>active, noninfectious pneumonitis</li> </ul>	Prembralizumab  Cohorts: i. ASCT and subsequent BV (n=69)  ii. salvage chemotherapy and BV, and this ineligible for ASCT bc. Of chemo resistant disease (n=81)  iii. ASCT but had not received BV after transplantation (n=60)  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median 35</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Recurrence status: R R</li> </ul>	No control arm, single-arm study	<b>Primary</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR (by BICR)</li> <li>Safety</li> </ul> <b>Secondary</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR (investigator assessed)</li> <li>CRR (by BICR and investigator assessed)</li> <li>PFS (by BICR and investigator assessed)</li> <li>DOR (by BICR and investigator assessed)</li> <li>OS (by BICR and investigator assessed)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> 6 months: 99.5% 9-months: 97.5%</li> <li><b>PFS:</b> 6 months: 72.4% 9-months: 63.4%</li> <li><b>TRM:</b> not reported</li> <li><b>AE:</b> “With a median of 13 treatment cycles, the most common treatment-related AEs (TRAEs) were hypothyroidism (12.4%) and pyrexia (10.5%).”</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Other:</b></li> <li>ORR by BICR: 69% (95% CI: 62.3-75.2) (i. 73.9% (61.9-83.7); ii. 64.2% (52.8-74.6); iii. 70% (56.8-75.2)</li> <li>“ORR by investigator review was similar to ORR by BICR”</li> <li>CRR by BICR: 22.4% (95% CI: 16.9-28.6) (i. 21.7% (12.7-33.3); ii. 24.7% (15.8-35.5); iii. 20.0% (10.8-32.3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> June 26, 2015 - March 21, 2016</li> <li><b>Follow-up:</b> Median follow-up 10.1 months (range: 1 to 15 months)</li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> <li><b>Randomisation:</b> not applicable</li> <li><b>Blinding:</b> no But outcome assessment by blinded independent central review (BICR)</li> <li><b>Funding:</b> Supported by Merck</li> <li><b>Other limitations:</b> short follow-up</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>prior therapy targeting T-cell costimulation or checkpoint pathways</li> <li>known HIV or active hepatitis B or C infection</li> </ul>					
(Chen, Zinzani et al. 2019), Update von (Chen, Zinzani et al. 2017)  <a href="#">NCT02453594</a>  KEYNOTE-087	<b>n = 210</b>	<p><b>Kohort 2</b> <b>n = 81</b></p> <p>ineligible for ASCT and Experienced Treatment Failure With BV</p> <p>pembrolizumab 200 mg intravenously every 3 weeks for up to 2 years</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>median Age: 40 (20-76)</li> <li>Median lines of systemic therapy: 4 (1-11)</li> <li>Recurrence status: R&amp;R 100%</li> </ul>	No control arm	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Safety</b></li> <li><b>Overall response rate</b></li> <li><b>CR rate by BICR</b></li> <li><b>PFS</b></li> <li><b>duration of response (DOR)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (at 2 years):</b> Cohort 1: 92.5% Cohort 2: 90.6% Cohort 3: 89.4%</li> <li><b>PFS (at 2 years):</b> Cohort 1: 41.6% Cohort 2: 18.2% Cohort 3: 35.7% Cohort 2: Median 11.1 months (7.6-13.8)</li> <li><b>AE:</b> Not separate for cohort 2</li> <li><b>QoL: not reported</b></li> <li><b>Other outcomes for cohort 2:</b></li> <li><b>ORR by BICR</b> 66.7% (95% CI, 55.3-76.8)</li> <li>Complete remission 25.9% (95% CI 6.8-36.9)</li> <li>Partial remission 40.7% (95% CI 29.9-52.2)</li> <li>Stable disease 8.6% (95% CI 3.5-17.0)</li> <li>Progressive disease 22.2% (95% CI 13.7-32.8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b></li> <li><b>Follow-up:</b> 27.6 months (range, 1.0-32.9)</li> <li><b>ITT:</b> yes</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> Merck Sharp &amp; Dohme Corp.</li> <li><b>Other limitations:</b> single-arm study</li> </ul>

Tabelle 37: Evidenzbasierte Empfehlung 9.27.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Chen, Palmer et al. 2015), (Chen, Gopal et al. 2016), (Younes, Gopal et al. 2012)  <a href="#">NCT00848926</a>	<p><b>n = 102</b></p> <p><b><u>Inclusion Criteria:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who have previously received autologous stem cell transplant.</li> <li>Histologically confirmed CD30-positive disease; tissue from the most recent post diagnostic biopsy of relapsed/refractory disease must be available for confirmation of CD30 expression via slides or tumor block.</li> <li>Fluorodeoxyglucose-avid disease by positron emission tomography and measurable disease of at least 1.5 cm as documented by spiral computed tomography.</li> <li>At US sites patients greater than or equal to 12 years of age may be enrolled. At non-US sites patients must be greater than or equal to 18 years of age.</li> </ul> <p><b><u>Exclusion Criteria:</u></b></p>	<p>brentuximab vedotin</p> <p><b><u>Baseline characteristics:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: median 31 years (range 15-77)</li> <li><u>Stage (n):</u> I/II: 50, III: 26, IV: 20, unknown: 4</li> <li><u>48 male, 54 female</u></li> <li><u>Recurrence status:</u> Relapse: 58, refractory: 42</li> </ul>	No control arm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• AE</li> <li>• Complete remission rate</li> <li>• Duration of objective response</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS Median OS: 40.5 (95% CI: 28.7-61.9) 5-year OS: 41% (95% CI: 31-51)</li> <li>→ 9% (9 of 102) of the enrolled study population has achieved long-term remission exceeding 5 years in response to single-agent brentuximab vedotin without any additional therapy.</li> <li>• PFS Median 9.3 months (95% CI: 7.1-12.2) 5-year PFS: 22% (95% CI: 13-31)</li> <li>• <u>AE:</u></li> <li>• Overall AE: 97/102 (95.10%)</li> <li>• Overall SAE: 25/102 (24.51%)</li> <li>• QoL: not reported</li> <li>• <b><u>Other outcomes:</u></b></li> <li>• CR: 33% (24.3-43.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b></li> <li>• <b>Follow-up:</b> median observation time 35.1 months (range, 1.8-72.9 months)</li> <li>• ITT: no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> Seattle Genetics, Inc through the joint financial support of Seattle Genetics, Inc and Millennium Pharmaceuticals, Inc, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited, For-profit conflicted authors (including first- and last author)</li> <li>• <b>Other limitations:</b> single arm study</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous treatment with brentuximab vedotin.</li> <li>• Previously received an allogeneic transplant.</li> <li>• Congestive heart failure, Class III or IV, by the New York Heart Association criteria.</li> <li>• History of another primary malignancy that has not been in remission for at least 3 years.</li> <li>• Known cerebral/meningeal disease</li> </ul>					
	Evidenzbasierte Empfehlung 9.25.: <a href="#">Josting 2005</a>					
	Evidenzbasierte Empfehlung 9.25.: <a href="#">Josting 2005</a>					
	Evidenzbasierte Empfehlung 9.27.: <a href="#">Younes 2012</a>					

Tabelle 38: Evidenzbasierte Empfehlung 9.28.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Armand, Engert et al. 2018)	<u>n = 23</u> <u>recruitment: 2014-2015</u>	Nivolumab	No control arm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complete remission</li> <li>• Partial remission</li> <li>• Stable disease</li> <li>• Progressive disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (at one year, 95% CI): Cohort B: 95% (87% to 98%) Cohort C: 90% (82% to 94%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Study Duration: 1 year</li> <li>• Follow-up: median follow-up of 18 months</li> <li>• ITT: yes</li> <li>• Randomisation: no</li> <li>• Blinding: no</li> <li>• Funding: not reported</li> <li>• Other limitations: single-arm study</li> </ul>
Update (Younes, Santoro et al. 2016)	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 or 1</li> <li>• Must have received prior high-dose conditioning chemotherapy followed</li> </ul>	<u>Cohort B (n=80)</u> BV After Auto-HCT:  <u>Baseline characteristics:</u>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS (median): Cohort B: 14.7 months Cohort C: 11.9 months</li> <li>• TRM: only transplant-related mortality reported</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>by autologous stem cell transplant (ASCT) as a part of salvage therapy for cHL (cohort A, B &amp; C - enrolment closed)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Subjects may be Brentuximab vedotin-naïve, or may have had prior Brentuximab vedotin treatment (cohort A, B &amp; C - enrolment closed)</li> <li>Newly diagnosed and previously untreated classical Hodgkin Lymphoma (cohort D)</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Known central nervous system lymphoma</li> <li>Subjects with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma</li> <li>Prior allogeneic stem cell transplantation (SCT)</li> <li>Chest radiation <math>\leq</math> 24 weeks prior to first dose Carmustine <math>\geq</math> 600 mg/m<sup>2</sup> received as part of the pre-transplant conditioning regimen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Median age: 37 (range 28-48)</li> <li>Stage: I: 1, II: 14, III: 18, IV: 54</li> <li>Recurrence status: Cohort B &amp; C R&amp;R</li> </ul> <p><b>Cohort C (n=100)</b> BV After Auto-HCT:</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Median age: 32 (range 25-47)</li> <li>Stage: I: 2, II: 20, III: 17, IV: 61</li> </ul> <p>Recurrence status R&amp;R</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>AE:</li> <li><b>Any GRADE:</b> Fatigue 23%, diarrhea (15%) infusion-related reactions (14%)</li> <li><b>G3 to G4 drug-related AEs</b> lipase increases (5%), neutropenia (3%), ALT increases (3%)</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Other outcomes:</b> CR: N=2/9% PR: N=7/30% ORR: N=39%</li> </ul>	
(Younes, Santoro et al. 2016)	<p><b>n = 80</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq</math> 18 years</li> </ul>	<p><b>n = 80</b></p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p>	No control group	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>proportion of patients achieving an objective response</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (at 6 months):</b></li> <li>IRRC-assessed: 98.7% (91.0–99.8)</li> <li>Deaths: n= 3 from disease progression:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> median: 8.9 months (IQR: 7.8-9.9)</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recurrent classical Hodgkin's lymphoma after failure of both ASCT and subsequent brentuximab vedotin treatment</li> <li>responded to brentuximab vedotin and later had disease progression</li> <li>ECOG performance status: 0 or 1</li> <li>documented failure to achieve at least partial remission after the most recent treatment, or documented relapse (after complete remission) or disease progression (after partial remission or stable disease)</li> <li>previous high-dose conditioning chemotherapy followed by ASCT as part of salvage therapy</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>refractory to brentuximab vedotin</li> <li>treatment with brentuximab vedotin before the first ASCT; ASCT within 90 days of the first dose of nivolumab; previous chemo therapy within 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 37 (28-48)</li> <li><b>Stage:</b> I: 1 (1%), II: 11 (14%), III: 14 (18%), IV: 54 (68%)</li> <li>Recurrence status: not reported</li> <li><b>Gender:</b> male: 51 (64%), female: 29 (36%)</li> </ul>		<p>(percentage of treated patients with a best overall response of complete or partial remission)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IRRC-assessed duration of objective response</li> <li>proportion of patients who achieved complete and partial remission</li> <li>duration of complete and partial remission</li> <li>investigator-assessed objective response</li> <li>duration of objective response</li> </ul>	<p>n= 1 from an undetermined cause after loss to follow-up: n= 1 multi-organ failure due to Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoma: n= 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PFS (at 6 months):</b></li> <li>IRRC-assessed: 76.9% (95% CI 64.9–85.3)</li> <li><u>At 12 months:</u> 24 events (23 progression, 1 death) median PFS: 10.0 months (95% CI 8.41–not reached)</li> <li>Progressive disease after achieving an objective response: n= 11 (21%) (complete remission: n= 1 of 7, partial remission: n= 10 of 46)</li> <li><b>AE:</b></li> <li><u>infusion interruption:</u> n= 5 (6%)</li> <li><u>hypersensitivity reaction:</u> n= 1, discomfort: n= 1, infusion reaction: n= 1, unspecified adverse reaction: n= 1, unspecified reasons: n= 1</li> <li><u>Acute graft-versus-host disease:</u> n= 3 (out of 6) (grade 1: n= 2, grade 2: n= 1)</li> <li><u>All-cause adverse events:</u> n = 79 (99%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> Bristol-Myers Squibb</li> <li><b>Other limitations:</b> none</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>weeks, nitrosoureas within 6 weeks, therapeutic anti-cancer antibodies within 4 weeks, radio-immunoconjugates or toxin immunoconjugates (excluding brentuximab vedotin) within 10 weeks, brentuximab vedotin within 4 weeks, or major surgery within 2 weeks of the first dose of nivolumab; carmustine at a dose of 600 mg/m<sup>2</sup> or more received as part of the pre-transplantation conditioning regimen; previous radiotherapy within 3 weeks or chest radiation within 24 weeks before the first dose of nivolumab; previous treatment with an anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, or anti-CTLA-4 antibody (including ipilimumab or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or checkpoint pathways); and previous allogeneic stem-cell transplantation</p>				<p>grade 1 or 2: n = 46 (58%) grade 3: n = 26 (33%) grade 4: n = 6 (8%) died from multi-organ failure: n = 1 (1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>drug-related adverse events</u>: n = 71 (89%) grade 1 or 2: n = 51 (64%) grade 3: n = 17 (21%) grade 4: n = 3 (4%)</li> </ul> <p><u>most common drug-related adverse events</u>: fatigue (n = 20 [25%]), infusion-related reaction (n = 16 [20%]), rash (n = 13 [16%]), arthralgia (n = 11 [14%]), pyrexia (n = 11 [14%]), nausea (n = 10 [13%]), diarrhoea (n = 8 [10%]), and pruritus (n = 8 [10%])</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Serious adverse events of any cause</u>: n = 20 (25%) the most common: pyrexia (n = 3 [4%]), malignant neoplasm progression (n = 2 [3%]), pneumonia (n = 2 [3%]), arrhythmia (n = 2 [3%]), meningitis (n = 2 [3%]), and infusion-related reaction (n = 2 [3%])</li> <li>• <u>Drug-related serious adverse events</u>: n = 5 (6%) the most common: infusion-related reaction (n = 2 [3%])</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>active interstitial pneumonitis; any serious or uncontrolled medical disorder that might have resulted in an increased risk associated with participation in the study or study drug administration, that impaired the ability of the patient to receive nivolumab, or that interfered with the interpretation of study results; a prior malignancy active within the previous 3 years (except for locally curable cancers that have been apparently cured); active, known, or suspected autoimmune disease (except for vitiligo, type 1 diabetes, residual hypothyroidism due to autoimmune condition only requiring hormone replacement, psoriasis not requiring systemic treatment, or conditions not expected to recur in the absence of an external trigger); or conditions requiring systemic treatment with either corticosteroids (&gt;10 mg daily prednisone equivalents)</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>QoL: not reported</li> <li><b>Other outcomes:</b></li> <li><b>Cycle delay</b></li> <li>n= 48 (60%)</li> <li>requiring more than one delay: n= 26 (33%)</li> <li>most common reasons: adverse events (55%) and other reasons (45%)</li> <li>less than 14 days: 85% of delays</li> <li><b>IRRC assessed (n=80)</b></li> <li>Objective response: 53 (66.3%; 95% CI 54.8–76.4)</li> <li>Best overall response: Complete remission: 7 (9%), Partial remission: 46 (58%), Stable disease: 18 (23%), Progressive disease: 6 (8%), Unable to determine: 3 (4%)</li> <li><b>Investigator assessed (n=80)</b></li> <li>Objective response: 58 (72.5%; 95% CI 61.4–81.9)</li> <li>Best overall response: Complete remission: 22 (28%), Partial remission: 36 (45%), Stable disease: 18 (23%), Progressive disease: 3 (4%), Unable to determine: 1 (1%)</li> <li><b>median time to first objective response</b></li> <li>IRRC assessed: 2.1 months (IQR 1.9–3.0)</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	or other immunosuppressive drugs within 14 days of nivolumab administration				<ul style="list-style-type: none"> <li>• achieved by the first scan at week 9: 31 (58%) of 53 responses</li> <li>• <b>median duration of objective response</b></li> <li>• IRRC-assessed: 7·8 months (95% CI 6·6–not reached)</li> <li>• investigator-assessed: 9·1 months (95% CI 6·74–not available)</li> <li>• <b>median duration of complete remission</b></li> <li>• investigator-assessed: 8·7 months (95% CI not available)</li> <li>• <b>median duration of partial remission</b></li> <li>• investigator-assessed: 7·8 months (95% CI 6·7–7·8)</li> <li>• <b>best overall responses at the time of transplantation referral</b></li> <li>• IRRC-assessed: complete remission: n= 1, partial remission: n= 3, stable disease: n= 2</li> </ul>	

Evidenzbasierte Empfehlung 9.28.: [Chen 2019](#)

**12.3.6.6. Welcher Patient im Rezidiv soll transplantiert werden? Welche Alternativtherapie soll angewendet werden? (Vijayakumar and Myriantopoulos)**

**Tabelle 39: Evidenzbasierte Empfehlung 9.7.**

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Rancea, Monsef et al. 2013) SR 1a	RCTs searched in <ul style="list-style-type: none"> <li>• CENTRAL (2013, Issue 1)</li> <li>• MEDLINE (1946 to January 2013)</li> <li>• conference proceedings of annual meeting: ASH; ASCO; (EHA)</li> <li>• electronic databases of ongoing trials: metaRegister of controlled trials; Register of the US National Institutes of Health; International Conference on Malignant Lymphoma (ICML); International</li> </ul>	A: Any HDCT followed by ASCT  B: Different chemotherapy regimens without ASCT  C: Different HDCT regimens (sequential or conventional; SHDCT) before ASCT	<b>Primary:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> </ul> <b>Secondary:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> <li>• ORR, CRR, PRR</li> <li>• TRM</li> <li>• AEs</li> </ul>	3 studies with 398 patients included in review  <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS (3-year OS)</b> <u>HDCT + ASCT vs. other chemotherapy:</u> HR 0.67 (95% CI: 0.41-1.07; p=0.1; 157 pts.), favouring HDCT + ASCT</li> <li>• <u>HDCT + ASCT vs. SHDCT + ASCT:</u> no difference: HR 0.93 (95% CI: 0.5-1.74; p=0.816; 241 pts.) HDCT+ASCT: 87% SHDCT+ASCT: 80%</li> <li>• <b>PFS (3-year PFS)</b> <u>HDCT + ASCT vs. other chemotherapy:</u> HR 0.55 (95% CI: 0.35-0.86; p=0.009; 157 pts.), favouring HDCT + ASCT</li> <li>• <u>HDCT + ASCT vs. SHDCT + ASCT:</u> HR 0.87 (95% CI: 0.58-1.30; p=0.505; 241 pts.) HDCT+ASCT: 72% SHDCT+ASCT: 67%</li> <li>• <b>TRM</b></li> <li>• <u>HDCT + ASCT vs. other chemotherapy:</u></li> </ul>	Overall quality of included studies: moderate  <b>Follow-Up:</b> Median follow-up: BNLI trial: 34 months, HDR1: 83 months, HDR2: 42 months <b>Randomisation:</b> yes <b>ITT:</b> Partly, "Two of the three trials [...] stated that they had performed analyses according to the ITT principle" <b>Blinding:</b> no <b>Funding:</b> Internal sources of support: Dept. I of Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany  Heterogeneity: -Fixed effects model -I <sup>2</sup> =0.0% (OS), I <sup>2</sup> =0.0% (ORR), I <sup>2</sup> =48% (CRR), I <sup>2</sup>	(Linch, Winfield et al. 1993)-BNLI (Schmitz, Pfistner et al. 2002)-HDR1 (Josting, Muller et al. 2010)-HDR2

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>Symposium on Hodgkin Lymphoma</p> <p>publications: n=14, pts: n=398</p> <p><b><u>Inclusion criteria:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pts. With primary refractory or first relapse histologically confirmed HL without restrictions on age, gender or ethnicity</li> <li>• full-text publications</li> </ul> <p><b><u>Exclusion criteria:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• less than 80% of patients were relapsed or had refractory HL</li> </ul>			<p>RR 0.61; 95% CI 0.16 to 2.22; P value = 0.45, 157 patients, moderate quality of evidence)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HDCT + ASCT vs. SHDCT + ASCT:</b> SHDCT: 7 deaths (after prephase), 2 after additional salvage, 41 due to infection HDCT: 1 death (after prephase), 3 after additional salvage, 1 due to infection</li> <li>• <b>Safety/AEs:</b></li> <li>• <b>HDCT + ASCT vs. other chemotherapy</b> reported in one trial only, did not differ statistically significant between the treatment arms</li> <li>• <b>HDCT + ASCT vs. SHDCT + ASCT:</b> The SHDCT arm resulted in higher toxicity compared with the HDCT arm</li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> <li>• <b><u>Descriptive statistics: patient characteristics</u></b></li> <li>• Age: 18-57</li> <li>• Gender: male &gt; female</li> <li>• Stage of disease: I – IV B</li> <li>Country of origin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czech Republic</li> <li>• Norway</li> <li>• Sweden</li> <li>• Finland,</li> <li>• Germany</li> <li>• Switzerland</li> <li>• Italy</li> <li>• UK</li> </ul> </li> </ul>	=68% (TRM), I <sup>2</sup> =0.0% (PFS)	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Belgium</li> <li>• Croatia</li> <li>• Denmark</li> <li>• Poland</li> <li>• Portugal</li> </ul>		

Abbreviations: HDCT = high-dose chemotherapy; ASCT = autologous stem cell transplantation

Tabelle 40: Evidenzbasierte Empfehlung 9.23.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Josting, Nogova et al. 2005) Cohort study 2b	<p><b>n = 100 (from 4,754)</b></p> <p><b>Recruitment:</b> 1988-1999</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aged between 16 and 75 years</li> <li>• biopsy-proven HD at diagnosis</li> <li>• adequate organ function (creatinine clearance &gt;60 mL/min, serum transaminases &lt;3X normal, bilirubin &lt;2 mg/dL, left ventricular ejection fraction &gt;0.45, forced expiratory volume in first-second or diffusion capacity of carbon monoxide &gt;60% of predicted, WBCs ≥3,500/ mL, hemoglobin level ≥ 8</li> </ul>	<p><b>n = 100</b></p> <p>Pts treated with salvage radiotherapy at progression or relapse</p> <p>mantle-field radiation: 42%, inverted-Y field: 8%, total nodal irradiation or subtotal nodal irradiation: 12%, involvedfield radiotherapy: 37%, undefined type of radiotherapy: 1%</p>	No control group	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FF2F</li> <li>• OS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS (at 5 years):</b></li> <li>• Overall: 51%</li> <li>• OS with B symptoms: 8%</li> <li>• OS without B symptoms: 57%</li> <li>• multivariable P &lt;.0001</li> <li>• OS stage I disease: 68%</li> <li>• OS stage II disease: 42%</li> <li>• OS stage III/IV disease: 27%</li> <li>• (P = .014 v P = .019)</li> <li>• patients with limited stage progressions/relapse: 5-year OS: 55%</li> <li>• <b>PFS:</b> not reported</li> <li>• <b>TRM:</b> not reported</li> <li>• <b>AE:</b></li> <li>• pulmonary toxicity: n= 6 (mycotic pneumonia: n= 3, Pneumocystis carinii pneumonia: n= 1, developed pneumonitis:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> Median: 52 months</li> <li>• <b>ITT:</b> yes</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> Grant from the Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT); Deutsche Krebshilfe</li> <li>• <b>Other limitations:</b> no control arm</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	g/dL, and platelets $\geq$ 100,000/mL • to test negative for HIV antibodies • free of active infections  <u>Exclusion Criteria:</u> • not reported	median dose: 40 Gy (range: 15-50 Gy)  <u>Baseline characteristics:</u> • <b>Age:</b> median: 36 /range: 16-73) • <b>Stage</b> (Ann Arbor): I: 44, II: 43, III: 11, IV: 2 • Recurrence status: not reported • <b>Gender:</b> male: 53 (53%), female: 47 (47%)			n= 1, diagnosed with pneumonitis: n= 1) • cardiovascular toxicities: n= 3 (myocardial infarctions: n= 2, stroke: n= 1) • Acute hematologic Toxicity: • too little data provided  • <b>QoL: not reported</b>  • <u>Other outcomes</u> • <b>salvage radiotherapy:</b> • CR: 77% stage I/II disease: n= 68 (88%), stage III/IV disease: n= 9 (12%) • partial remission: n= 4 (4%) stage I/II disease: n= 3, stage III/IV disease: n= 1 • failed to respond: n= 19 (19%), stage I/II disease: n= 16, stage III/IV disease: n= 3 • <b>FF2F (at 5 years):</b> • Overall: 28% • patients with limited stage progressions/relapse: 22%	

Tabelle 41: Evidenzbasierte Empfehlung 9.24.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Ruffer, Ballova et al. 2005)	<b>n = 107</b>  <u>Inclusion Criteria:</u>	<b>n = 107</b>	no	• <b>Treatment outcome</b>	• <b>OS:</b> 89% • Prognostic factors: Age (P<0.0001),	• <b>Study Duration:</b> not reported



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Retrospektive analysis 2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• biopsyproven early stage favourable HL</li> <li>• relapsed after EFRT</li> <li>• aged between 16 and 75 years</li> <li>• adequate organ function (creatinine clearance &gt;60 ml/min, serum transaminases &lt; three times normal, bilirubin &lt;2 mg/dl, left ventricular ejection fraction &gt;0.45, forced expiratory volume in first-second [FEV1] or diffusion capacity of carbon monoxide (DLCO) &gt;60% of predicted, WBCs ≥3500/μl, hemoglobin level ≥8 g/dl, and platelets ≥100000/μl)</li> <li>• to test negative for antibodies against the human immunodeficiency virus</li> <li>• free of active infections</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• not reported</li> </ul>	<p><b>Salvage therapies:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• conventional salvage chemotherapy: n=100 (93%)</li> <li>COPP/ABVD: n= 64 (60%)</li> <li>BEACOPP: n= 24 (21%)</li> <li>COPP/ABV/IME P: n= 4 (4%)</li> <li>ABVD: n= 4 (4%)</li> <li>COPP: n= 2 (2%)</li> <li>various other regimens: n= 2 (2%)</li> <li>• salvage radiotherapy: n= 7 (7%)</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median: 34 (18-75)</li> <li>• <b>Stage</b> (at relapse): I: 39%, II: 23%, III: 10%, IV: 28%</li> <li>• <b>Gender:</b> male: 74 (69%),</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prognostic factors</b></li> <li>• <b>FF2F</b></li> <li>• <b>OS</b></li> </ul>	<p>B symptoms (P=0.03), extranodal involvement (P=0.02)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS:</b> not reported</li> <li>• <b>AE:</b> not reported</li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> <li>• <b>Freedom from second treatment failure:</b> 81% <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prognostic factors: Age (P&lt;0.0001), B symptoms (P=0.05), salvage chemotherapy (P=0.03)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Follow-up:</b> Median follow-up after relapse: 45 months</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> none</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
		female: 33 (31%)				

Tabelle 42: Evidenzbasierte Empfehlung 9.25

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Santoro, Bredenfeld et al. 2000) Cohort study 2b	<p><b>n = 23</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>relapse/refractory HD</li> <li>&gt;1 previous chemotherapy regimen</li> <li>no prior chemotherapy for ≥ 3 weeks before enrolment</li> <li>bidimensionally measurable disease</li> <li>life expectancy ≥ 12 weeks</li> <li>performance status (Karnofsky scale) ≥ 60</li> <li>adequate bone marrow reserves</li> <li>no previous chemotherapy with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation</li> <li>no active infection with CNS involvement</li> <li>no bone lesions as the only evidence of disease</li> <li>no presence of inadequate liver or renal function or second malignancy</li> </ul>	<p><b>n = 23</b></p> <p>Gemcitabine</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 35 (range: 19-58)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Recurrence status: not reported</li> <li><b>Gender:</b> male: 17, female: 6</li> </ul>	no	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Response</b></li> <li><b>Toxicity</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> Median: 10.7 months (range: 4 to 34.7+ months)</li> <li><b>PFS:</b> not reported</li> <li><b>AE: Toxicity: n = 23</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Allergic: n = 1</li> <li>Constipation: n = 1</li> <li>Cutaneous: n = 4</li> <li>Fever: n = 17</li> <li>Cardiac function: n = 2</li> <li>Alopecia: n = 2</li> <li>Hemorrhage: n = 1</li> <li>Infection: n = 3</li> <li>Nausea and vomiting: n = 13</li> <li>Oral: n = 4</li> <li>Pain: n = 4</li> <li>Peripheral neurotoxicity: n = 2</li> <li>Pulmonary: n = 2</li> <li>Cardiac rhythm: n = 1</li> <li>Alkaline phosphatase: n = 5</li> <li>Alanine transaminase: n = 7</li> <li>Aspartate transaminase: n = 3</li> <li>Bilirubin: n = 1</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> Median: 10.7 months for OS (range 4 to 34.7+)</li> <li><b>ITT:</b> yes</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> no control group, small n</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobin: n = 15</li> <li>Leukocytes: n= 12</li> <li>Neutrophils: n= 14</li> <li>Platelets: n= 15</li> <li>TRM: n= 0</li> <li>SAE: n= 1</li> <li>QoL: not reported</li> <li><b>Other outcomes:</b></li> <li><b>Median duration of remission</b></li> <li>partial responders: 6.7 months (range: 3.7 to 33+ months)</li> <li>complete responders: 14 months (range: 2 to 26+ months)</li> <li><b>Response: n= 22</b></li> <li>ORR: 39%</li> <li>CR: n= 2 (9%)</li> <li>PR: n= 7 (30%)</li> <li>stable disease: n= 10</li> <li>disease status progress: n= 3</li> </ul>	
(Younes, Gopal et al. 2012) Non-RCT 2b	<p><b>n = 102</b></p> <p><b>Recruitment:</b> 2009</p> <p><b>Inclusion Criteria (as above: Chen 2015, 2016)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pts. with relapsed or refractory HL after high-dose CT and auto-SCT</li> </ul>	<p><b>n = 102</b></p> <p>Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg, intravenous, every 3 weeks Max.: 16 cycles (If: no disease progression; no</p>	No control group	<p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR by IRF (independent review facility)</li> </ul> <p><b>Secondary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Duration of response by IRF</li> <li>CRR by IRF</li> <li>PFS by IRF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b></li> <li>Median OS: 40.5 (28.7 to 61.9), from study registry</li> <li><b>PFS:</b></li> <li>Median PFS: 5.6 months (95% CI:5.0-9.0), from study registry</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b></li> <li><b>Follow-up:</b> approximately 6 years</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> Supported by Seattle Genetics, For-profit conflicted authors</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologically documented CD30-positive Hodgkin's Reed-Sternberg cell by central pathology review</li> <li>• Age <math>\geq</math> 12</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous treatment with brentuximab vedotin.</li> <li>• Previously received an allogeneic transplant.</li> <li>• Congestive heart failure, Class III or IV, by the New York Heart Association criteria.</li> <li>• History of another primary malignancy that has not been in remission for at least 3 years.</li> <li>• Known cerebral/meningeal disease.</li> </ul>	<p>prohibiting toxicity)</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age: median 31 years (range 15-77)</li> <li>• <b>Stage (n):</b> I/II: 50, III: 26, IV: 20, unknown: 4</li> <li>• <b>48 male, 54 female</b></li> <li>• <b>Recurrence status:</b> Relapse: 58, refractory: 42</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• Incidence and severity of AEs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AE (detailed list in study registry):</li> <li>• Total SAE: 25/102 (24.51%)</li> <li>• Total AE: 97/102 (95.10%)</li> <li>• QoL: not reported</li> <li>• <b>Other outcomes:</b></li> <li>• ORR 75% (95% CI: 64.9-82.6)</li> <li>• CR: 34% (95% CI: 25.2-44.4))</li> <li>• Median time to OR: 5.7 weeks (range: 5.1-56)</li> <li>• Median duration of OR: 6.7 months (95% CI: 3.6-14.8)</li> <li>• Median duration of CR: 20.5 months (95% CI: 10.8-NE)</li> </ul>	<p>(including first- and last author)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Other limitations:</b></li> </ul>

Evidenzbasierte Empfehlung 9.25.: [Josting 2005](#)

Evidenzbasierte Empfehlung 9.26.: [Chen 2019](#)

**12.3.6.7. Welches Konditionierungsschema soll bei einer autologen Transplantation eingesetzt werden? (Vijayakumar and Myrianthopoulos)**

**Tabelle 43: Evidenzbasierte Empfehlung 9.18.**

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Linch, Winfield et al. 1993) RCT 1b	<p><b>n = 40</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>High risk disease</li> <li>patients who did not achieve a complete response with MOPP or a similar regimen</li> <li>patients who had high-grade histology or an erythrocyte sedimentation rate above 59 mm/h at presentation</li> <li>patients who did not attain a complete response or who relapsed within 1 year of an initial alternating or hybrid regimen</li> <li>patients for whom two or more chemotherapy regimens had failed</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<p>Arm A: n = 20 BEAM+ ABMT</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median 26</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li><b>Recurrence status:</b> never in complete response: 10, responding relapse: 2, refractory relapse: 2, untested relapse: 6</li> </ul>	<p>Arm B: n = 20 mini-BEAM</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median 32</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li><b>Recurrence status:</b> never in complete response: 10, responding relapse: 2, refractory relapse: 0, untested relapse: 8</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>EFS</b></li> <li><b>PFS</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (at 3 years):</b> BEAM+ABMT: 5 deaths Mini-BEAM: 9 deaths difference is not significant (p=0.318)</li> <li><b>EFS (at 3 years):</b> BEAM+ABMT: 53% Mini-BEAM: 10%, p = 0.025</li> <li><b>TRM:</b> BEAM+ABMT: 2 pts Mini-BEAM: 0 pts</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Other outcomes:</b></li> <li><b>Complete response (at 3 months):</b> BEAM+ABMT: 8/19 (42%) Mini-BEAM: 3 pts (15%)</li> <li><b>Overall response rate</b> BEAM+ABMT: 74% Mini-BEAM: 60%</li> <li><b>Cumulative progression rate:</b> P=0.005</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 3-year period</li> <li><b>Follow-up:</b> Median: 34 months</li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> <li><b>Randomisation:</b> yes</li> <li><b>Blinding:</b> not reported</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> small study sample; in the mini-BEAM group: 4 of the 11 surviving pts. have received very-high-dose therapy and ABMT since the failure on mini-BEAM.</li> </ul>
(Schmitz, Pfistner et al. 2002) RCT	<p><b>n = 161</b> enrolled and randomised, 117 analysed</p> <p><b>Recruitment:</b> 1993-1997</p>	<p>Arm 1: n = 56 Dexa-BEAM</p>	<p>Arm 2: n = 61 HDCT + BEAM-HSCT</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>FFTF (at 3 years, freedom from</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (at 3 years):</b> Overall: 68%, Dexa-BEAM: 65% BEAM+HSCT: 71%, P=0.331</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 1993-1997</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
1b	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Received ChT for advanced HL</li> <li>Biopsy-proven relapsed HL</li> <li>16 to 60 years</li> <li>Karnofsky performance score above 70%</li> <li>adequate cardiac, pulmonary, renal, and liver function</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HIV positive, had infection unresponsive to treatment</li> </ul> <p><b>previously treated with Dexa-BEAM, mini-BEAM, or high-dose chemotherapy</b></p>	<p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median 34</li> <li><b>Stage:</b> I A-II B: 23, III A-IV B: 30, Missing: 3</li> </ul> <p><b>Recurrence status:</b> early first relapse: 17, late first relapse: 26, multiple relapses: 13</p>	<p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median 30</li> <li><b>Stage:</b> I A-II B: 18, III A-IV B: 39, Missing: 4</li> </ul> <p><b>Recurrence status:</b> early first relapse: 21, late first relapse: 29, multiple relapses: 11</p>	<p><b>treatment failure)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS (at 3 years)</li> <li>TOT</li> <li>CR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>PFS (at 3 years, from Rancea 2013):</b> HR: 0.55 (95% CI: 0.33-0.91)</li> <li><b>TRM:</b> Dexa-BEAM: 9% (8 TRD, 5 life-threatening infections) BEAM-ASCT: 2% (1 TRD) See text, table 3 says differently.</li> <li><b>AE: (Dexa-BEAM, BEAM)</b></li> <li><b>Infection:</b> 24, 24</li> <li><b>Oral (mucositis):</b> 12, 19</li> <li><b>Gastrointestinal:</b> 10, 7</li> <li><b>Pulmonary/respiratory tract:</b> 6, 2</li> <li><b>Cardiac:</b> 3, 1</li> <li><b>Neurologic:</b> 2, 1</li> <li><b>Hepatic:</b> 2, 0</li> <li><b>Renal:</b> 1, 0</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Other outcomes:</b></li> <li><b>FFTF (at 3 years):</b> Dexa-BEAM: 34% BEAM+HSCT: 55%, P=0.019</li> <li><b>Complete response:</b> 55% of N=117</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Follow-up:</b> median follow-up: 39 months (range: 3-78)</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> yes</li> <li><b>Blinding:</b> not reported</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> none reported</li> </ul>

Tabelle 44: Evidenzbasierte Empfehlung 9.19.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Morschhauser , Brice et al. 2008) Cohort study 2b  GELA/SFGM H96	<p><b>n = 245</b></p> <p><b>Recruitment:</b></p> <p>Grouping of patients based on risk factors (primary refractory status, time to relapse or progression &lt;12 months after the end of first-line treatment, stage III or IV at relapse, and relapse in previously irradiated site (&gt;30 Gy) after combined-modality therapy.)</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• biopsy-proven HL</li> <li>• primary refractory disease or relapse after standard therapy (6-8 chemotherapy cycles/combined-modality therapy)</li> <li>• age: 18 - 60 years (age ≤ 50 years for patients scheduled to receive tandem ASCT)</li> <li>• adequate liver, renal, cardiac, and respiratory function</li> <li>• no psychiatric disorders</li> <li>• negative HIV serology</li> </ul>	<p>n = 150 poor-risk pts: HD chemo-therapy plus ASCT1 (77 refractory, 73 &gt;2 RF) (N=137) + ASCT2 (N=105)</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median: 31 (refractory, n = 77), 27 (≥ 2 risk factors, n = 73)</li> <li>• <b>Stage:</b> (Ann Arbor) I/II: 31 (refractory), 39 (≥ 2 risk factors), III/IV: 46 (refractory), 34 (≥ 2 risk factors)</li> <li>• Recurrence status: first relapse</li> </ul>	<p>n = 95 intermediate-risk pts: HD chemo-therapy, ASCT1 (N=92)</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median: 32 years (range: 15-58)</li> <li>• <b>Stage:</b> (Ann Arbor) I/II: 47, III/IV: 48</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> one risk factor at relapse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>FF2F</b></li> <li>• <b>OS</b></li> <li>• <b>Toxicity</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS (at 5 years, 95% CI):</b> Poor risk, ASCT1: 57% (48-65) Poor risk, ASCT2: - chemosens: 75% (62-84) - chemiresist: 45% (26-63) Intermediate risk, ASCT1: 85% (72-92)</li> <li>• <b>FF2F (at 5 years, 95% CI):</b> Poor risk, ASCT1: 46% (37-54) Poor risk, ASCT2: - chemosens: 64% (52-74) - chemiresist: 36% (18-54) Intermediate risk, ASCT1: 73% (60-80)</li> <li>• <b>TRM:</b> not reported</li> <li>• <b>AE/Toxicity:</b> <b>ASCT2:</b> Septicaemia: 15% Pneumonia: 5% Veno-occlusive dis.: 3% Death rate: 4% (poor risk), N=2 (intermediate risk pts)</li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> Median: 51 months</li> <li>• <b>ITT:</b> yes</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> Support by grants from Amgen, Neuilly, and Chugai, Suresnes</li> <li>• <b>Other limitations:</b> uncontrolled</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>no active infection</li> <li>no prior ASCT</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>					
(Sibon, Morschhauser et al. 2016) Non-RCT 2b  Update zu (Morschhauser, Brice et al. 2008) (H96 trial)	<p><b>n = 245</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Biopsy-proven HL</li> <li>Primary refractory or first-relapsed HL</li> <li>Age &lt;60 years</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> Median age at inclusion: 32 years (Range: 11-60)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	Arm B: n = 150 Poor-risk tandem ASCT	Arm A: n = 95 Intermediate-risk single ASCT	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>FF2F (freedom from second failure)</b></li> <li><b>OS</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (10-year OS, 95% CI):</b></li> <li>Poor risk all: 47% (39-55)</li> <li>Poor risk ASCT2: 56% (46-66, n = 105)</li> <li>Inter risk: 70% (61-80) (patients completing ASCT (n=92): 72% (62%-81%))</li> <li><b>FF2F (at 10 years, 95% CI):</b></li> <li>Poor risk all: 41% (33-49)</li> <li>Poor risk ASCT2: 50% (41-60, n = 105)</li> <li>Inter risk: 64% (54-74) (patients completing ASCT (n=92): 65% (55% to 75%))</li> <li><b>PFS:</b> not reported</li> <li><b>TRM:</b> not reported</li> <li><b>AE/secondary primary malignancies: n=16</b></li> <li>10-year incidence: 8%</li> <li>15-year incidence: 15%</li> <li>Inter risk (10y.) 15%</li> <li>High risk (10y.): 1.5%</li> <li><b>Cardiovascular events: n =13</b></li> <li>10-year incidence: 6.5%</li> <li>Inter risk (10y.): 10%</li> <li>Poor risk (10y): 3%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> Median 10.3 years (A: 10.1, B: 10.4)</li> <li><b>ITT:</b> yes</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> not reported</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> non-randomised; PET scanning not routinely done for disease assessment</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<ul style="list-style-type: none"> <li>QoL: not reported</li> </ul>	

Evidenzbasierte Empfehlung 9.19.: [Devillier 2012](#)

Evidenzbasierte Empfehlung 9.10.: [Schmitz 2002](#)

**Tabelle 45: Evidenzbasierte Empfehlung 9.11.**

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Josting, Rudolph et al. 2002)Data from multicenter phase II study	<p><b>n = 102</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>18-65 years</li> <li>biopsy-proven relapsed or refractory HD</li> <li>adequate organ function (creatinine clearance &gt;60 ml/min, serum transaminases &lt; three times the normal value and bilirubin &lt;2 mg/dl), left ventricular ejection fraction &gt;0.45, forced expiratory volume in the first second or diffusion capacity of carbon monoxide &gt;60% of predicted, ECOG performance status ≤2, and white blood cell count ≤3500/μl, haemoglobin level ≥8 g/dl, platelets ≥100 000/μl</li> <li>test negative for antibody against human</li> </ul>	<p><b>n = 102</b></p> <p>two cycles of DHAP (dexamethasone 40 mg i.v. day 1-4, cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. as 24-h continuous infusion day 1, and cytarabine 2 g/m<sup>2</sup> i.v. over 3 h 12q day 2) as salvage treatment in order to reduce tumor volume before HDCT</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p>	No control group	<ul style="list-style-type: none"> <li>efficacy and toxicity of DHAP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OS: not reported</li> <li>PFS: not reported</li> <li>TRM: not reported</li> <li>AE - Toxicity: <ul style="list-style-type: none"> <li>Leukocytopenia: grade 3: n= 50 (25%) grade 4: n= 86 (43%)</li> <li>Thrombocytopenia: grade 3: n= 42 (21%) grade 4: n= 97 (48%)</li> <li>Anemia: grade 3: n= 33 (16%) grade 4: n= 1 (0.5%)</li> <li>Mucositis: grade 3: n= 0 (0%) grade 4: n= 0 (0%)</li> <li>Infection: grade 3: n= 2 (1%) grade 4: n= 0 (0%)</li> <li>Nausea/vomiting: grade 3: n= 49 (24%) grade 4: n= 3 (2%)</li> <li>Renal: grade 3: n= 0 (0%) grade 4: n= 0 (0%)</li> <li>Neurotoxicity: grade 3: n= 1 (0.5%) grade 4: n= 0 (0%)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Study Duration:</b> not reported</p> <p><b>Follow-up:</b> median: 18 months</p> <p><b>ITT:</b> no</p> <p><b>Randomisation:</b> no</p> <p><b>Blinding:</b> no</p> <p><b>Funding:</b> not reported</p> <p><b>Other limitations:</b> retrospective data, no control group</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	immunodeficiency virus and free of active infection  <u>Exclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 34 (range: 18-64)</li> <li><b>Stage</b> (at relapse): I: n= 12 (12%), II: n= 27 (26%), III: n= 25 (25%), IV: n= 38 (37%)</li> <li><b>Recurrence status:</b> Late relapse: n= 44 (42%), Early relapse: n= 29 (29%), Progressive disease: n= 17 (16%), Multiple relapse: n= 12 (13%)</li> <li><b>Gender:</b> male: n= 57 (56%), female: n= 45 (44%)</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Ototoxicity: grade 3: n= 2 (1%) grade 4: n= 0 (0%)</li> </ul> <p><b>QoL:</b> not reported</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other outcomes:</b></li> <li>Complete response: All patients: n= 21 (21%) Late relapse: n= 11 (26%) early relapse: n= 5 (17%) multiple relapse: n= 3 (23%) progressive disease: n= 2 (12%)</li> <li>Partial response: All patients: n= 68 (67%) late relapse: n= 28 (65%) early relapse: n= 22 (76%) multiple relapse: n= 9 (69%) progressive disease: n= 9 (53%)</li> <li>Failure: all patients: n= 13 (12%) late relapse: n= 4 (9%) early relapse: n= 2 (7%) multiple relapse: n= 1 (8%) progressive disease: n= 6 (35%)</li> </ul>	

Tabelle 46: Evidenzbasierte Empfehlung 9.12.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Crump, Kuruvilla et al. 2014) RCT  NCIC-CTG LY.12	<p><b>n = 619</b></p> <p><b>Recruitment:</b> 2003-2011</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;18 years old</li> <li>• aggressive-histology lymphoma according to the WHO classification</li> <li>• measurable disease by CT scan or physical examination</li> <li>• ECOG 0-3</li> <li>• acceptable hematologic and biochemical parameters</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• previously treated with cisplatin, cytarabine, or gemcitabine</li> <li>• CNS involvement with lymphoma</li> <li>• history of HIV infection</li> <li>• or a medical condition that would interfere with the safe delivery of the protocol chemotherapy.</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median 55 years</li> <li>• <b>Stage:</b> III or IV</li> <li>• <b>Recurrence status:</b>R&amp;R</li> </ul>	<p><b>n= 310</b></p> <p>gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP)</p>	<p><b>n = 309</b></p> <p>dexamethasone, highdose cytarabine, and cisplatin (DHAP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Response to treatment</b></li> <li>• <b>Transplantati on rate</b></li> <li>• <b>Stem cell mobilisation</b></li> <li>• <b>Event-free survival</b></li> <li>• <b>Overall survival</b></li> <li>• <b>QoL (FACT- Total scores)</b></li> <li>• <b>Hospitalisatio n</b></li> <li>• <b>Platelet infusions</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Overall survival (at 4 years)</b> HR 1.03 (95% CI 0.83 to 1.28, p = .78)</li> <li>• <b>Event-free survival (at 4 years)</b> HR 0.99 (95% CI 0.82 to 1.21, p=0.95)</li> <li>• <b>Adverse events</b></li> <li>• <b>Any G3/4 during cycle 1&amp;2:</b> GDP: 47% DHAP: 61%, P&lt;.001</li> <li>• <b>Febrile neutropenia</b> GDP: 9% DHAP: 23%, P&lt;.001</li> <li>• <b>Thrombosis</b> GDP: 6% DHAP: 6%, P &gt;.05</li> <li>• <b>Fatigue</b> GDP: 10% DHAP: 9% P &gt;.05</li> <li>• <b>Nausea</b> GDP: 4% DHAP: 8%, P=.04</li> <li>• <b>Vomiting</b> GDP: 7% DHAP: 7%, P &gt;.05</li> <li>• <b>Infection</b> GDP: 7% DHAP: 7%, P &gt;.05</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> 2003-2011</li> <li>• <b>Follow-up:</b> median follow-up 53 months</li> <li>• <b>ITT:</b> yes</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> not reported</li> <li>• <b>Funding:</b> Supported by Grants No. 015469 and 021039 from the Canadian Cancer Society Research Institute, and by Roche Canada and Eli Lilly Canada.</li> <li>• <b>Other limitations:</b> non-HL patients</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>DLBCL: 71, 15% with lymphoma transformed from indolent B-cell histology, 8% T-cell or anaplastic large-cell lymphoma</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Syncope</u> GDP: 2% DHAP: 5%, P&lt;.001</li> <li><b>Quality of Life (FACT-Total scores) At midpoint of C2</b></li> <li>Improved clinically meaningful change score GDP: 18% DHAP: 11%</li> <li><u>Worse clinically meaningful change score</u> DGP: 33% DHAP: 41%</li> <li><b>Other outcomes:</b></li> <li><b>Response rate (CR)</b> GDP: 45.1% DHAP: 44.1% P=.84, noninferiority of GDP compared with DHAP</li> <li><b>Transplantation rate</b> GDP: 51.0% DHAP: 48.9%</li> <li><b>Stem cell mobilisation</b> GDP: 87.9.1% DHAP: 82.2%, P = .14</li> </ul>	
(Moccia, Hitz et al. 2017) Retrospective	<p><b>n = 235, 152 DLBCL, 83 HL</b></p> <p><b>Recruitment:</b> 2002-2010</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;16 years old</li> </ul>	gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP)	No comparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall survival</li> <li>Progression-free survival</li> <li>Overall response rate</li> <li>transplantation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall survival (at 2 years) 85% (95% CI 76.2%-93.8%)</li> <li>Progression-free survival (at 2 years)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b></li> <li><b>Follow-up:</b> median follow-up 30 months (range 0-86 months)</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>all sequential adult patients (&lt;16 years of age) treated with GDP for relapsed/refractory DLBCL or HL</li> <li>confirmed diagnosis of DLBCL or HL based on central review of a biopsy performed at diagnosis or upon relapse</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>median age: 30 (14–72)</li> <li>Stage: I/II: 41%, III/IV: 59%</li> <li>Recurrence status: R&amp;R</li> </ul>			<p>58% (95% CI 46.0%–70.0%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Adverse events</b> Not retrievable, retrospective study</li> <li><b>QoL: not reported</b></li> <li><b>Other outcomes</b></li> <li><b>Overall response rate: 71%</b></li> <li><b>Cumulative hospitalisation rate: 7%</b></li> <li><b>Transplantation rate: 96%</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported.</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective study, database retrieval, limited information available</li> </ul>
(Santoro, Magagnoli et al. 2007) Cohort study 2b	<p><b>n = 91</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pts with relapsed/refractory HL after chemotherapy with or without radiotherapy</li> <li>WHO performance status ≤2</li> <li>adequate pulmonary, cardiac, renal, and liver function</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Human immunodeficiency virus-positive</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p>	<p>Salvage regime: IGEV (ifosfamide 2000 mg/m<sup>2</sup> on days 1 to 4 as a 2-hour infusion/day with 2,000 mL saline solution hyperhydration, MESNA 2600 mg/m<sup>2</sup> on days 1 to 4, gemcitabine 800 mg/m<sup>2</sup> on days 1 and 4, vinorelbine 20 mg/m<sup>2</sup> on day</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Response</b></li> <li><b>Toxicity</b></li> <li><b>Stem cell mobilization</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b> (at 3 years): 70.03%</li> <li><b>PFS</b> (at 3-years): 52.98%</li> <li><b>TRM:</b> none documented</li> <li><b>AE:</b> <u>Toxicity (Number of cycles: 313 (100%)), of these:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>delayed cycles: 13 (4.2 %)</li> <li>reduced cycles: 27 (8.6%)</li> <li>Infection (documented): n= 11 (3.5%)</li> <li>Treatment-related death: n= 0 (0%)</li> <li>Neutropenia (grade 3/4): n= 71/18 (22.7/5.7%)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> November 1997 to September 2005</li> <li><b>Follow-up:</b> not reported</li> <li><b>ITT:</b> yes</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> Yes, supported, but not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> no control group</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median: 30 (range: 17-59)</li> <li>• <b>Stage:</b></li> <li>• <b>Recurrence status:</b></li> <li>• <b>Gender:</b> male: n= 52, female: n= 39</li> </ul>	1, and prednisolone 100 mg on days 1 to 4, of each 3-week course)			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombocytopenia (grade 3/4): n= 48/15 (15.3/4.8%)</li> <li>• Anemia (grade 3/4): n= 52/5 (16.6/1.6%)</li> <li>• Platelet transfusion: n= 15 (4.8%)</li> <li>• Red blood cell transfusion: n= 25 (8.0%)</li> <li>• Mucositis (grade 3/4): n= 6/1 (1.9/0.3%)</li> <li>• Nausea/vomiting (grade 3/4): n= 10/0 (3.2/0%)</li> <li>• Cystitis (grade 3/4): n= 1 (0.3/0%)</li> <li>• Neurological (grade 3/4): n= 0 (0%)</li> <li>• Hepatic (grade 3/4): n= 0 (0%)</li> <li>• Cardiac (grade 3/4): n= 0 (0%)</li> <li>• Renal (grade 3/4): n= 0 (0%)</li> </ul> <p>• <b>QoL:</b> not reported</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Other outcomes:</b></li> <li>• <b>Response to IGEV</b></li> <li>• CR: n= 49 (53.8%)</li> <li>• PR: n= 25 (27.5%)</li> <li>• ORR: n= 74 (81.3%)</li> <li>• proceeded to: single high-dose chemotherapy with PBSC Support: n= 29</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					tandem high-dose chemotherapy with PBSC Support: n= 35 non-myeloablative allogeneic transplants: n= 5 refused high-dose therapy: n= 5	

Tabelle 47: Evidenzbasierte Empfehlung 9.13.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Josting, Muller et al. 2010) RCT 1b	<p><b>n = 241</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>histological confirmed relapsed HL</li> <li>patients with multiple relapses and no prior HDCT</li> <li>18 to 60 years</li> <li>Eastern Cooperative Oncology Group performance status <math>\leq 2</math></li> <li>primary multiagent chemotherapy</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>concurrent malignancy other than basal-cell carcinoma of the skin or cervical intraepithelial neoplasia</li> <li>unstable angina, congestive heart failure), poorly controlled diabetes, chronic pulmonary disease,</li> </ul>	<p>Arm 1: n = 119 BEAM</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> mean 35,3</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) I A: 17, I B: 3, II A: 29, II B: 8, III A: 21, III B: 11, IV A: 17, IV B: 13</li> <li><b>Recurrence status:</b> Early: 27, Late: 74, Mult: 18</li> </ul>	<p>Arm 2: n = 122 sequential cyclophosphamide, methotrexate, and etoposide in high-doses before BEAM</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> mean 35,4</li> <li><b>Stage:</b> (Ann Arbor) I A: 17, I B: 2, II A: 38, II B: 5, III A: 15, III B: 14, IV A: 17, IV B: 13</li> <li><b>Recurrence status:</b> Early: 34, Late: 68, Mult: 19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>FFTF</b></li> <li>• <b>CR</b></li> <li>• <b>PFS</b></li> <li>• <b>OS</b></li> <li>• <b>TOT grade 3/4</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS:</b> 87% vs. 80% (P=0.816)</li> <li>• <b>PFS:</b> 72% vs. 67% (P=0.505)</li> <li>• <b>AE:</b> (Arm 1, Arm 2) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia: 59, 77</li> <li>• Thrombopenia: 100, 102</li> <li>• Leukopenia: 98, 98</li> <li>• Infection: 37, 53</li> <li>• Nausea: 40, 50</li> <li>• Mucositis: 64, 74</li> <li>• Respiratory: 7, 11</li> </ul> </li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> <li>• <b>Other:</b></li> <li>• <b>FFTF</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 71% vs. 65% (P=0.557)</li> </ul> </li> <li>• <b>CR:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 83% vs 84%</li> </ul> </li> <li>• <b>TOT</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 86% vs 98%</li> <li>• anemia: 52% vs. 70%</li> <li>• thrombopenia: 89% vs. 93%</li> <li>• leukopenia: 87% vs. 89%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> December 2000 to December 2006</li> <li>• <b>Follow-up:</b> median 42 months</li> <li>• <b>ITT:</b> yes For TOT: A (5%) and B (10%) missing</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> Deutsche Krebshilfe; Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome, Bundesministerium für Bildung und Forschung</li> <li>• <b>Other limitations:</b> None</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	cerebral disorders, coronary angioplasty or myocardial infarction within the past 6 month <ul style="list-style-type: none"> <li>• active infection, HIV positivity, creatinine clearance lower than 60 mL/min</li> <li>• pregnant or lactating women</li> <li>• concurrent treatment with investigational drugs</li> </ul>					
	Evidenzbasierte Empfehlung 9.14.: <a href="#">Josting 2010</a> , <a href="#">Rancea 2013</a>					
	Evidenzbasierte Empfehlung 9.15.: <a href="#">Moskowitz 2012</a>					

### 12.3.6.8. Erhaltungstherapie nach Transplantation bei Hochrisikopatienten? (Vijayakumar and Myrianthopoulos)

Tabelle 48: Evidenzbasierte Empfehlung 9.20. & 9.21.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Moskowitz, Nademanee et al. 2015) RCT 1b	<b>n = 329</b>  <b>Recruitment:</b> 2010-2012  <b>Inclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pts with unfavourable- risk relapsed or primary refractory classic Hodgkin's lymphoma who had undergone HDCT and autologous stem-cell transplantation</li> </ul>	Arm A: n = 165 Brentuximab vedotin group  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median 33</li> <li>• <b>Stage:</b> not reported</li> <li>• <b>Recurrence status:</b></li> </ul>	Arm B: n = 164 Placebo  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median 32</li> <li>• <b>Stage:</b> not reported</li> <li>• <b>Recurrence status:</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> <li>• OS</li> <li>• Safety</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS:</b> Dead at time of analysis: brentuximab: 28/ 167 pts (17%) Control: 25/ 160 pts (16%) „Interim analysis of overall survival showed no significant difference between treatment groups“</li> <li>• <b>PFS (at 2 years, 95% CI):</b> Brentuximab: 63% (55-70) Control: 51% (43-59)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> median observation time of 30 months</li> <li>• <b>ITT:</b> yes</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> yes</li> <li>• <b>Funding:</b> Seattle Genetics and Takeda Pharmaceuticals International</li> </ul>
AETHERA <a href="#">NCT00255723</a>						



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥18 years</li> <li>histologically confirmed</li> <li>adequate liver, kidney, and bone marrow function</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pts who had previously received brentuximab vedotin</li> </ul>	refractory: 99, relapse < 12 months: 53, relapse ≥ 12 months: 13	refractory: 97, relapse < 12 months: 54, relapse ≥ 12 months: 13		HR: 0,57, 95% CI 0,40-0,81, p=0,0013 <u>Median PFS:</u> Brentuximab: 42,9 months control: 24,1 months	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other limitations:</b> 85% (72 of 85) patients in the placebo group with subsequent progression received brentuximab vedotin outside of the study</li> </ul>
(Moskowitz, Walewski et al. 2018)  AETHERA  <a href="#">NCT01100502</a>  (IQWiG 2016) Auch als Dossierbewertung	<p><b>Recruitment:</b> 2010-2012</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pts with unfavourable-risk relapsed or primary refractory classic Hodgkin's Lymphoma who had undergone HDCT and autologous stem-cell transplantation</li> <li>≥18 years</li> <li>histologically confirmed</li> <li>adequate liver, kidney, and bone marrow function</li> </ul>	<p><b>n = 165</b></p> <p>Brentuximab vedotin after auto-HSCT</p> <p>See Moskowitz 2015</p>	<p><b>n = 164</b></p> <p>Placebo after auto-HSCT</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deaths</li> <li>PFS</li> <li>AE</li> <li>&gt;2 subsequent therapies for HL or had died</li> <li>need for subsequent HSCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AE:               <ul style="list-style-type: none"> <li><u>peripheral sensory neuropathy</u></li> <li>Brentuximab: 94/167 pts (56%)</li> <li>Control: 25/ 160 pts (16%)</li> <li><u>Neutropenia</u></li> <li>Brentuximab: 58 pts (35%)</li> <li>Control: 19 pts (12%)</li> </ul> </li> <li>For all AE, see table 3 in Moskowitz 2015</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>OS (at 5 year follow-up, analysis only planned for 2020):</b>                BV: 40 deaths                Placebo: 37 deaths</li> <li><b>Median PFS (at 5 year follow-up):</b>                BV: not reached                Placebo: 15.8 months</li> <li><b>PFS (at 5 years):</b>                BV: 59% (95% CI 51-66%)                Placebo: 41% (95% CI, 33-49) (HR, 0.521; 95% CI 0.379-0.717)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 2010-2012, follow-up 2017 und 2020</li> <li><b>Follow-up:</b> at 5 years</li> <li><b>ITT:</b> yes</li> <li><b>Randomisation:</b> yes</li> <li><b>Blinding:</b> yes</li> <li><b>Funding:</b> Seattle Genetics and Takeda Pharmaceuticals International</li> <li><b>Other limitations:</b> 85% (72 of 85) patients in the placebo group with subsequent progression</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<b>Exclusion Criteria:</b> Pts who had previously received brentuximab vedotin				<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AE/long-term toxicities</b></li> <li>• <u>Secondary malignancies</u> BV: n = 6 Placebo: n = 3</li> <li>• <b>QoL: not reported</b></li> <li>• <u>Other outcomes</u></li> <li>• <b>&gt;2 subsequent therapies for HL or had died</b> BV: 36% Placebo: 46% HR 0.656; 95% CI 0.467-0.922</li> <li>• <b>Need for subsequent HSCT</b> BV: 12% Placebo: 21%</li> </ul>	received brentuximab vedotin outside of the study

Evidenzbasierte Empfehlung 9.22.: [Josting 2010](#)

### 12.3.6.9. Stellenwert der allogenen Transplantation im Rezidiv (Vijayakumar and Myrianthopoulos)

Tabelle 49: Evidenzbasierte Empfehlung 9.29.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Akpek, Ambinder et al. 2001)	<b>n = 157</b>  <b>Recruitment: 1985-1998</b>	<b>Allo</b> <b>n= 53</b>	<b>Auto</b> <b>n = 104</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall survival</li> <li>• EFS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall survival (at 10 years, 95% CI) Allo: 30% (18% to 44%) Auto: 37% (25% to 48%) HR 1.6, P = .2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Study Duration:</li> <li>• Follow-up: median follow-up 5.1 years (range, 1 to 13.8 years)</li> <li>• ITT: no</li> <li>• Randomisation: no</li> </ul>
9.29	<b>Inclusion Criteria:</b>	<b>Baseline characteristics:</b>	<b>Baseline characteristics:</b>			

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>patients with relapsed or refractory HL</li> <li>who underwent BMT at the Johns Hopkins Oncology Center</li> <li>&lt;= 65 years of age and had progressed during, or relapsed after, standard chemotherapy regimens for HL.</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median 28 years (range, 13 to 52 years)</li> <li><b>Stage:</b> R/R</li> <li>Male: 68% female: 32%</li> <li><b>Recurrence status:</b> R/R</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median 28 years (range, 13 to 52 years)</li> <li>Stage: R/R</li> <li>Male: 62% female: 38%</li> <li><b>Recurrence status:</b> R/R</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>EFS (at 10 years, 95% CI)</b> Allo: 27% (21% to 34%) Auto: 26% (21% to 31%)</li> <li><b>TRM:</b> not reported</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> <i>National Institutes of Health grant no. P01 CA15396.</i></li> <li><b>Other limitations:</b> probably a retrospective study</li> </ul>
(Gajewski, Phillips et al. 1996)  9.29 HLA identical allogenic	<p><b>n = 100</b></p> <p>RIC or NMA allo-HCT</p> <p><b>Recruitment:</b> 1982 - 1992</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HL</li> <li>who received HLA-identical sibling bone marrow transplants</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>previous transplants for myelodysplasia or leukemia that developed after prior treatment for Hodgkin's disease</li> </ul>	<p>HLA-identical sibling bone marrow transplants</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median 28 years (range 12-44)</li> <li><b>Stage:</b> Remission 11, I-III: 20, IV: 63</li> <li>Male: 63 pts female: 37 pts</li> <li><b>Recurrence status:</b> R/R</li> </ul>	No comparison	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>treatment-related mortality (nonrelapse death)</b></li> <li><b>disease recurrence</b></li> <li><b>duration of disease-free survival</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (at 3 years, %, 95% CI)</b> 21 (14-30)</li> <li><b>DFS (at 3 years, %, 95% CI)</b> 15 (9-24)</li> <li><b>Relapse (at 3 years, %, 95% CI)</b> 65 (50-78)</li> <li><b>TRM (at 3 years, %, 95% CI)</b> 61 (49-72)</li> <li><b>Chronic GVHD (at 3 years, %, 95% CI)</b> 45 (31-59)</li> <li><b>Acute GVHD (at 100 days, %, 95% CI)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Study Duration: not reported</li> <li>Follow-up: Median follow-up: 43 months (range: 4-101).</li> <li>ITT: No</li> <li>Randomisation: No</li> <li>Blinding: No</li> <li>Funding: not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective observational study</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					35 (26-46)	
					<ul style="list-style-type: none"> <li>Graft failure (at 3 years, %, 95% CI) 2 (1-8)</li> </ul>	
(Martino, Festuccia et al. 2016)  Systematisches Review mit Listing pro Einzelstudie	<p><b>Autor, n, donor source</b></p> <p>Alvarez: n=40; MRD, MUD Anderlini: n=40; MRD, MUD Anderlini: n=58; MRD, MUD Burroughs: n=90; MRD, MUD, HAPLO Corradini: n=32, MRD Crocchiolo: n=111; MRD, MUD, HAPLO, UCB Devetten: n=143, MUD Gajewski: n=100, MRD Majhail: n=21; UCB, MRD Marcais: n=191, UCB, MRD, MUD Milpied: n=45; MRD Peggs: n=49; MRD, MUD Peggs: n=67; MRD Peggs: n=76; MRD, MUD Raiola: n=26; HAPLO Robinson: n=188 (52 HL); MRDMUD Robinson: n=285; MRD, MUD Sarina: n=185; MRD, MUD, HAPLO Sureda: n=168, MRD, MUD Sureda: n=92, MRD, MUD Thomson: n=38; MRD, MUD</p>	<p><b>n =2045</b></p> <p>allogene Stammzelltransplantation nach</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: NR</li> <li>Stage: NR</li> <li>Recurrence status: relapsed</li> </ul> <p>Studien zwischen 1996 und 2015</p>	<p>Keine vordefinierte Kontrollgruppe, verschiedene vergleiche je nach dem, was in den Primärstudien berichtet wurde</p> <p>- Disease status at stem cell transplantation (SCT) significantly impacted overall survival and PFS.</p> <p>- The use of reduced intensity conditioning (RIC) protocols significantly reduced allogeneic-SCT (ALLO-SCT)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OS</li> <li>PFS</li> <li>TRM</li> </ul>	<p><b>PFS, time point, author</b></p> <p>32% at 2 years (Alvarez, RIC) 37% at 1,5 years (FM) 21% at 1,5 years (FC) (Anderlini, RIC) 32% at 2 years (Anderlini, RIC) 23% at 2 years (MRD) 29% at 2 years (MUD) 51% at 2 years (HAPLO) (Burroughs, NMAC) NR (Corradini, RIC) 61% at 3 years (Crocchiolo, MAC, NMAC, RIC) 30% at 1 year 20% at 2 years (Devetten, NMAC/RIC) 15% at 3 years (Gajewski, MA) UCB: 25% at 2 years MRD: 20% at 2 years (Majhail, RIC) 39% at 3 years (Marcais, RIC) 15% at 4 years (Milpied, MAC) 39% at 4 years (Peggs, RIC) 39% at 4 years (MF-A) 25% at 4 years (MF) (Peggs, RIC/DLI) NR (Peggs, RIC) 63% at 3 years (Raiola, NMAC)</p>	<p>Alvarez 2006 Anderlini 2005 Anderlini 2008 Burroughs 2008 Corradini 2007 Crocchiolo 2015 Devetten 2009 Gajewski 1996 Majhail 2006 Marcais 2013 Milpied 1996 Peggs 2005 Peggs 2007 Peggs 2011 Raiola 2014 Robinson 2002 Robinson 2009 Sarina 2010 Sureda 2008 Sureda 2012 Thomson 2008</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Study Duration: per study variable</li> <li>Follow-up: per study variable</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients after AUTO-SCT failures.</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Not reported</li> </ul>		transplant-related mortality in relapsed HL patients.		<p>46% at 1 year (Robinson, RIC)</p> <p>29% at 4 years (Robinson, RIC)</p> <p>31% at 2 years (Sarina, RIC)</p> <p>20% at 5 years (MAC)</p> <p>18% at 5 years (RIC) (Sureda)</p> <p>24% at 4 years (Sureda, RIC)</p> <p>42% at 5 years (Thomson, RIC)</p> <p><b>OS, time point, author</b></p> <p>48% at 2 years (Alvarez, RIC)</p> <p>73% at 1,5 years (FM)</p> <p>39% at 1,5 years (FC) (Anderlini, RIC)</p> <p>64% at 2 years (Anderlini, RIC)</p> <p>53% at 2 years (MRD)</p> <p>58% at 2 years (MUD)</p> <p>58% at 2 years (HAPLO) Burroughs, NMAC</p> <p>32% at 3 years (Corradini, RIC)</p> <p>68% at 3 years (Crocchiolo, MAC/NMAC/RIC)</p> <p>56% at 1 year</p> <p>37% at 2 years (Devetten, NMAC/RIC)</p> <p>21% at 3 years (Gajewski, MA)</p> <p>UCB: 51% at 2 years</p> <p>MRD: 50% at 2 years (Majhail, RIC)</p> <p>63% at 3 years (Marcais, RIC)</p> <p>25% at 4 years (Milpied, MAC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT: not reported</li> <li>• Randomisation: no</li> <li>• Blinding: no</li> <li>• Funding: not reported</li> <li>• Other limitations: non-RCT review, no pooled estimate</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					56% at 4 years (Peggs, RIC) 62% at 4 years (MF-A) 39% at 4 years (MF) (Peggs, RIC) 64% at 4 years (Peggs, RIC/DLI) 77% at 3 years (Raiola, NMAC) 62% at 1 year 50% at 3 years (Robinson, RIC) 25% at 4 years (Robinson, RIC) 57% at 2 years (Sarina, RIC) 22% at 5 years (MAC) 28% at 5 years (RIC) (Sureda) 43% at 4 years (Sureda, RIC) 65% at 10 years (Thomson, RIC)	
					<b>TRM, time point, author</b> 25% at 1 year (Alvarez) 5% at 1,5 years (FM) 22% at 1,5 years (FC) (Anderlini) 15% at 2 years (Anderlini) 21% at 2 years (MRD) 8% at 2 years (MUD) 9% at 2 years (HAPLO) (Burroughs) 3% at 3 years (Corradini) 17% at 3 years (Crocchiolo) 33% at 2 years (Devetten) NR (Gajewski, Phillips et al.) UCB 11% at 100 days	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Milpied, Fielding et al. 1996)	<b>n = 64</b>  <u>Recruitment:</u> -1994	<b>n = 45</b> alloBMTs	<b>n = 45</b> ABMTs	• OS • PFS • Procedure-related mortality (PRM)	MRD 17% at 100 days (Majhail) 16% at 3 years (Marcais) 48% at 4 years (Milpied, Fielding et al.) 15% at 2 years (Genadieva-Stavrik, Boumendil et al.) 7% at 2 years (MF-A) 29% at 2 years (MF) (Genadieva-Stavrik, Boumendil et al.) 59% at 4 years (Genadieva-Stavrik, Boumendil et al.) 4% at 2 years (Raiola) 25.5% at 1 year 34.3% at 2 years (Robinson) 19% at 1 year (Robinson) 12.7% at 2 years (Sarina) 46% at 1 year (MAC) 23% at 1 year (RIC) (Sureda) 15% at 1 year (Sureda) 13% at 1 year (Thomson)	• AE: not assessed • QoL: not assessed
9.29 Allogenic vs. autologous	<u>Inclusion Criteria:</u> • relapsed or resistant HD who received a human	<u>Baseline characteristics:</u> • Median age: 29 years	<u>Baseline characteristics:</u>		• OS (at 4 years, %, 95% CI) alloBMT: 25 (14-41) ABMT: 37 (23-55)  alloBMT: Median survival 5 months ABMT: 18 months	• Study Duration: not reported • Follow-up: HLA-id: median follow-up 57.7 months (range 4-195), HAPLO: 38 months (range 11-66) • ITT: No

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>leukocyte antigen (HLA)-identical sibling alloBMT for HD</li> <li>on whom sufficient data were available;</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not previous allogeneic SCT,</li> <li>active uncontrolled infection,</li> <li>central nervous system disease,</li> <li>Karnofsky performance status &lt;60%,</li> <li>and severe organ dysfunction, including left ventricular ejection fraction &lt;40%, diffusion capacity of the lung for carbon monoxide &lt;50%, and creatinine clearance &lt;50 mL/min.</li> </ul>	(range 15-42) <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Stage:</b> II:7, III: 12, IV: 23, unknown: 3</li> <li>Male: 28 pts, female:17 pts</li> <li><b>Recurrence status:</b> R/R</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Median age:</b> 29 years (range 19-46)</li> <li><b>Stage:</b> II: 5, III: 18, IV: 22, unknown: 0</li> <li>Male:28 pts, female: 17pts</li> <li><b>Recurrence status:</b> R/R</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>PFS (at 4 years, %, 95% CI)</b> alloBMT:15 (7-31) ABMT: 24 (13-41)</li> <li><b>Procedure-related mortality (PRM) early</b> alloBMT: 31% ABMT: 18%</li> <li><b>at 4 years</b> alloBMT: 48% ABMT: 27%</li> <li><b>Relapse (at 4 years)</b> alloBMT: 61% ABMT: 61.5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomisation: No</li> <li>Blinding: Not reported</li> <li>Funding: not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective study</li> </ul>
(Genadieva-Stavrik, Boumendil et al. 2016) <b>9.29</b> <b>9.30</b> MAC vs. RIC	<p><b>n = 312</b></p> <p><b>Recruitment:</b> 2006 - 2010</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>adult patients with relapsed/refractory HL</li> <li>who underwent allo-SCT from an HLA identical related donor (HLA id sib) or well-matched unrelated donor (WMUD)</li> </ul>	<p>MAC n = 63</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age at diagnosis:</b> median 26 (IQR: 21-33)</li> <li><b>Stage:</b></li> </ul>	<p>RIC n = 249</p> <p><b>Baseline characteristic:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median 27.8 (IQR: 22-37)</li> <li><b>Stage:</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Overall survival (OS)</b></li> <li><b>Event-free survival (EFS)</b></li> <li>RR</li> <li><b>NRM incidences of acute and chronic graft-versus-host diseases</b></li> </ul>	<p><b>Per Conditioning type:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (2-year OS)</b> MAC: 73% RIC: 62% HR 0.72 (95% CI 0.47-1.10, p=0.13)</li> <li><b>NRM (at 5 years)</b> MAC: 13% RIC: 12% HR 0.79 (95% CI 0.33-1.89, p = 0.60)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 56 months (IQR 26-73 months)</li> <li><b>Follow-up:</b></li> <li>ITT: No</li> <li><b>Randomisation:</b> No</li> <li><b>Blinding:</b> No</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> only patients with available data were</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Only first allo-SCTs were included</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tandem and cord blood transplants</li> <li>recipients of syngeneic transplants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Male: 60%, female: 40%</li> <li>Recurrence status: R&amp;R</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Male: 54%, female: 46%</li> <li>Recurrence status: R&amp;R</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>EFS (at 2 years)</b> MAC: 48% RIC: 36% HR 0.70 (95% CI 0.48-1.04, p = 0.07)</li> <li><b>AE: not reported</b></li> <li><b>QoL: not reported</b></li> <li><b>Other:</b></li> <li>Relapse rate (at 5 years) MAC: 50% RIC: 60% HR 0.72 (95% CI 0.47-1.09, p = 0.127)</li> </ul>	<p>considered; RIC group was significantly older, the evolution of the underlying disease before transplant was also longer and a higher percentage of them had eventually failed a prior ASCT</p>

**Abbreviations:**

DLI: donor lymphocyte infusion;

HAPLO: HLA-haploidentical related donor;

MRD: matched-related donors;

MUD: matched-unrelated donors;

CB/UCB: umbilical cord blood donors

MMUD: mismatched unrelated donor

MAC: myeloablative conditioning

NMAC/NMA: nonmyeloablative conditioning;

RIC: reduced intensity conditioning;

TRM: transplant-related mortality;

Tabelle 50: Evidenzbasierte Empfehlung 9.30.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Gauthier, Castagna et al. 2017) 9.30 (RIC vs. NMA)  9.31 (HAPLO vs. MMUD vs. CB)	<b>n = 98</b>  <b>Recruitment:</b> 2009-2014  <b>Inclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>HL patients who underwent a RIC or NMA allo-SCT from an alternative HLA-mismatched donor</li> </ul> <b>Exclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<b>MMUD, n=37</b>  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: &lt;25 years: 48%, ≥ 25 years: 52%</li> <li>Stage: R/R</li> <li>Male: 59% female: 41%</li> <li>Recurrence status: R/R</li> </ul> <b>CB, n=27</b>  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: &lt;25 years: 54%, ≥ 25 years: 46%</li> <li>Stage: R/R</li> <li>Male: 68% female: 32%</li> <li>Recurrence status: R/R</li> </ul>	<b>HAPLO, n=34</b>  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: &lt;25 years: 56%, ≥ 25 years: 44%</li> <li>Stage: R/R</li> <li>Male: 53% female: 47%</li> <li>Recurrence status: R/R</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OS (3-year OS)</li> <li>Progression (cumulative incidence of relapse)</li> <li>Non-relapse mortality (NRM)</li> <li>Event-free survival (EFS)</li> <li>Graft-versus-host disease</li> </ul>	<b>Per Donor type:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS (3-year OS) HAPLO: 75% MMUD: 73% CB: 80% p=0.57</li> <li>Progression (cumulative incidence of relapse) HAPLO: 25% MMUD: 25% CB: 36% P=0.52</li> <li>non-relapse mortality HAPLO: 9% MMUD: 18% CB: 11% P= 0.45</li> <li>Event-free survival HAPLO: 66% MMUD: 56% CB: 53% P=0.59</li> <li>GvHD-free relapse-free survival HAPLO: 52% MMUD: 22% CB: 31% P=0.02 Multivariable analysis:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Study Duration: not reported</li> <li>Follow-up: Median follow-up: 31 months (range: 3–79).</li> <li>ITT: No</li> <li>Randomisation: No</li> <li>Blinding: No</li> <li>Funding: not reported</li> <li>Other limitations: retrospective observational study</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<p>HAPLO: 1                      MMUD: 2.02 (95% CI 1.06-3.84)                      CB: 2.43 (95% CI 1.24-4.75)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>QoL: not reported</b></li> </ul> <p><b>Per Conditioning type:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS (3-year OS)</b>                      NMA: 75%                      RIC: 76%                      P=0.93</li> <li>• <b>Progression (cumulative incidence of relapse)</b>                      NMA: 24%                      RIC: 32%                      P=0.58</li> <li>• <b>non-relapse mortality</b>                      NMA: 6%                      RIC: 15%                      P=0.17</li> <li>• <b>Event-free survival</b>                      NMA: 70%                      RIC: 52%                      P=0.11</li> <li>• <b>GvHD-free relapse-free survival</b>                      NMA: 50%                      RIC: 27%                      P=0.009</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Gauthier, Poire et al. 2018)  9.31 (HAPLO vs. MRD)	<b>n = 151</b>  RIC or NMA allo-HCT  <b>Recruitment:</b> 2011-2016 Database  <b>Inclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>patients with HL who underwent a RIC or NMA allo-HCT from a HAPLO (N=61) or MRD (N=90)</li> </ul> <b>Exclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	MRD, n = 90  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age at transplant:</b> median 32 years (range 12-67)</li> <li><b>Stage:</b> R/R</li> <li>Male: 54%</li> <li>female: 46%</li> </ul> <b>Recurrence status:</b> R/R	HAPLO, n = 61  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> at transplant: 29 (17-68)</li> <li><b>Stage:</b> R/R</li> <li>Male: 63%</li> <li>female: 37%</li> </ul> <b>Recurrence status:</b> R/R	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b></li> <li><b>CIR</b></li> <li><b>NRM</b></li> <li><b>GvHD-free relapse-free survival</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (3-year OS, 95% CI)</b> HAPLO: 81% (71-92) MRD: 82% (74-91) P=0.91</li> <li><b>CIR (2-year CIR, 95% CI)</b> HAPLO: 21% (12-35) MRD: 15% (9-25) P=0.49</li> <li><b>NRM (2-year NRM, 95% CI)</b> HAPLO: 9% (4-21) MRD: 12% (6 - 21) P=0.53</li> <li><b>GvHD-free relapse-free survival (2-year GRVD, 95% CI)</b> HAPLO: 58% (45-73) MRD: 42% (32-53) HR: MRD vs HAPLO 2.95 (1.72-5.10)</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Study Duration: not reported</li> <li>Follow-up: median follow-up 25 (range 3-70) months</li> <li>ITT: No</li> <li>Randomisation: No</li> <li>Blinding: Not reported</li> <li>Funding: not reported</li> <li>Other limitations: retrospective observational study, database</li> </ul>
(Gayoso, Balsalobre et al. 2016)  9.30 RIC 9.31 HAPLO	<b>n = 43</b>  HAPLO-RIC  <b>Recruitment:</b> 2009-2014  <b>Inclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>relapsed or refractory HL</li> </ul>	<b>n = 43</b>  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>median age:</b> 31 (range 17-53) years</li> <li><b>Stage:</b> NR</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Non-relapse mortality (NRM)</b></li> <li><b>Overall survival</b></li> <li><b>Event-free survival</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (2-year OS, 95% CI):</b> HAPLO-RIC: 58% (42-74%)</li> <li><b>EFS (2-year EFS, 95% CI)</b> HAPLO-RIC: 48% (32-64%)</li> <li><b>NRM (at 1 year, 95% CI)</b> HAPLO-RIC: 21% (12-38%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b></li> <li>ITT: No</li> <li><b>Randomisation:</b> Yes</li> <li><b>Blinding:</b> Not reported</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>who received a HAPLO-RIC transplant reported to the Haploidentical Transplantation Subcommittee of the Spanish Group for Hematopoietic Transplantation (GETH)</li> <li>&gt;16 years and &lt;60 years</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Male: 29, female: 14</li> <li><b>Recurrence status:</b> R&amp;R</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li><b>AE:</b> neutropenic fever (74.5%) grades 1-2 mucositis (51%) CMV reactivations (54%)</li> <li><b>QoL: not reported</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other limitations:</b> no comparison</li> </ul>
(Giaccone, Festuccia et al. 2017)  9.30 mainly RIC	<p><b>n = 69</b></p> <p><b>Mainly RIC</b></p> <p><b>Recruitment: 2000-2015</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Relapsed / refractory HL</li> <li>Treated with allo-HCT</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<p><b>n = 69</b></p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Median age at allo-HCT: 34 years (range 18-64)</li> <li>Stage: I/II: 46%, III/IV: 52%, not evaluable: 1%</li> <li>Male: female:</li> <li>Recurrence status: not reported</li> </ul>	No comparison	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b></li> <li><b>RFT</b></li> <li><b>nRM</b></li> <li><b>relapse incidence</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> Median OS from diagnosis: 10.9 years (range 1.18-18.6) OS at 5 years: 51.4%</li> <li><b>Relapse-free survival (at 5 years):</b> 38.9%</li> <li><b>non-relapse mortality (NRM, cumulative incidence at 5 years)</b> 17.7%</li> <li><b>relapse incidence</b> 1-year: 31.8% 2-year: 41.4% 5-year: 43.4%</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Study Duration: 5 years</li> <li>Follow-up: median follow-up in survivors of 7.2 years (range, 0.1-13.8+)</li> <li>ITT: No</li> <li>Randomisation: No</li> <li>Blinding: Not reported</li> <li>Funding: not reported</li> <li>Other limitations: no comparison</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Lacerda, Arrais Rodrigues et al. 2017)  9.30 RIC 9.31 HAPLO  Retrospective study	<b>n = 24</b>  <b>Recruitment:</b> 2011-2014  <b>Inclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Relapsed or refractory HL</li> <li>Who underwent a RIC-haplo-SCT with PT-Cy</li> </ul> <b>Exclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<b>n = 24</b>  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Median age:</b> 27 years (range, 16 to 43 years)</li> <li><b>Stage:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Male: 58%, Female: 42%</li> </ul> </li> <li><b>Recurrence status:</b> R&amp;R</li> </ul>	No comparison	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>nonrelapse mortality (cumulative incidence)</b></li> <li><b>progression-free survival (PFS)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (at 2 years):</b> 66%</li> <li><b>PFS (at 2 years):</b> 54%</li> <li><b>NRM</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>At 100 days: 13%</li> <li>At 2 years: 26%</li> </ul> </li> <li><b>AE: not reported</b></li> <li><b>QoL: not reported</b></li> <li><b>Other:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>acute (100-day) GVHD grades II to IV:</b> 17%</li> <li><b>chronic GVHD (at 2 years)</b> 24%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> median follow-up was 30 months (range, 7 to 50 months).</li> <li><b>ITT:</b> No</li> <li><b>Randomisation:</b> Yes</li> <li><b>Blinding:</b> Not reported</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective analysis of medical records, no comparison group</li> </ul>
(Mariotti, Devillier et al. 2018)  9.30 (MRD & MUD) vs. HAPLO  9.31 MMA vs. RIC vs. MAC	<b>n = 64</b>  <b>Recruitment:</b> 2009-2015  <b>Inclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Relapsed HL after HDCT and ASCT</li> <li>availability of a donor for allogeneic SCT</li> <li>treated with an allogeneic transplant at 2 institutions</li> </ul>	haploidentical  <b>n = 30</b>  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Median age:</b> 31 years (range 19-66)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> </ul>	HLA-identical  <b>n = 34</b>  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Median age:</b> 31 years (range 18-62)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Male:56% female:44%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>NRM</b></li> <li><b>OS</b></li> <li><b>PFS</b></li> <li><b>GVHD-free/relapse-free survival (GRFS)</b></li> </ul>	<b>Donor type</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (3-year OS, %, 95% CI)</b> HLAid: 52 (34-67) Haplo:56 (37-73) Multivariable HR 1.6 (95% CI 0.5-4.9)</li> <li><b>PFS (3-year PFS, %, 95% CI)</b> HLAid: 29 (15-45) Haplo:60 (41-74) Multivariable HR 0.4 (95% CI 0.05-4.3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> HLA-id: median follow-up 57.7 months (range 4-195), HAPLO: 38 months (range 11-66)</li> <li><b>ITT:</b> No</li> <li><b>Randomisation:</b> No</li> <li><b>Blinding:</b> Not reported</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not previous allogeneic SCT,</li> <li>active uncontrolled infection,</li> <li>central nervous system disease,</li> <li>Karnofsky performance status &lt;60%,</li> <li>and severe organ dysfunction, including left ventricular ejection fraction &lt;40%, diffusion capacity of the lung for carbon monoxide &lt;50%, and creatinine clearance &lt;50 mL/min.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Male:70% female:30%</li> <li><b>Recurrence status:</b> R/R</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recurrence status: R/R</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Relapse (3-year relapse, %, 95% CI)</b> HLAid: 62 (41-76) Haplo: 60 (4-28) Multivariable HR 0.17 (95% CI 0.03-0.82)</li> <li><b>NRM (1-year NRM, %, 95% CI)</b> HLAid: 9 (2-21) Haplo: 26 (12-43) Multivariable HR 4.8 (95% CI 0.8-27.6)</li> <li><b>GRFS (1-year GRFS, %, 95% CI)</b> HLAid: 17 (7-32) Haplo: 47 (28-63) Multivariable HR 0.6 (95% CI 0.2-1.4)</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> </ul> <p><b>Conditioning</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (3-year OS, %, 95% CI)</b> <b>NMA: 65.4 (46-78)</b> RIC: 45.4 (45.4 (24-65) MAC: 25 (1-66) Multivariable HR RIC/MAC vs. NMAC 2.4 (95% CI 0.9-6.3)</li> <li><b>PFS (3-year PFS, %, 95% CI)</b> <b>NMA: 59 (41-73)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other limitations:</b> retrospective study</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					RIC: 30 (14-48) MAC: 25 (1-66) Multivariable HR RIC/MAC vs. NMAC 1.5 (95% CI 0.1-14.2)	
					<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Relapse (3-year relapse, %, 95% CI)</b>                              NMA: 35 (19-51)                              RIC: 50 (28-69)                              MAC: 0 (0-0)                              Multivariable HR -                         </li> <li> <b>NRM (1-year NRM, %, 95% CI)</b>                              NMA: 6 (1-17)                              RIC: 24 (9-42)                              MAC: 75 (2-98)                              Multivariable HR -                         </li> <li> <b>GRFS (1-year GRFS, %, 95% CI)</b>                              NMA: 39 (14-54)                              RIC: 25 (11-42)                              MAC: 25 (1-66)                              Multivariable HR RIC/MAC vs.                              NMAC 0.9 (95% CI 0.3-2.11)                         </li> </ul>	

Tabelle 51: Evidenzbasierte Empfehlung 9.30.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Rashidi, Ebadi et al. 2016)	<u>Search</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medline and Embase from</li> </ul>	Allogenic stem cell transplantation	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Overall survival (OS)</b></li> </ul>	38 studies reporting on 1850 patients included in review	Overall quality of included studies: Low, Kohortenstudien	Phillips et al. Jones et al. Anderson



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
SR la	<p>inception until 1 June 2015.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>References cited in the included articles were manually searched to find any additional reports.</li> </ul> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>full-text articles published in English were considered</li> <li>reporting of at least one of the two primary endpoints</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>reviews or meta-analyses not reporting primary data</li> <li>abstracts</li> <li>conference proceedings</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Relapse-free survival (RFS)</b> (At 6 months, 1 year, 2 years and 3 years)</li> <li><b>cumulative incidence of relapse (CIR)</b></li> <li><b>non-relapse mortality (NRM).</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS (pooled estimate, 95% CI)</b> 6 months: 83% (75–91)% (I<sup>2</sup>=74.6%) 1 year: 68% (62–74)% (I<sup>2</sup>=76.7%) 2 years: 58% (52–64)% (I<sup>2</sup>=72.4%) 3 years: 50% (41–58)% (I<sup>2</sup>=86.2%)</li> <li><b>RFS (pooled estimate, 95% CI)</b> 6 months: 77% (59 – 91)% (I<sup>2</sup>=87.1%) 1 year: 50% (42 - 57)% (I<sup>2</sup>=78.1%) 2 years: 37% (31 - 43)% (I<sup>2</sup>=74.69%) 3 years: 31% (25 - 37)% (I<sup>2</sup>=78.8%)</li> <li><b>CIR (pooled estimate, 95% CI)</b> 6 months: 15% (6–27)% (I<sup>2</sup>=79.4%) 1 year: 34% (30–39)% (I<sup>2</sup>=75.5%) 2 years: 42% (35–49)% (I<sup>2</sup>=72.4%) 3 years: 46% (40–51)% (I<sup>2</sup>=71.5%)</li> <li><b>NRM</b> 6 months: 13 (6–22)% (I<sup>2</sup>=75.4%) 1 year: 19 (14–24)% (I<sup>2</sup>=53.4%) 2 years: 19 (14–25)% (I<sup>2</sup>=68.3%) 3 years: 19 (14–24)% (I<sup>2</sup>=69.1%)</li> <li><b>Safety/AE: not reported</b></li> <li><b>QoL: not reported</b></li> <li><b>Other relevant outcomes</b></li> <li>Accrual initiation in year 2000 or later was associated with higher 6-month (Po0.01) and 1-year (P&lt;0.01) OS, and lower 1-year NRM (P = 0.021).</li> </ul>	<p><b>Follow-Up:</b> 0.5, 1, 2 and 3 years for OS and RFS</p> <p><b>Randomisation:</b> no</p> <p><b>ITT:</b> No</p> <p><b>Blinding:</b> no</p> <p><b>Funding:</b> Washington University Institute of Clinical and Translational Sciences grant UL1 TR000448 from the National Center for Advancing Translational Sciences.</p> <p><b>Heterogeneity:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Random effects model</li> <li>• I<sup>2</sup> für Heterogenität: siehe Hauptergebnisse</li> </ul>	<p>Carella Nachbaur Cooney Anderlini et al. Hahn et al. Tey et al. Majhail et al. Thomson et al. Sureda et al. Sureda et al. Burroughs et al. Burroughs et al. Armand et al. Anderlini et al. Verhopen et al. Rodrigues et al. Robinson et al. Devetten et al. Claviez et al. Brunstein et al. Moskowitz et al. Sarina et al. Shafer et al. Johansson et al. Chen et al. Anderlini et al. Sureda et al. Paillard et al. Marcais et al. Sobol et al. Raiola et al.</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>commentaries,</li> <li>editorials</li> <li>no primary endpoints reported</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Previous auto-SCT was associated with higher 6-month (Po0.01), 1-year (Po0.01), 2-year (P = 0.01) and 3-year (Po 0.01) OS, higher 6-month (Po0.01) and 1-year (P = 0.002) RFS, and lower 6-month (P = 0.006), 1-year (Po0.001), 2-year (P = 0.002) and 3-year NRM (P = 0.007).</li> <li>Chemosensitive disease (CR/PR before allo-SCT) was associated with higher 1-year (P = 0.010), 2-year (P = 0.032) and 3-year (P = 0.022) RFS, and higher 1-year (Po0.01) and 2-year (P = 0.01) OS.</li> <li>Prior radiation therapy (P = 0.04) was significantly associated with higher 3-year OS.</li> </ul>		<p>Garcias et al. Chen et al. Chen_2 et al. Illidge et al. Kako et al. Ramirez et al. Satwani et al</p>

Evidenzbasierte Empfehlung 9.30.: [Genadieva-Stavrik 2016](#), [Martino 2016](#)

**Tabelle 52: Evidenzbasierte Empfehlung 9.31.**

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Messer, Steinzen et al. 2014)	randomized and non-randomized, prospective and retrospective comparative studies, registry analyses (comparing two	allo-SCT from UD transplants compared to RD allo-SCT  alternative donor sources: Haplo and UCB	<ul style="list-style-type: none"> <li>overall survival (OS)</li> <li>disease-free survival (DFS)</li> <li>relevant therapy-related</li> </ul>	<p>10 studies included in review</p> <p><b>Results (comparative studies):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b></li> <li><b>UD Transplants</b></li> <li>no significant differences</li> <li>Three-year survival: range 38%-62% (patients with an RD transplant), 45%-57% (patients with a UD transplant)</li> </ul>	<p>Overall quality of included studies: high risk of bias</p> <p><b>Follow-Up:</b> 3-106 months <b>Randomisation:</b> not all <b>ITT:</b> not reported <b>Blinding:</b> not reported <b>Funding:</b> not reported</p>	<p>Anderlini 2008 Armand 2008 Burroughs 2008 Peggs 2005 Tomblyn-Bachanova 2008 Devetten 2009 Johansson 2011 Rambaldi 2012</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>treatment options), non-comparative studies (minimum number of 10 patients allografted from a UD) searched in April 2010, July 2011, February 2012, January 2013 in MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database</p> <p><b><u>Inclusion criteria:</u></b></p>		<p>complications</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>health-related quality of life and/or other parameters of quality of life (e.g. fatigue),</li> <li>psychosocial aspects</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chen et al.: no statistically significant differences for donor types with regard to OS (hazard ratio [HR] = 0.72, 95% confidence interval [CI] [0.22; 2.29], p = 0.57, univariate analysis)</li> <li>Sureda et al.: type of donor did not have a significant impact on OS, hazard ratios were not reported</li> <li><u>Umbilical cord blood</u> transplants/haploidentical transplants</li> <li>Tomblyn/Bachanova et al.: median survival and 1-year OS showed a non-significant tendency for better results in the related donor group OS rates for 3 years and higher were not reported</li> <li>Burroughs et al.: Data for OS were not significantly different between haploidentical, UD and RD transplants</li> <li><b>PFS:</b></li> <li><u>UD transplants</u></li> <li>one study showed a statistically significant benefit of UD allo-SCT</li> <li>no significant differences were observed in the remaining studies</li> <li>PFS rates after 1 year: 27-66%, after 4 years: 23-36% for patients with RD transplants, PFS rates after 1 year: 41-60%, after 4 years: 19-30% for patients with UD transplants</li> <li>Two studies supported the tendency that the type of donor had no influence on PFS (Sureda et al.:</li> </ul>		<p>Brunstein 2009 Rodriguez 2009</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>adult patients with HL (at least 80%, or subgroup analyses for this patient group had to be available)</li> <li>compare allo-SCT from UD transplants with RD allo-SCT, alternative donor sources such as Haplo and UCB</li> <li>All languages</li> <li>full-text documents</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>			<p>hazard ratios not given; Chen et al.: HR = 0.49, 95% CI [0.19; 1.31], p = 0.15, univariate analysis)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Umbilical cord blood transplants/haploidentical transplants</li> <li>1-year PFS: comparable for UCB and RD transplants</li> <li>Median PFS: distinctly higher in RD patients (18 vs. 6 months)</li> <li>Burroughs et al.: significantly higher median PFS rates for patients with Haplo transplants compared to RD and UD transplants: HR = 0.30, 95% CI [0.1; 0.6], p = 0.01 (RD) and HR = 0.46, 95% CI [0.2; 0.9], p = 0.03 (UD)</li> <li><b>Safety/AEs:</b></li> <li><u>Graft-versus-host disease</u></li> <li><u>UD transplants</u></li> </ul> <p>Anderlini et al.: statistically significant impact of donor source on the risk of acute GVHD (grade II – IV) chronic GVHD: tended to be increased in UD transplant recipients, reported as statistically significant in one study only</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Umbilical cord blood</u> transplants/haploidentical transplants rates for acute GVHD (grade II – IV): not significantly different for UCB transplants when compared to RD chronic GVHD: similar results 2-year chronic GVHD: 35% in patients with Haplo transplants, not significantly different, 63% in UD transplant</li> </ul>		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				<p>recipients, 50% in matched RD transplants</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> <li>• <b>Other relevant outcomes</b></li> <li>• <b>Transplant related mortality (TRM)/non-relapse mortality</b></li> <li>• UD transplants: Data were reported for one study: 100-day and 2-year TRM: no statistically significant differences between patients with RD and UD transplants Burroughs et al.: NRM tended to be higher in the RD group than in the UD group Peggs et al.: statistically significantly lower NRM in the RD group (7% at 2 years)</li> <li>• <b>Umbilical cord blood transplants/haploidentical transplants</b> TRM for UCB transplants: not reported 100-day and 2-year NRM for Haplo and UD transplants: were comparable, Compared to matched RD transplants, significant differences were reported in favor of patients with Haplo transplants: HR = 0.14, 95% CI [0.0; 0.07], p = 0.02</li> </ul> <p><b>Results</b> (non-comparative studies):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b></li> <li>• <b>UD Transplants</b></li> </ul>		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				<p>1-year rate: range 41-83 3-year rate: range 28-59</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b></li> <li>• <u>UD Transplants</u> 1-year rate: range 30-46 4-year rate: 22</li> <li>• <b>Safety/AEs</b></li> <li>• <u>GVHD (cumulative incidence)</u></li> <li>• Acute GVHD: Devetten 2009: 60% (grade II – IV) at day 100 Johansson 2011: 30% (grade II – IV) Rodrigues 2009: 12% (grade II – IV) at day 100</li> <li>• Chronic GVHD at 2 years: Devetten 2009: 68% Johansson 2011: 45%</li> <li>• <b>QoL: not reported</b></li> <li>• <b>Other</b></li> <li>• <b>TRM</b></li> <li>• <u>UD Transplants</u> 100-day rate: range 13-15 2-year rate: range 22-33</li> </ul> <p><b>Descriptive statistics:</b> <b>patient characteristics</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Median Age: 48 years</li> <li>• country of origin</li> <li>• USA</li> <li>• Europe</li> <li>• World-wide</li> <li>• Sweden</li> <li>• Italy</li> </ul>		

Tabelle 53: Evidenzbasierte Empfehlung 9.31.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Bachanova, Burns et al. 2015) Retrospective, comparative study 3b	<p><b>n = 1593</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 18 years</li> <li>non-HL or HL who underwent transplant with an 8/8 allele HLA MUD, 1 Ag or allele MMUD and UCB transplanted in the US between 2000 and 2010</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with planned second transplants, ex-vivo manipulated grafts</li> <li>Patients with rare aggressive histologies (aggressive NK cell neoplasms, lymphoblastic lymphoma, Burkitt lymphoma and primary central nervous system lymphoma)</li> </ul>	<p>Arm A: n = 1176 (HL: n= 233, 20%) MUD</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 50 (range 18-75)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Recurrence status: not reported</li> <li><b>Male sex:</b> 749 (64%)</li> </ul>	<p>Arm B: n = 275 (HL: n= 74, 27%) MMUD</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 45 (range 18-71)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Recurrence status: not reported</li> <li>Male sex: 164 (60%)</li> </ul> <p>Arm C: n = 142 (HL: n= 39, 27%) UCB</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 45 (range 19-73)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Recurrence status: not reported</li> <li><b>Male sex:</b> 79 (56%)</li> </ul>	<p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS after HCT</li> </ul> <p><b>Secondary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS</li> <li>Relapse mortality</li> <li>Grade II-IV GVHD and chronic GVHD</li> </ul>	<p><b>OS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A: 43% (95% CI: 40-46)</li> <li>B: 37% (32-43)</li> <li>C: 41% (33-50)</li> </ul> <p><b>PFS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A: 33% (95% CI: 30-36)</li> <li>B: 30% (25-35)</li> <li>C: 31% (23-39)</li> </ul> <p><b>AE:</b> not reported</p> <p>Neutrophil and platelet engraftment</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neutrophil recovery at day 28: MUD: 94 (92-95) MMUD: 94 (90-96) UCB: 66 (57-73) p-value: &lt; 0.001</li> <li>Neutrophil recovery at day 100: MUD: 95 (94-96) MMUD: 95 (92-97) UCB: 87 (80-92) p-value: 0.023</li> <li>Platelet recovery 20x10<sup>9</sup> at day 100: MUD: 86 (84-88) MMUD: 85 (80-89) UCB: 68 (59-76) p-value: &lt; 0.001</li> <li>median time to platelet recovery: MUD: 16 (0-394), MMUD: 25 (1-49), UCB: 45 (0-334) days</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> Median: 55 months                             <ul style="list-style-type: none"> <li>A: 57 months (range: 6-129)</li> <li>B: 65 (12-125)</li> <li>C: 25 months (6-73)</li> </ul> </li> <li><b>ITT:</b> Not applicable</li> <li><b>Randomisation:</b> Not applicable</li> <li><b>Blinding:</b> Not applicable</li> <li><b>Funding:</b> Study related conflicts of interest not reported, Working group non- and for-profit supported</li> <li><b>Other limitations:</b> cohort of lymphoma patients undergoing allograft is heterogeneous and skewed with high proportion of patients who were chemorefractory (27%), had failed autologous HCT (50%) and radiation therapy (70%). Thus some patients were heavily pre-treated and these unrelated donor HCTs were delayed and</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• GVHD <ul style="list-style-type: none"> <li>• acute GVHD (II-IV) at 100 days: MUD: 37 (35-40) MMUD: 49 (43-55) UCB: 26 (19-34) p-value: &lt; 0.001</li> <li>• Acute GVHD (III and IV) at 100 days: MUD: 20 (18-22) MMUD: 24 (19-29) UCB: 17 (11-23) p-value: 0.17</li> <li>• Chronic GVHD at 3 years: MUD: 51 (48-54) MMUD: 48 (42-54) UCB: 22 (15-30) p-value: &lt; 0.001</li> </ul> </li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> <li>• Other:</li> <li>• Relapse <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 33% (95% CI: 30-36)</li> <li>• B: 25% (20-30)</li> <li>• C: 30% (22-38)</li> </ul> </li> <li>• Non-relapse mortality <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 35% (95% CI: 32-38)</li> <li>• B: 44% (39-50)</li> <li>• C: 37% (28-46)</li> </ul> </li> </ul>	used after other modalities failed to control their disease. Furthermore, the UCB HCT were more recent and follow-up was shorter.

Evidenzbasierte Empfehlung 9.31.: [Gauthier 2017](#), [Gauthier 2018](#), [Gayoso 2016](#), [Lacerda 2017](#), [Mariotti 2018](#), [Martino 2016](#)

### 12.3.6.10. Palliativmedizin (LA)

Verweis auf Palliativ-Leitlinie.



**12.3.6.11. Bewertung der Evidenz zum Kapitel Rezidivtherapie**

Literatur: (Bednaruk-Mlynski, Pienkowska et al. 2015), (Hutchings, Loft et al. 2006), (Mocikova, Obrtlíkova et al. 2010), (Voltin, Goergen et al. 2018)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.1. Rezidiv, PET	Diagnostic test accuracy single studies	Sensitivität <sup>1</sup>	-	-	-	+ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Spezifität <sup>1</sup>	-	-	-	+ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

1: "The lack of a satisfactory diagnostic gold standard limits the reliability of accuracy calculations"

2: wenige Patienten in den Einzelstudien eingeschlossen, Erstlinienpatienten

Literatur: (Jerusalem, Beguin et al. 2003), (Lee, Zuckerman et al. 2010), (Mocikova, Obrtlíkova et al. 2010), (Zinzani, Tani et al. 2007)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.2. Rezidiv, histologische Sicherung	Diagnostic test accuracy single studies	Sensitivität	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Spezifität	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

1: wenige Patienten in den Einzelstudien eingeschlossen, Biopsie ist der Goldstandard, der teilweise zu einem anderen Ergebnis kommt, als die PET

Literatur: (Jerusalem, Beguin et al. 2003), (Lee, Zuckerman et al. 2010), (Mocikova, Obrtlíkova et al. 2010), (Petrausch, Samaras et al. 2010), (Zinzani, Tani et al. 2007), (Zinzani, Stefoni et al. 2009)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.3. Rezidiv, PET/CT Verlaufsuntersuchungen	Diagnostic test accuracy single studies	Sensitivität	-	-	+ <sup>1</sup>	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		Spezifität	-	-	+ <sup>1</sup>	++ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ very low

1: idealerweise wird eine Biopsie durchgeführt, die Ergebnisse von anderen Untersuchungsmethoden wurden indirekt über Anzahl Rezidive verifiziert  
 2: wenige Patienten in den Einzelstudien eingeschlossen, Biopsie ist der Goldstandard, sehr wenige Patienten erhielten keine Biopsie

Literatur: (Adams and Kwee 2016), (Brockelmann, Muller et al. 2017)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.4. PET/CT vor Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation	Diagnostic test accuracy meta-analysis	Sensitivität	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Spezifität	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

1: Werte für Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Vorhersage eines Todesfalls unpräzise geschätzt, allerdings zeigt sich in der Analyse von Risikofaktoren von Brockelmann et al PET-Befund als relevanter prognostischer Einflußfaktor

Literatur (Brockelmann, Muller et al. 2017), (Devillier, Coso et al. 2012), (Moskowitz, Matasar et al. 2012),

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.5. PET/CT vor Hochdosistherapie mit autologer Transplantation	Retrospektive Studien, Bröckelmann prognostisch	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Progressionsfreies Überleben						⊕⊕⊕⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						
		Langzeitnebenwirkungen						⊕⊕⊕⊖ low
		Lebensqualität						

1: indirekte Evidenz für den Endpunkt Therapiewechsel

2: Werte für Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Vorhersage eines Todesfalls unpräzise geschätzt

Literatur: (Palmer, Goggins et al. 2011), (Sucak, Ozkurt et al. 2011)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.6. PET/CT nach Hochdosistherapie und autologer Transplantation	Diagnostic test accuracy studies	Sensitivität	-	++ <sup>1</sup>	-	+ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ very low

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.6. PET/CT nach Hochdosistherapie und autologer Transplantation		Spezifität	-	++ <sup>1</sup>	-	+ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ very low

1: sehr heterogene Studienergebnisse mit konträren Aussagen hinsichtlich der Vorhersagegüte eines positiven bzw. negativen PET-Befundes  
 2: Werte für Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Vorhersage eines Rezidivs bzw. Todesfalls unpräzise geschätzt

Literatur: (Rancea, Monsef et al. 2013)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.7. Patientenauswahl für eine Transplantation	Systematic review	Gesamtüberleben	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ <b>moderate</b>
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ <b>moderate</b>
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	+ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>
		Langzeitnebenwirkungen						Not reported
		Lebensqualität					Not reported	

1: insgesamt kleine Patientenzahl (157)  
 2: sehr wenig behandlungsbedingte Todesfälle

Literatur: (Schmitz, Pfistner et al. 2002)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.10. Salvage-Therapie	RCT, prognostic factor analysis and score	Gesamtüberleben	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen						Not reported
		Lebensqualität						Not reported

1 : Frage nicht als RCT beantwortet, Reinduktionstherapie in beiden Gruppen gleich

Literatur: (Josting, Rudolph et al. 2002)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.11.Salvage - Therapie	Prospektive Studie	Gesamtüberleben						Not reported
		Progressions freies Überleben	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Behandlungs bedingte Mortalität <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Lebensqualität					Not reported	

1: Ansprechrate statt PFS gemessen

2: insgesamt kleine Patientenzahl, keine Todesfälle aufgetreten

Literatur: (Santoro, Magagnoli et al. 2007) for IGEV, (Crump, Kuruvilla et al. 2014) for IGEV and GDP, (Moccia, Hitz et al. 2017) for GDP

Empfehlung 9.12. Salvage Therapie	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
IGEVE	Prospektive Studie	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Progressions freies Überleben	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		Behandlungs bedingte Mortalität <sup>2</sup>	-	-	+ <sup>3</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ <b>low</b>
		Lebensqualität						Not reported
GDP,	RCT <sup>3</sup> & retrospektive Studie	Gesamtüberleben	-	-	++ <sup>3</sup>			⊕⊕⊕⊖ <b>low</b>
		Progressions freies Überleben	- <sup>4</sup>	-	++ <sup>3</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ <b>very low</b>
		Behandlungs bedingte Mortalität <sup>2</sup>						Not reported
		Nebenwirkungen	- <sup>4</sup>	-	++ <sup>3</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ <b>very low</b>
		Lebensqualität	- <sup>4</sup>	-	++ <sup>3</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ <b>very low</b>

1: Ansprechrate statt PFS gemessen; 2: insgesamt kleine Patientenzahl, keine Todesfälle aufgetreten ;3: RCT für aggressive Lymphome, HL nicht eingeschlossen; retrospektive Studie: kleine HL-Patientenzahl (n=82); 4: Verzerrungsrisiko: unverblindete Studien

Literatur: (Josting, Muller et al. 2010)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.13.Hochdosischemotherapie nach Salvage-Therapie	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	+1	-	⊕⊕⊕⊕ <b>moderate</b>
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	+1	-	⊕⊕⊕⊕ <b>moderate</b>
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	+2	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>high</b>
		Lebensqualität						Not reported

1: insgesamt kleine Patientenzahl  
 2:sehr wenig behandlungsbedingte Todesfälle



Literatur: (Rancea, Monsef et al. 2013), (Josting, Muller et al. 2010)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.14. Transplantation nach Salvage-Therapie	Systematic review, RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	+ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen						Not reported
		Lebensqualität						Not reported

1: insgesamt kleine Patientenzahl  
2: sehr wenig behandlungsbedingte Todesfälle

Literatur: (Moskowitz, Matasar et al. 2012)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.15. Progress nach Salvage-Therapie	Prospektive Studie	Gesamtüberleben	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		Ereignisfreies Überleben	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
		Nebenwirkungen	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		Lebensqualität					Not reported	

1: insgesamt sehr kleine Patientenzahl

Literatur: (Walewski, Hellmann et al. 2018)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.16. Progress nach Salvage-Therapie	Prospektive Studie, single-arm	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Ereignisfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Lebensqualität					Not reported	

Literatur: (Chen, Zinzani et al. 2017), (Chen, Zinzani et al. 2019)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.17.Pembrolizumab	Prospektive Studie	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		Lebensqualität						Not reported

Literatur: (Linch, Winfield et al. 1993), (Schmitz, Pfistner et al. 2002)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.18. Progress nach Salvagetherapie – Alternative Empfehlung	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	+ <sup>1</sup>	+ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	+ <sup>1</sup>	+ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	+ <sup>1</sup>	+ <sup>3</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		Langzeitnebenwirkungen						Not reported
		Lebensqualität					Not reported	

1: Frage nach Konditionierung nicht randomisiert untersucht  
 2: insgesamt kleine Patientenzahl  
 3: sehr wenig behandlungsbedingte Todesfälle

Literatur (Morschhauser, Brice et al. 2008), (Devilleir, Coso et al. 2012), (Sibon, Morschhauser et al. 2016)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.19. Konsolidierung mit Doppeltransplantation bei Hochrisiko-Rezidiv	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.19. Konsolidierung mit Doppeltransplantation bei Hochrisiko-Rezidiv		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ <b>low</b>
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
		Langzeitnebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ <b>low</b>
		Lebensqualität						Not reported

Literatur: (Moskowitz, Nademanee et al. 2015), (Moskowitz, Walewski et al. 2018)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.20. & 9.21. Therapie eines Hochrisiko-Rezidivs	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ <b>low</b>
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>high</b>
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
		Nebenwirkungen	-	-	-	+ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ <b>moderate</b>
		Lebensqualität						Not reported

1: insgesamt wenig Patienten mit Event, keine Evidenz für einen Unterschied zwischen beiden Armen  
 2: wenig Ereignisse

Literatur: (Josting, Muller et al. 2010)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.22.Konsolidierung mit Bestrahlung	RCT	Gesamtüberleben	-	-	+ <sup>1</sup>	+ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	+ <sup>1</sup>	+ <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	+ <sup>1</sup>	+ <sup>3</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		Nebenwirkungen	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Lebensqualität						Not reported

1: Frage nicht randomisiert untersucht  
 2: insgesamt kleine Patientenzahl  
 3: sehr wenig behandlungsbedingte Todesfälle

Literatur: (Josting, Nogova et al. 2005)

(Josting, Nogova et al. 2005) Empfehlung 9.23. Alternativtherapie zur Transplantation	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Retrospektive Analyse	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
		Nebenwirkungen						Not reported
		Lebensqualität						Not reported

Literatur: (Josting, Nogova et al. 2005)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.24. Alternativtherapie zur Transplantation	Retrospektive Analyse	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
		Nebenwirkungen						Not reported
		Lebensqualität						Not reported



Literatur: (Ruffer, Ballova et al. 2005)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.24. Alternativtherapie zur Transplantation	Retrospektive Analyse	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
		Nebenwirkungen						Not reported
		Lebensqualität						Not reported

Literatur: (Santoro, Bredenfeld et al. 2000), (Josting, Nogova et al. 2005), (Younes, Gopal et al. 2012)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität	
9.25. Alternativtherapie zur Transplantation		(Josting, Nogova et al. 2005)	Gesamtüberleben	-	-	+	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
			Progressionsfreies Überleben						Not reported
			Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
			Nebenwirkungen	-	-	+	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Lebensqualität						Not reported	
(Santoro, Bredenfeld et al. 2000)	Retrospektive Analyse, Prospektive Analyse	Gesamtüberleben	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low	
			Progressionsfreies Überleben						Not reported
			Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Nebenwirkungen	-	-	+ <sup>1</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low	

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.25. Alternativtherapie zur Transplantation		Lebensqualität						Not reported
(Younes, Gopal et al. 2012)	Retrospektive Analyse, Prospektive Analyse	Gesamtüberleben	-	-	+ <sup>2</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	+ <sup>2</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
		Nebenwirkungen	-	-	+ <sup>2</sup>	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Lebensqualität						Not reported

1: sehr kleine Patientenzahl eingeschlossen

2: indirekte Evidenz für Younes 2012: es wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine autologe Transplantation erhalten hatten

Literatur: (Chen, Zinzani et al. 2019)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.26. Alternativtherapie zur Transplantation	Prospektive Studie <sup>1</sup>	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
		Nebenwirkungen	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Lebensqualität						Not reported

<sup>1</sup> single-arm Studien

Literatur: (Chen, Palmer et al. 2015), (Chen, Gopal et al. 2016), (Younes, Gopal et al. 2012)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität	
9.27. Rezidiv nach Transplantation	Phase 2, single arm Studie	Gesamtüberleben	-	-	-	-	+ <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊖ low	
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	+ <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊖ low	
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported	
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Lebensqualität						Not reported	

Literatur: (Armand, Engert et al. 2018), (Younes, Santoro et al. 2016), (Chen, Zinzani et al. 2019)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko		Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.28. Rezidiv nach Transplantation und Brentuximab vedotin	Prospektive Studien	Gesamtüberleben	-		-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-		-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität							Not reported
		Nebenwirkungen	-		-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Lebensqualität							Not reported

Literatur: (Martino, Festuccia et al. 2016), (Akpek, Ambinder et al. 2001), (Gajewski, Phillips et al. 1996), (Genadieva-Stavrik, Boumendil et al. 2016), (Milpied, Fielding et al. 1996)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.29. Allogene Transplantation	Prospektive/retrospektive Studien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
		Langzeitnebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Lebensqualität						Not reported

Literatur: (Gauthier, Castagna et al. 2017), (Gauthier, Poire et al. 2018), (Gayoso, Balsalobre et al. 2016), (Genadieva-Stavrik, Boumendil et al. 2016), (Giaccone, Festuccia et al. 2017), (Lacerda, Arrais Rodrigues et al. 2017), (Mariotti, Devillier et al. 2018), (Martino, Festuccia et al. 2016), (Rashidi, Ebadi et al. 2016)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.30. Allogene Transplantation	Prospektive/retrospektive Studien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
		Langzeitnebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Lebensqualität						Not reported

Literatur: (Bachanova, Burns et al. 2015), (Gauthier, Castagna et al. 2017), (Gauthier, Poire et al. 2018), (Gayoso, Balsalobre et al. 2016), (Lacerda, Arrais Rodrigues et al. 2017), (Mariotti, Devillier et al. 2018), (Martino, Festuccia et al. 2016), (Messer, Steinzen et al. 2014)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.31. Allogene Transplantation	Meta-analysis, prospektive/retrospektive Studien	Gesamtüberleben	-	-	-	- <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ very low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	- <sup>1</sup>	-	⊕⊖⊖⊖ very low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Not reported
		Langzeitnebenwirkungen						Not reported
		Lebensqualität						Not reported

1: sehr wenige Patienten untersucht

## 12.3.7. Verhalten vor, während und nach der Erkrankung und Fertilitätsprotektion (Kapitel 10)

### 12.3.7.1. Stellenwert von Sport (Vijayakumar and Myrianthopoulos)

Tabelle 54: Evidenzbasierte Empfehlung 10.2.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Knips, Bergenthal et al. 2019) SR	RCTs searched in <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library, 2018, Issue 7)</li> <li>• MEDLINE (1950 to January 30, 2018)</li> <li>• Conference proceedings of annual meetings (1990 to 2018) of the following societies: American Society of Hematology</li> </ul>	<b>Intervention:</b> aerobic physical exercise in addition to standard care  <b>Comparator:</b> standard care alone	Primary outcome <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Overall survival (OS) or mortality</b></li> </ul> Secondary outcomes <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>QoL</b></li> <li>• <b>Fatigue</b></li> <li>• <b>Physical performance (e.g. aerobic capacity, cardiovascular fitness)</b></li> <li>• <b>Anthropometric measurements (e.g. weight, body mass index)</b></li> <li>• <b>SAEs</b></li> </ul>	18 studies (38 publications) included in the review, n = 1892  <b>Results:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS:</b> 1 study RR 0.67 (P = 0.112) no difference</li> <li>• <b>Mortality:</b> 6 studies, n = 1172 RR 1.10 (0.79 - 1.52; P = 0.59) no difference</li> <li>• <b>QoL:</b> 8 studies, n = 1259 SMD 0.11 (-0.03 - 0.24) no difference</li> <li>• <b>SAEs:</b> 6 studies, n = 435 RR 1.39 (0.94 - 2.06; P = 0.10) no difference</li> <li>• <b>Other relevant outcomes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QoL subscale physical functioning: 8 studies, n = 1329, SMD 0.15 (-0.01 - 0.32, I<sup>2</sup> = 48%) no difference</li> <li>• QoL subscale depression: 6 studies, n = 445, SMD 0.19 (0.0 - 0.38, I<sup>2</sup> = 0%) small effect favouring exercise</li> </ul> </li> </ul>	Overall quality of included studies: unclear  <b>Follow-Up:</b> no (4), 12 weeks (1), 3 months (1), 100 days (1), 6 months (1), 36 weeks (1) <b>Randomisation:</b> yes (3) <b>ITT:</b> yes (6) <b>Blinding:</b> no <b>Funding:</b> Lance Armstrong Foundation (1), National Heart, Lung, and Blood Institute and the National Cancer Institute (1), SolarisCare foundation (1), The Center for Integrated Rehabilitation of Cancer Patients, The Novo Nordic Foundation, The University Hospitals' Centre for Health Research (UCSF), The Lundbeck Foundation, The Novo Nordic	Alibhai 2014 Baumann 2010 Bryant 2018 Chang 2008 Coleman 2003 Coleman 2012 Courneya 2009 Cunningham 1986 DeFor 2007 Furzer 2016 Jacobsen 2014 Jarden 2016 Kim 2006 Knols 2011 Mello 2003 Persoon 2017 Streckmann 2014 Wiskemann 2015



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>(ASH) (2011 to 2017); American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2011 to 2018); European Hematology Association (2011 to 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Databases of ongoing trials: meta-register of controlled trials (original SR); ISRCTN, EU clinical trials register, clinicaltrials.gov (up to July 01, 2018, update only)</li> <li>Handsearching of references: We checked references of all identified trials and relevant review articles for</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>QoL subscale anxiety: 6 studies, n = 445, SMD 0.03 (-0.30 - 0.36, I<sup>2</sup> = 63%) no difference</li> <li>Fatigue: 9 studies, n = 826, SMD 0.31 (0.13 - 0.48, I<sup>2</sup> = 31%) effect favouring exercise</li> <li>Physical performance: 13 studies, different outcome definitions did not allow for pooling data, results of each trial reported in SR</li> <li>Anthropometric measurements: body weight in 3 studies, n = 964, MD 0.44 kg (-1.94 - 2.82, P = 0.72, I<sup>2</sup> = 0%) no difference lean body mass in 3 studies, n = 290, MD 1.26 kg (-1.22 - 3.74, P = 0.69, I<sup>2</sup> = 0%) no difference</li> </ul> <p><b>Descriptive statistics:</b> Country of origin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>USA (6)</li> <li>Canada (2)</li> <li>Germany (3)</li> <li>Taiwan (1)</li> <li>Switzerland (1)</li> <li>Australia (1)</li> <li>Denmark (1)</li> </ul>	<p>Foundation for Clinical Nursing Research and the Danish Cancer Society (1), Zurich cancer league and the Federal Authorities of the Swiss Confederation, Federal Department of Defence, Civil Protection and Sport (1), AMGEN (1)</p> <p><b>Heterogeneity:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Random-effects model</li> <li>I<sup>2</sup> = 29% (mortality)</li> <li>I<sup>2</sup> = 26% (QoL)</li> <li>I<sup>2</sup> = 0% (SAEs)</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>further literature</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> years</li> <li>• confirmed diagnoses of haematological malignancies</li> <li>• studies that evaluated the response of the participant to aerobic exercise</li> <li>• studies with exercise interventions such as moderate cycling, walking, Nordic walking, running, swimming and other related forms of sport</li> <li>• studies that analysed further physical</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• the Netherlands (1)</li> <li>• Brazil (1)</li> <li>• South Korea (1)</li> </ul>		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>exercise programmes, such as moderate strength training in addition to the aerobic exercise programme</p> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 80% of participants with haematologica l malignancies</li> <li>• yoga, tai chi chuan, qigong and similar types of exercise</li> <li>• studies solely exploring the influence of strength training</li> <li>• studies assessing outcomes without any clinical impact</li> </ul>					

**12.3.7.2. Antiemese**

Derzeit keine Empfehlungen zugeordnet. Verweis auf Leitlinie Supportivtherapie.

**12.3.7.3. Stellenwert der GnRH-Analoga (Vijayakumar and Myrianthopoulos)**

Tabelle 55: Evidenzbasierte Empfehlung 10.10.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Chen, Xiao et al. 2019) SR  Update von (Chen, Li et al. 2011)	<p>RCTs searched in</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2018, Issue 11)</li> <li>• MEDLINE via Ovid (up to November 2018)</li> <li>• Embase via OVID (up to November 2018)</li> <li>• Chinese Biomedicine Database (up to November 2018)</li> <li>• Handsearching of references</li> </ul>	<p>1. GnRH agonists or antagonists or both vs. placebo or other interventions, before or in parallel to chemotherapy</p> <p>2. Combination of GnRH agonists and antagonists vs. GnRH agonists or antagonists alone, before or in parallel to chemotherapy</p> <p>3. GnRH agonists or antagonists or both plus other interventions vs. GnRH agonists or antagonists or both, or</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Menstruation recovery or maintenance</b></li> <li>• <b>Premature ovarian failure</b></li> <li>• <b>Pregnancy</b></li> <li>• <b>Ovulation</b></li> <li>• <b>Ovarian sonography</b></li> <li>• <b>Hormone levels</b></li> <li>• <b>Survival</b></li> <li>• <b>Safety/AEs</b></li> </ul>	<p>12 studies (13 publications) included in the review, n = 1369</p> <p><b>Results:</b></p> <p><b>1. GnRH agonist + CT vs. CT alone</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Menstruation recovery or maintenance:</b> for 5 studies with ≤ 12 months follow-up: 178/239 vs. 110/221, RR 1.60 (1.14 – 2.24, P = 0.006, I<sup>2</sup> = 79%)</li> <li>for 8 studies with &gt; 12 months follow-up: 326/447 vs. 276/422, RR 1.08 (0.95 – 1.22, P = 0.24, I<sup>2</sup> = 56%)</li> <li>• <b>Premature ovarian failure:</b> 4 studies, n = 780, 43/401 vs. 96/379, RR 0.44 (0.31 – 0.61, P &lt; 0.00001, I<sup>2</sup> = 0%)</li> <li>• <b>Pregnancy:</b> 7 studies, n = 703, 32/356 vs. 22/347, RR 1.59 (0.93 – 2.70, P = 0.09, I<sup>2</sup> = 0%)</li> <li>• <b>Survival:</b> 5-year disease-free survival in 1 study (Lambertini 2015): 80.5% (77.2 – 90.5) vs. 83.7% (76.1 – 89.1)</li> <li>4-year disease-free survival in 1 study (Moore 2015): 89% vs. 78% (P = 0.04)</li> </ul>	<p>Overall quality of included studies: very low</p> <p><b>Follow-up:</b> &gt; 12 months in 9/12 studies</p> <p><b>Randomisation:</b> unclear</p> <p><b>ITT:</b> not reported</p> <p><b>Blinding:</b> unclear</p> <p><b>Funding:</b> by the university (Elgindy 2013), research centres (Lambertini 2015a; Leonard 2017; Moore 2015; Munster 2012), a pharmaceutical company (Gerber 2011), not reported (Badawy 2009; Gilani 2007; Giuseppe 2007; Karimi-Zarchi 2014; Song 2013; Waxman 1987)</p> <p>Heterogeneity:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Random effects model</li> </ul>	<p>Badawy 2009 Elgindy 2013 Gerber 2011 Gilani 2007 Giuseppe 2007 Karimi-Zarchi 2014 Lambertini 2015a Leonard 2017 Moore 2015 Munster 2012 Song 2013 Waxman 1987</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>for related articles</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Premenopausal women (confirmed by age, menstrual history, ovarian sonography and/or hormone levels, such as FSH and estradiol)</li> <li>• malignant or non-malignant conditions</li> <li>• receiving GnRH analogues supplementation before or in parallel to chemotherapy</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Premenopausal women who had taken oral</li> </ul>	<p>other methods alone, before or in parallel to chemotherapy (other interventions being alternative treatments to preserve ovarian function, e.g. oral contraceptive pills)</p>		<p>4-year overall survival in 1 study (Moore 2015): 92% vs. 82% (P = 0.05)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Safety/AEs:</b> varying numbers of studies included</li> <li>• hot flush: 172/369 (46.6%) vs. 141/362 (39.0%), RR 1.49 (0.16 – 13.6, P = 0.73, I<sup>2</sup> = 99%)</li> <li>• vaginal dryness: 26/250 (10.4%) vs. 21/238 (8.8%), RR 1.18 (0.68 – 2.04, P = 0.55, I<sup>2</sup> = 0%)</li> <li>• urogenital symptoms: 95/119 (79.8%) vs. 95/124 (76.6%), RR 2.37 (0.01 – 448.16, P = 0.75, I<sup>2</sup> = 96%)</li> <li>• sweating: 31/250 (12.4%) vs. 18/238 (7.6%), RR 1.65 (0.93 – 2.80, P = 0.09, I<sup>2</sup> = 0%)</li> <li>• headache: 40/250 (16.0%) vs. 20/238 (8.4%), RR 2.54 (0.54 – 11.92, P = 0.24, I<sup>2</sup> = 75%)</li> <li>• mood swings: 107/266 (40.2%) vs. 111/251 (44.2%), RR 1.00 (0.98 – 1.02, P = 0.99, I<sup>2</sup> = 0%)</li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> </ul> <p><b>2. GnRH agonist-antagonist cotreatment + CT vs. CT alone</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Menstruation recovery or maintenance:</b> 1 study (Elgindy 2013), n = 50, 20/25 in both groups, RR 1.00 (0.76 – 1.32, P = 1.00) during 12 months follow-up; 13/25 vs. 14/25, RR 0.93 (0.56 –</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• See: Results</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	contraceptive pills or hormone replacement therapy after chemotherapy			<p>1.55, P = 0.78) during &gt; 12 months follow-up</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pregnancy:</b> 1 study (Elgindy 2013), n = 50, 1/25 vs. 0/25, RR 3.00 (0.13 – 70.30, P = 0.49)</li> <li>• <b>Survival:</b> not reported</li> <li>• <b>Safety/AEs:</b> not reported</li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> </ul> <p><b>3. GnRH agonists/antagonists/both + other interventions vs. GnRH agonists/antagonists/both/other methods alone, before/in parallel to CT</b> Not reported</p> <p>Descriptive statistics: country of origin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Egypt (2)</li> <li>• Iran (2)</li> <li>• Italy (2)</li> <li>• UK (2)</li> <li>• Germany (1)</li> <li>• China (1)</li> <li>• USA (1)</li> <li>• Australia, Switzerland, Peru and USA (1)</li> </ul>		

Tabelle 56: Evidenzbasierte Empfehlung 10.10.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Behringer, Thielen et al. 2012) RCT 1b	<p><b>n = 31</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Women diagnosed with HL</li> <li>• 18 - 40 years</li> <li>• at time of fertility assessment</li> <li>• being in remission for at least 12 months after therapy</li> <li>• "Core set" consisted of patients without contraception and sexual intercourse</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with stage IIB disease and bulky mediastinal mass and/or extranodal involvement</li> <li>• Patients with impaired heart, lung, liver, or kidney function; previous malignant disease, or HIV-positive status</li> <li>• were pregnant or lactating</li> </ul>	<p>Arm A: <b>n = 157</b></p> <p>4 cycles of ABVD</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> mean 32</li> <li>• <b>Stage</b> (Ann Arbor): I A: 3, I B: 3, II A: 105, II B: 26</li> <li>• Recurrence status: not reported</li> </ul>	<p>Arm B: <b>n = 174</b></p> <p>2 cycles of BEACOPP esc. followed by 2 cycles of ABVD</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> mean 32</li> <li>• <b>Stage</b> (Ann Arbor): I A: 1, I B: 2, II A: 101, II B: 22</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pregnancies after therapy</b></li> <li>• <b>Cycle</b></li> <li>• <b>Hormonal parameters (LH, FSH, AMH, estradiol)</b></li> <li>• <b>Menopausal symptoms</b></li> <li>• <b>Factors predicting pregnancy</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pregnancies</b> A: 15% B: 26% P=0.043, significant difference</li> <li>• <b>Regular cycle</b> A: 87% B: 83%</li> <li>• <b>Hormonal parameters</b> FSH Statistically significant higher FSH levels in arm A compared to arm B AMH Statistically significant higher AMH levels in older patients in arm B compared to arm A. No evidence for a difference in young patients. Menopausal symptoms (on Menopausal Rating Scale) No statistical significant difference in MRS score between arm A and B.</li> <li>• <b>Factors predicting pregnancy</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> Mean observation time:<ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 42 months</li> <li>• B: 43 months</li> </ul></li> <li>• <b>ITT:</b> not reported</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> not reported</li> <li>• <b>Funding:</b> Funding by Deutsche Krebshilfe, Bundesministerium für Bildung und Forschung and Kompetenznetz maligne Lymphome.</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					Motherhood before therapy OR: 0.82 P=0.76 • <b>Chemotherapy regimen</b> OR: 0.5 P=0.18 Pill consumption OR: 1.64 P=0.43 • GnRH concomitantly administered to chemotherapy OR: 12.87 P= 0.001 • Months since chemotherapy OR: 1.07 P= 0.0008	
(Blumenfeld, Zur et al. 2014)  Abstract only	<b>n = 380</b>  Women who were exposed to gonadotoxic chemotherapy and GnRH agonists.	<b>n = 250</b>  Monthly depot IM injection of GnRH analogue in parallel to, and until the end of chemotherapy.	<b>n = 130</b>  Women, with similar diagnoses and treatment.	<b>Premature ovarian failure (POF)</b>	• Spontaneously conceived: • GnRH+chemotherapy group: N= 56 spontaneously conceived 86 times, and were delivered of 70 healthy neonates • Control group: n= 18, 28 pregnancies [p<0.05] • age of the patients who spontaneously conceived: GnRH group: 16-34, control group: 16-28 years • GnRH group: n= 1, spontaneously conceived	• <b>Study Duration:</b> not reported • <b>Follow-up:</b> not reported • <b>ITT:</b> not reported • <b>Randomisation:</b> not reported • <b>Blinding:</b> not reported • <b>Funding:</b> not reported • <b>Other limitations:</b> not reported
		<b>Baseline characteristics:</b> • <b>Age:</b> range 14-40 ears	<b>Baseline characteristics:</b> • <b>Age:</b> range 14-40 years			



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stage:</b> not reported</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stage:</b> not reported</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>		three times and was delivered of three healthy neonates despite two stem cell transplantations [SCT], 11 years apart; n= 1 spontaneously conceived four times and was successfully delivered of four healthy neonates	
(Del Mastro, Boni et al. 2011) PROMISE-GIM6  Randomized trial (parallel, randomized, open-label, phase 3 superiority trial)  Included in (Chen, Li et al. 2011)	<p><b>n = 281</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Premenopausal women</li> <li>• Age: 18-45</li> <li>• Histologically proven stage I, II or III breast cancer</li> <li>• Be candidates for adjuvant or neoadjuvant chemotherapy</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous chemotherapy, radiotherapy, or for both cancer or nonneoplastic diseases</li> <li>• Evidence of distant metastases</li> <li>• Other malignancies in the previous 5 years, except basal or squamous cell carcinoma of the skin or adequately treated in situ carcinoma of the cervix</li> </ul>	<p><b>n = 148</b></p> <p>Chemotherapy combined with triptorelin Administered intramuscularly at a dose of 3.75 mg at least 1 week before start of chemotherapy, then every 4 weeks for the duration of chemotherapy)</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median: 39 (range: 24-45)</li> <li>• <b>Stage:</b> I - III</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p><b>n = 133</b></p> <p>Chemotherapy only</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median: 39 (range: 25-45)</li> <li>• <b>Stage:</b> I-III</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p><b>Incidence of chemotherapy induced early menopause</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Menstrual activity</b></li> <li>• <b>FSH levels</b></li> <li>• <b>E2 levels</b></li> </ul>	<p>• <b>Intervention group:</b> Rate of early menopause: 8.9%</p> <p>• <b>Control group:</b> • Rate of early menopause: 25.9%</p> <p>• Absolute difference: -17% (95% confidence interval, -26% to -7.9%; P&lt;.001)</p> <p>• Odds ratio (for treatment related early menopause): 0.28 (95% confidence interval, 0.14 to 0.59; P&lt;.001)</p> <p>• Intervention group: • Resumption of menses: observed in 88 pts (63.3%);</p> <p>• Control group: • Resumption of menses: observed in 60 pts (49.6%)</p> <p>• Absolute difference: 13.7% (95% CI, 1.0% to 26.5%; P=.03)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> October 2003 to January 2008</li> <li>• <b>Follow-up:</b> 12 months after last cycle of chemotherapy</li> <li>• <b>ITT:</b> yes (all randomized patients included; missing values imputed using multiple imputation method)</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> no (open-label)</li> <li>• <b>Funding:</b> sponsored by the Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy, and partly supported by a grant from the Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, Italy. The</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pregnancy or lactation</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>Intervention group:               <ul style="list-style-type: none"> <li>FSH evaluation: 104 of 139 pts (75%) underwent at least 1 FSH evaluation</li> <li>E2 evaluation: 98 pts (70%) underwent at least 1 E2 evaluation</li> </ul> </li> <li>Control group:               <ul style="list-style-type: none"> <li>FSH evaluation: 83 of 121 pts (68%) underwent at least 1 FSH evaluation</li> <li>E2 evaluation: 80 pts (66%) underwent at least 1 E2 evaluation</li> </ul> </li> <li>Triptorelin induced temporary ovarian suppression during chemotherapy in premenopausal patients with early stage breast cancer reduced the occurrence of chemotherapy induced early menopause</li> </ul>	<p>triptorelin used in the study was provided by Ipsen, Milan, Italy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other limitations:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Secondary analysis</li> <li>Post hoc subgroup analysis performed to evaluate the effect of the treatment in the presence and absence of tamoxifen</li> </ul> </li> </ul>
<p>(Demeestere, Brice et al. 2016)</p> <p>RCT</p> <p><a href="#">NCT01160315</a></p>	<p><b>n = 129</b> initially randomized</p> <p><b>n = 67</b> with available data for analysis</p> <p><b>HL and non-HL patients!</b></p> <p><b><u>Inclusion Criteria:</u></b></p>	<p><b>n = 32</b></p> <p><b><u>Baseline characteristics:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> mean 25 (range 18-38)</li> <li><b>Stage:</b> not reported: HL patients =</li> </ul>	<p><b>n = 35</b></p> <p><b><u>Baseline characteristics:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> mean 26 (range 18-38)</li> <li><b>Stage:</b> not reported: HL patients =</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Overall survival</b></li> <li><b>Disease-free survival</b></li> <li><b>Premature ovarian failure (POF)</b></li> <li><b>Ovarian reserve</b></li> <li><b>Pregnancy outcomes</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> 4 deaths in GnRHa group and 2 deaths in control group</li> <li><b>DFS:</b> 82% (intervention) and 87.5% (control)</li> <li><b>POF:</b> A total of 6 out of 31 patients (19.4%) in the GnRHa group and 8 out of 32 patients (25%) in the control group experienced POF (P = .763). An increased risk of</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> July 2002 – October 2015</li> <li><b>Follow-up:</b> median 5.33 years</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> yes</li> <li><b>Blinding:</b> no (open-label)</li> <li><b>Funding:</b> Celgene, Janssen</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Women between 18 and 45 years old with lymphoma.</li> <li>Menarche &gt;2 year</li> <li>Subject treated by chemotherapy-induced ovarian failure including alkylant agents (except less than 8 ABVD)</li> <li>Presence of both ovaries (ovarian biopsy or hemiovariectomy for cryopreservation before treatment is accepted).</li> <li>Ability to give written informed consent</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b> Main exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pelvic irradiation</li> <li>history of amenorrhea (&gt; 3 months)</li> <li>thromboembolic processes</li> <li>severe hypertension</li> <li>severe obesity</li> <li>hepatic or renal insufficiency</li> <li>contraindication of intramuscular injection</li> <li>prior chemotherapy treatment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>19, non-HL = 13</li> <li><b>Recurrence status:</b> unclear</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>23, non-HL = 12</li> <li><b>Recurrence status:</b> unclear</li> </ul>		<p>POF was also observed according to age (P = .047), but not according to the type of disease (P = .281), nor to the coadministration of GnRHa during chemotherapy (P = .651);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other:</b></li> <li><b>Ovarin reserve:</b> Mean AMH values decreased significantly after treatment (3.14 ± 0.80 ng/mL at inclusion v 1.26 ± 0.3 ng/mL after 2 to 4 years, P = .039) and remained at a similar level after 5 to 7 years (1.58 ± 0.38 ng/mL, P = .520; individual values: Fig 3). A higher rate of low AMH (AMH, 0.5 ng/mL) was observed in both groups after 2 to 4 years of follow up.</li> <li><b>Pregnancy:</b> 17 of 32 patients (53.1%) and 15 of 35 patients (42.8%) achieved pregnancy in the GnRHa and control groups, respectively (P = .467).</li> </ul>	<p>Pharmaceuticals, Gilead Sciences</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other limitations:</b> high drop out rate (50%) of which 25% were due to loss of follow-up or unavailability of data</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>presence of ovarian abnormalities (other than functional cysts)</li> <li>ovarian insufficiency defined as FSH <math>\geq</math> 15 IU/L at the time of diagnosis</li> <li>receipt of fewer than eight cycles of ABVD</li> </ul>					
(Donnez and Dolmans 2011) State of the art review	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adolescents and young women requiring chemotherapy with alkylating agents</li> <li>Cryobanking of ovarian tissue Age: &lt;35</li> </ul>	N/A		<ul style="list-style-type: none"> <li>Strategies for preserving fertility:</li> <li>Embryo cryopreservation</li> <li>Oocyte cryopreservation</li> <li>Ovarian tissue cryopreservation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Other:</li> <li>Embryo cryopreservation is effective for pts with mature oocytes.</li> <li>Oocyte cryopreservation for pts with or without partner. Mature oocyte banking is limited by low success rate</li> <li>Ovarian tissue cryopreservation for pts who need immediate CHT.</li> <li>Ovarian cortex banking should be offered before chemotherapy in all cases where emergency IVF is not possible</li> <li>15 live births obtained after autotransplantation of frozen-thawed ovarian tissue in human.</li> </ul>	N/A
(Donnez, Dolmans et al. 2013)	<p><u>n = 60</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hematologic diseases (35%)</li> </ul>	NA	<u>none</u>	Restoration of ovarian activity and pregnancy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Other:</li> <li>Cryopreservation of ovarian tissue is the only option for</li> </ul>	NA

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Fertility and Sterility Review	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignant pathology (other than hematologic diseases) (45%)</li> <li>• Benign pathology (Turner syndrome, family history of POF, endometriosis, recurrent ovarian cysts, etc.) (20%)</li> <li>• Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian tissue</li> <li>• Girls and young women</li> </ul>				<p>prepubertal girls and women who cannot delay the start of chemotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Restoration of ovarian activity observed in at least 52 cases among the 56 (93%)</li> <li>• Donnez's series (Belgium):</li> <li>• Restoration of ovarian activity observed in 10 out of 13 cases</li> <li>• Pellicers's series (Spain):</li> <li>• Restoration of ovarian activity observed in 17 out of 18 cases (four patients are still to follow up)</li> <li>• Andersen's series (Denmark):</li> <li>• Restoration of ovarian activity observed in all 25 cases</li> <li>• 11 out of 60 pts conceived (6 of them already delivered 12 healthy babies)</li> <li>• Worldwide 24 live births obtained after orthotopic reimplantation</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Karimi Zarchi, Forat-Yazdi et al. 2012)  Double blind randomized controlled trial (conference abstract only)	<b>n = 42</b> <b>Inclusion Criteria:</b> • Young women diagnosed with breast cancer  <b>Exclusion Criteria:</b> Not reported	<b>n = not reported</b>  GnRH agonists during chemotherapy with cyclophosphamide  <b>Baseline characteristics:</b> • <u>Age:</u> average: 36.5 (range: 30-45) • <u>Stage:</u> not reported • <u>Recurrence status:</u> not reported	<b>n = not reported</b>  not reported  <b>Baseline characteristics:</b> • <u>Age:</u> not reported • <u>Stage:</u> not reported • <u>Recurrence status:</u> not reported	• Ovarian function • Menstrual conditions (examined with vaginal sonography) • Hormonal parameters (LH, FSH)	• <b>OS:</b> not reported • <b>PFS:</b> not reported • <b>AE:</b> not reported • <b>QoL:</b> not reported • Other: • Intervention group: • After 3 months: 84% maintained ovarian function • After 6 months: 90.5% maintained ovarian function • Control group: • After 3 months: 14.3% maintained ovarian function • After 6 months: 33.3% maintained ovarian function (menopause symptoms: flashes, night sweats, fatigue, vaginal dryness) • GnRH analogue can significantly preserve ovarian function (p<0.001)	• <b>Study Duration:</b> 6 months? • <b>Follow-up:</b> not reported • <b>ITT:</b> not reported • <b>Randomisation:</b> yes • <b>Blinding:</b> double blind • <b>Funding:</b> • <b>Other limitations:</b> N/A
(Sverrisdottir, Nystedt et al. 2009)  Four randomized multi-center trials (ZIPP study)	<b>n = 260</b>	<b>Goserelin</b> <b>n = 63</b>  <b>Goserelin + Tam</b> <b>N = 74</b>  <b>Tamoxifen</b> <b>N = 60</b>  <b>Baseline characteristics:</b>	<b>n = 63</b>     <b>Baseline characteristics:</b>	<b>Premature ovarian failure (POF) / amenorrhea</b>	• <b>Amenorrhea in MF chemotherapy treated patients:</b> • At 3 months, 50% (13/26) of the women in the control group reported amenorrhea. For women receiving tamoxifen (T), the figure was 73% (19/26). Women treated with goserelin (G) or goserelin plus tamoxifen (GT), reported amenorrhea in	<b>Study Duration:</b> August 1987 and March 1999 • <b>Follow-up:</b> not reported • <b>ITT:</b> not reported • <b>Randomisation:</b> yes • <b>Blinding:</b> no • <b>Funding:</b> Free drug was supplied by ICI (now AstraZeneca) for the CRUK BCTG and GIVIO trials. Payment towards the cost of IHC estimation of ERs in UK

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> mean 45 (range 29-54)</li> <li>• <b>Stage:</b> I - II</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> women at high risk of recurrence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> mean 46 (range 36-55)</li> <li>• <b>Stage:</b> I - II</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> women at high risk of recurrence</li> </ul>		<p>93-94% (26/28 and 34/36 respectively) of cases.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• At 24 months, i.e. after 2 years of endocrine treatment, 85% (17/20) of the controls, 95% (19/20) of the T group, 97% (29/30) of the GT and 92% (22/24) of the G group were amenorrheic.</li> <li>• At 36 months, i.e. 1 year after stopped endocrine treatment, the proportion of amenorrheic women in the control group was 90% (18/20), 87% (20/23) for the T group, 93% (27/29) for the GT group but had decreased to 64% (14/22) for the G group.</li> <li>• <b>Amenorrhea in nontreated patients:</b></li> <li>• At 3 months, 9% (3/34) of the controls, 21% (6/29) of the T group, 86% (31/36) of the GT group and 97% (32/33) of the G group were amenorrheic.</li> <li>• At 2 years after randomization, 13% (4/31) of the controls, 21% (5/24) of the T-group, 69% (22/32) of the GT-group and 82% (23/28) of the G-group reported amenorrhea.</li> <li>• Six months after completed endocrine treatment, 17%</li> </ul>	<p>patients was also given. In the UK the trial was supported by a grant from the CRUK (formally Cancer Research Campaign). In Italy the coordination of the trial was supported by an educational grant from AstraZeneca. The Stockholm trial received funding from the King Gustaf V Jubilee Fund and an unrestricted research grant from AstraZeneca.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Other limitations:</b> none</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Wilson, Gossiel et al. 2016) Secondary endpoint-analysis of OPTION trial (RCT)	<b>n = 227</b>  <b>Inclusion Criteria:</b> • Not reported  <b>Exclusion Criteria:</b> • No follow up time point sample	<b>n = 54</b> CT alone  <b>Baseline characteristics:</b> • <b>Age:</b> median: 41.5 (range: 30-51) • <b>Stage:</b> not reported • <b>Recurrence status:</b> not reported	<b>n = 54</b> CT + Goserelin  <b>Baseline characteristics:</b> • <b>Age:</b> median: 41.0 (range: 26-49) • <b>Stage:</b> not reported • <b>Recurrence status:</b> not reported	Not reported	(5/29) of the controls, 12% (3/24) of the T group, 28% (8/29) of the GT group and 37% (10/27) of the G group were amenorrhoeic. • At 36 months, i.e. 1 year after completed endocrine treatment, 20% (6/30 and 5/25 respectively) of the controls and T group, 32% (10/31) of the GT group and 41% (12/29) of the G group were amenorrhoeic.  • Other: • Baseline BALP and NTX: • Similar between CT and CT+G groups • Median [IQR] BALP (µg/l): 6.1 [4.9–7.9] and 6.3 [4.7–7.5] • Median [IQR] NTX (nmol/mmol creatinine): 33.9 [23.3–43.2] and 34.9 [28.8–47.2]  • Adjuvant tamoxifen use: • Similar between both groups (CT: n=20, CT+G: n=22)  • Acute/on treatment median [IQR] NTX: • significantly increased at 6 months (6/12) in patients treated with CT+G (6/12=57.8 [39.4–72.9])	• <b>Study Duration:</b> not reported • <b>Follow-up:</b> not reported • <b>ITT:</b> not reported • <b>Randomisation:</b> yes • <b>Blinding:</b> not reported • <b>Funding:</b> Anglo Celtic Cooperative Oncology Group, Cancer Research UK, Experimental Cancer Medicine Centre, the National Institute of Health Research UK • <b>Other limitations:</b> secondary endpoint analysis



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<p>p=0.0030); CT (37.07 [27.5–59.1]), significantly higher NTX level at 6 months in the CT+G group (p=0.0032)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute/on treatment median [IQR] BALP:</li> <li>• Significantly increased at 6/12 compared to baseline in patients treated with CT+G (baseline=6.3 [4.7–7.5], 6/12=8.2 [6.3–10.4] p=0.0174)</li> <li>• patients &gt;40 yrs.:</li> <li>• significant increase in median [IQR] NTX in the CT+G group at 6/12 compared to baseline (baseline:37.6 [30.4–50.7], 6/12:59.1 [41.0–81.9], p=0.0128)</li> <li>• significant difference in NTX at 6/12 (CT+G; 59.1[41.0–81.9], CT;37.7 [28.0–61.6] (p=0.0451))</li> <li>• significant increase in median [IQR] BALP at 12/12 in CT+G (baseline: 5.7 [4.6–7.5], 12/12: 7.7 [6.3–10.5] p=0.0472)</li> <li>• CTgroup: persistently significantly elevated BALP compared to baseline at 12/12 (p=0.0039) and 36/12</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<p>(<math>p=0.013</math>), significantly higher BALP at 36/12 in the CT group compared to CT+G (<math>p=0.017</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Changes in bone markers over time:</li> <li>• patients for whom the primary endpoint data of POI at 12 months was known</li> <li>• median BALP levels were higher in amenorrhoeic women compared to menstruating women at 6/12 and 12/12, median NTX was higher at 12/12 and 18/12 in amenorrhoeic women</li> <li>• in women who were amenorrhoeic median [IQR] BALP was significantly higher than baseline at 6/12 (baseline: 5.6 [4.7–7.6], 6/12: 7.8 [6.0–9.4] <math>p=0.0063</math>), 12 months (9.4 [7.6–11.5] <math>p=0.0001</math>) and 18 months (7.6 [6.3–9.7] <math>p=0.03</math>)</li> </ul>	

## 12.3.7.4. Ist eine bestimmte Ernährung zu empfehlen (z.B. Vitaminzusätze)? (LA)

## 12.3.7.5. Wie ist der Stellenwert alternativer Heilmethoden zu beurteilen? (EK)

## 12.3.7.6. Supportivtherapie? (Vijayakumar and Myriantopoulos) (LA)

- Antibiose / Infektionsprophylaxe
- Wachstumsfaktoren
- Antiemese
- Blutprodukte
- Schmerztherapie
- Polyneuropathie
- Mukositis

Tabelle 57: Evidenzbasierte Empfehlung 10.3.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Gafer-Gvili, Fraser et al. 2012) SR 1a	RCTs and quasi-RCTs searched from 1966 to 2005, update: November 2005 to March 2011 in <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochrane Cancer Network Register of Trials</li> <li>• Cochrane Central Register of Controlled</li> </ul>	Arm A: (different types of) antibiotic prophylaxis Arm B: placebo/ no intervention	<b>Primary outcomes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• All-cause mortality</li> </ul> <b>Secondary outcomes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicators of infection</li> <li>• Adverse events</li> </ul>	109 studies included in review  <b>Results:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS: not reported</li> <li>• PFS: not reported</li> <li>• Safety/AEs</li> <li>• Infection related death (5777 participants; 43 trials) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Favoring A: RR 0.61 (95% CI: 0.48-0.77)</li> </ul> </li> <li>• Febrile pts. and episodes (6658 participants; 54 studies) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Favoring A: RR 0.80 (95% CI: 0.74-0.87)</li> </ul> </li> <li>• Bacteremia (6390 participants; 53 trials):</li> </ul>	Overall quality of included studies: not reported  <b>Follow-Up:</b> "All-cause mortality (at 30 day follow-up or at the end of the follow-up in each study)" <b>Randomisation:</b> yes <b>ITT:</b> yes <b>Blinding:</b> yes <b>Funding:</b> Internal source of support: Rabin Medical Center, Israel	109 trials (involving 13,579 patients) that were conducted between the years 1973 to 2010 were included.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library Issue 2, 2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE</li> <li>• EMBASE</li> <li>• the following conference proceedings (2005 to 2010):</li> <li>• Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)</li> <li>• Annual Meetings of the Infectious Diseases Society of America (IDSA)</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Favoring A: RR 0.5 (95% CI: 0.43-0.60)</li> <li>• "Prophylaxis also significantly reduced the occurrence of fever (54 trials, 6658 participants; RR 0.80, 95% CI: 0.74-0.87), clinically documented infection (48 trials, 5758 participants; RR 0.65, 95% CI: 0.56-0.76), microbiologically documented infection (53 trials, 6383 participants; RR 0.51, 95% CI: 0.42-0.62) and other indicators of infection"</li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> <li>• Other relevant outcomes</li> <li>• All-cause mortality (5635 participants; 46 trials):</li> <li>• Favoring A: RR 0.66 (95% CI: 0.55-0.79)</li> </ul> <p>Descriptive statistics: patient characteristics</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults only: 76 studies</li> <li>• Children &lt;=16 years: 10 studies</li> <li>• Both: 26 studies</li> <li>• "Most pts had hematological malignancies, mostly ALL, AML or acute lymphoblastic leukemia but also lymphoma, CML in blast crisis and multiple myeloma."</li> </ul>	<p>External source of support: European Commission</p> <p>Heterogeneity: -Random and fixed effects model - I<sup>2</sup> = 7% (All-cause mortality, quinolone vs. placebo/no intervention), I<sub>2</sub> = 31% (All-cause mortality, TMP-SMZ vs. placebo/ no intervention), I<sup>2</sup> = 0.0% (All-cause mortality, other systemic vs. placebo/ no intervention), I<sup>2</sup> = 39% (All-cause mortality, nonabsorbable vs. placebo/ no intervention), I<sup>2</sup> = 24% (All-cause mortality, ciprofloxacin vs. TMP-SMZ), I<sub>2</sub> = 30% (All-cause mortality, ofloxacin vs. TMP-SMZ), I<sub>2</sub> = 0.0% (All-cause mortality, norfloxacin vs. TMP-SMZ), I<sub>2</sub> = 0.0% (All-cause mortality, nalidixic acid vs. TMP-SMZ)</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)</li> <li>• the American Society of Hematology (ASH)</li> <li>• the European Society of Hematology (EHA)</li> <li>• the European Society for Bone Marrow and Transplantation (EBMT)</li> </ul> <p><b><u>Inclusion criteria:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pts. with cancer and neutropenia</li> </ul>					

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>chemotherapy or following bone marrow transplantation</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>					

Tabelle 58: Evidenzbasierte Empfehlung 10.4.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Aapro, Bohlius et al. 2011) 2010 Update of EORTC guidelines	Several trials of different design searched from MEDLINE, PreMEDLINE, EMBASE and The Cochrane Library. The search used to support the 2006 guidelines (31st December 1994 to 16th September 2005). The search was extended to cover the period	Different between trials.	Different between trials	<ul style="list-style-type: none"> <li>Other relevant outcomes</li> <li>Patient-related adverse risk factors and neutrophil count should be evaluated in the overall assessment of FN risk before administering each cycle of chemotherapy</li> <li>Prophylactic G-CSF recommended for patients receiving a chemotherapy regimen with high risk of FN</li> <li>Prophylactic G-CSF support is recommended for dose-dense/intense chemotherapy strategies connected with survival benefits or if reductions in dose intensity/density are associated with poor prognosis,</li> <li>G-CSF have clinical efficacy and are recommended to prevent FN and FN-</li> </ul>	<p><b>Follow-Up:</b> Different between trials</p> <p><b>Randomisation:</b> Different between trials</p> <p><b>ITT:</b> Different between trials</p> <p><b>Blinding:</b> Different between trials</p> <p><b>Funding:</b> Funding was by means of an unrestricted grant from Amgen, Comments on early drafts of the manuscript were received from Nicole Kuderer and on the final draft of the manuscript from Amgen GmbH, Chugai Sanofi</p>	In total, 58 pieces of evidence were included, of which 51 were identified by the

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>to 21st July 2009.</p> <p>Studies involving children &lt;18 years of age or patients with leukaemia were excluded, as were cost analyses.</p>			<p>related complications where indicated</p>	<p>Aventis, Ratiopharm GmbH, Sandoz International GmbH, Teva Generics GmbH and Hoffmann LaRoche</p>	<p>electronic database or meta-analysis review (ms = 48) or congress searches (abstracts = 3). In addition, six manuscripts and four abstracts</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Bohlius, Herbst et al. 2008) SR	RCTs searched from January 1980	Arm A: G-CSF orGM-CSF prophylaxis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• FFTF</li> <li>• QoL</li> </ul>	13 studies included in review  <u>Results:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (11 trials, n=2221):</li> </ul>	Overall quality of included studies: not reported	<p>were highl ighte d by mem bers of the work ing part y as bein g of relev ance .</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase I to III trials</li> <li>• Prospective observational studies</li> <li>• Retrospective observational study or Audit data</li> <li>• SRs and MAs</li> </ul> <p>Cunningham Pettengell 1992 Bastion 1993</p>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
1a	<p>to April 21 2008 in</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)</li> <li>• MEDLINE</li> <li>• EMBASE</li> <li>• CancerLit</li> <li>• Medikat</li> <li>• Russmed Articles</li> <li>• SOMED</li> <li>• Toxline</li> <li>• BIOSIS Previews</li> <li>• LILACS</li> <li>• internet databases of grey literature (SIGLE)</li> </ul> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pts ≥16 years</li> <li>• NHL or HL confirmed by biopsy</li> <li>• randomised controlled</li> </ul>	<p>Arm B: placebo/no prophylaxis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risk and duration of neutropenia/febrile neutropenia</b></li> <li>• <b>Infection</b></li> <li>• <b>Mortality during chemotherapy</b></li> <li>• <b>Received dose intensity of chemotherapy</b></li> <li>• <b>Tumour response</b></li> <li>• <b>Adverse effects</b></li> <li>• <b>Risk and duration of parenteral antibiotic treatment</b></li> <li>• <b>Hospitalisation</b></li> <li>• <b>Risk and duration of thrombocytopenia and anaemia</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No improvement by prophylaxis (HR 0.97; 95% CI 0.87 to 1.09)</li> <li>• <b>PFS:</b> not reported</li> <li>• <b>Safety/AEs</b></li> <li>• Relative risk (RR) for severe neutropenia (8 trials, n=1013): Reduced by prophylaxis (RR 0.67; 95% CI 0.60 to 0.73)</li> <li>• RR for febrile neutropenia (4 trials, n=360): Reduced by prophylaxis (RR 0.74; 95% CI 0.62 to 0.89)</li> <li>• RR for infection (9 trials, n=1292): Reduced by prophylaxis (RR 0.74; 95% CI 0.64 to 0.85)</li> <li>• No of pts requiring intravenous antibiotics (4 trials, n=395): No evidence for improvement by prophylaxis (RR 0.82; 95% CI 0.57 to 1.18)</li> <li>• Infection related mortality (10 trials, n=1170): no evidence for improvement by prophylaxis (RR 0.93; 95% CI 0.51 to 1.71)</li> <li>• <b>QoL</b> (1 trial, n=132):</li> <li>• no differences between treatment groups</li> <li>• Other relevant outcomes</li> <li>• FFTF (5 trials, n=718) :</li> </ul>	<p><b>Follow-Up:</b> not applicable</p> <p><b>Randomisation:</b> yes</p> <p><b>ITT:</b> yes</p> <p><b>Blinding:</b> not applicable</p> <p><b>Funding:</b> Internal sources: Department I of Internal Medicine, University of Cologne, Germany; Köln Fortune, Germany</p> <p>External sources: BMBF, Germany; Cochrane Incentive Scheme, UK</p> <p>Heterogeneity: -Random and fixed effects model -I<sup>2</sup> tests</p> <p>Withdrawal: - 113 of 531 (G-/GM-CSF group), 122 of 518 (control group)</p> <p>Publication bias: - imbalance of positive and negative results, indicating that studies with negative findings might be under-represented</p>	<p>Gerhartz 1993</p> <p>Avilés 1994</p> <p>Fridrik 1997</p> <p>Gisselbrecht 1997</p> <p>Zinzani 1997</p> <p>Dunlop 1998</p> <p>Aglietta 2000</p> <p>Doorduyn 2003</p> <p>Ösby 2003</p> <p>Burton 2006</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>trials comparing G-CSF or GM-CSF prophylaxis with placebo/no prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studies on long lasting G-CSF preparations such as filgrastim</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• acute and chronic leukaemias, including chronic lymphatic leukaemia, multiple myeloma and human immunodeficiency virus (HIV) associated lymphoma</li> <li>• Crossover studies, quasi-randomised, non-</li> </ul>			<p>No improvement by prophylaxis (HR 1.11; 95% CI 0.91 to 1.35).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumour response (11 trials, n=2368): no evidence for improvement by prophylaxis (RR 1.03; 95% CI 0.95 to 1.10)</li> </ul> <p><b>Relevant subgroup analysis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Safety/AEs:</b> Neutropenia: A stronger treatment effect was observed in trials with antibiotic prophylaxis (RR 0.43; 95% CI 0.31 to 0.60, 2 trials with N = 229) compared to trials without antibiotic prophylaxis (RR 0.72; 95% CI 0.65 to 0.79, 5 trials with N = 784)</li> <li>• <b>Bone pain:</b> Significantly (P = 0.026) smaller risk of bone pain for patients treated with GM-CSF (RR 1.37; 95% CI 0.54 to 3.47, 2 studies of N = 232), compared to patients receiving G-CSF (RR 5.33; 95% CI 2.66 to 10.68, 6 studies of N = 972).</li> </ul> <p>Descriptive statistics: patient characteristics</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age: 15-90</li> <li>• Gender: male &gt; female</li> </ul>		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	randomised comparative studies <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studies with less than ten lymphoma patients per study arm</li> </ul>					

Tabelle 59: Evidenzbasierte Empfehlung 10.4.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Engert, Diehl et al. 2009) RCT 1b	<b>n = 1196</b> <u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Newly diagnosed pts. with histology-proven HL</li> <li>• Karnovsky performance status &gt;70%</li> <li>• 16 - 65 years old</li> </ul> <u>Exclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Not reported</li> </ul>	Arm A: n = 261 8xCOPP/ABVD <u>Baseline characteristics:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median 32</li> <li>• <b>Stage:</b> II B: 9, III: 60, IV: 32, bulky disease: 58</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	Arm B: n = 469 8xBEACOPP baseline <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median 33</li> <li>• <b>Stage:</b> II B: 14, III: 52, IV: 35, bulky disease: 68</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul> Arm C: n = 466 8xBEACOPP escalated <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median 32</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR</li> <li>• FFTF</li> <li>• OS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS:</b> 10 yrs               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm A: 75%</li> <li>• Arm B: 80%</li> <li>• Arm C: 86%, P &lt; 0.0005</li> <li>• A vs B, P = 0.19</li> <li>• B vs C, P = 0.0053</li> <li>• A vs C, P &lt; 0.0001</li> </ul> </li> <li>• <b>PFS:</b> not reported</li> <li>• <b>AE:</b></li> <li>• <b>Acute toxicity:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm A: 71%</li> <li>• Arm B: 73%</li> <li>• Arm C: 98%</li> </ul> </li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> <li>• <b>Other:</b></li> <li>• CR               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm A: 85%</li> <li>• Arm B: 88%</li> <li>• Arm C: 96%; (P &lt; 0.0001)</li> </ul> </li> <li>• FFTF: 10 yrs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> 1993 to 1998</li> <li>• <b>Follow-up:</b> Median: 111 months (range: 3 to 167 months)</li> <li>• <b>ITT:</b> yes</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> not reported</li> <li>• <b>Funding:</b> Supported by a grant from the Deutsche Krebshilfe and by the Swiss Group for Clinical Cancer Research</li> <li>• <b>Other limitations:</b> none</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stage:</b> II B: 16, III: 52, IV: 33, bulky disease: 67</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm A: 64%</li> <li>• Arm B: 70%</li> <li>• Arm C: 82%, P &lt; 0.0001</li> <li>• A vs B, P = 0.04</li> <li>• B vs C, P &lt; 0.0001</li> <li>• A vs C, P &lt; 0.0001</li> <li>• Deaths: N=205 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm A: 62</li> <li>• Arm B: 88</li> <li>• Arm C: 55</li> </ul> </li> <li>• Secondary malignancies: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm A: 0.4%</li> <li>• Arm B: 2.2%</li> <li>• Arm C: 3.2%, (P = .82)</li> <li>• Increase from 43 (3.6%) of 1.196 at 5 years to 74 (6.2%) or 1.196 at 10 years</li> </ul> </li> </ul>	

Tabelle 60: Evidenzbasierte Empfehlung 10.5.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Tonia, Mettler et al. 2012) SR 1a	RCTs searched from 2004 to September 2009, Update: January 2011 and November 2011 in <ul style="list-style-type: none"> <li>• EMBASE</li> <li>• MEDLINE</li> </ul>	A: Control B: Erythropoietin or Darbepoetin	<b>Primary outcomes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hematologica I response</b></li> <li>• <b>Pts. receiving RBC transfusions</b></li> <li>• <b>Nb. Of RBC transfusions per patient</b></li> </ul>	91 studies included in review  <b>Results:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS:</b> Favoring B: : HR 1.05 (95% CI: 1 – 1.11) (19003 pts.; 78 studies)</li> <li>• <b>PFS:</b> not reported</li> <li>• <b>Safety/AEs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thromboembolic events increased by 52% for patients</li> </ul> </li> </ul>	Overall quality of included studies: not reported  <b>Follow-Up:</b> not reported <b>Randomisation:</b> yes <b>ITT:</b> No restriction criteria, but included in RoB assessment	In the current update a total of 91 trials with 20,102 participants were included.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>CENTRAL</li> </ul> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pts. diagnosed with malignant disease (using clinical and histological/cytological criteria)</li> <li>Anemic or risk for anemia from chemo-, radio-, or combination therapy, or the underlying malignant disease</li> <li>randomised controlled trials using recombinant human erythropoietin or darbepoetin</li> <li>trials with more than 10 documented participants in each study arm or</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>OS</li> <li>On-study mortality</li> <li>Secondary Outcomes:</li> <li>Tumor response (CR)</li> <li>Changing of QoL</li> <li>AEs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>receiving ESAs (RR 1.52; 95% CI 1.34 to 1.74)</li> <li>Hypertension increased by 30% (fixed-effect model RR 1.30; 95%CI 1.08 to 1.56), reaching statistical significance (P = 0.006)</li> <li>Thrombocytopenia increased for erythropoietin-treated participants (RR 1.21; 95% CI 1.04 to 1.42), reaching statistical significance (P = 0.01)</li> <li>skin rash, irritation or pruritus 53 events in the erythropoietin group (N = 1,359) and 27 cases in the control group (N = 1,126), resulting in a risk ratio of 1.49 (95%CI 0.99 to 2.24)</li> <li>seizures 19 events in the erythropoietin group (N=1,583) and 21 events in the control group (N = 1,307), resulting in a risk ratio of 0.77 (95% CI 0.42 to 1.41)</li> <li>QoL</li> <li>FACT-F 13 sub-scale MD was 2.08 (95% CI 1.43 to 2.72) The beneficial effect of ESAs on QoL measured with FACT-F 13 was significantly larger in patients receiving chemotherapy than in</li> </ul>	<p><b>Blinding:</b> No restriction criteria, but included in RoB assessment</p> <p><b>Funding:</b> Internal sources of support: Department of Internal Medicine I, University of Cologne, Germany; Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG), Germany; Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland</p> <p>External sources of support: Department of Health, UK</p> <p>Heterogeneity: -Random effects model -I<sup>2</sup> = 53% (Hematologic response), I<sup>2</sup> = 87% (change in haemoglobin level), I<sup>2</sup> = 60% (patients receiving RBC transfusions), I<sup>2</sup> = 30% (Number of red blood cell units transfused), I<sup>2</sup> = 21% (OS), I<sup>2</sup> = 0% on-study mortality), I<sup>2</sup> = 0% (CR), I<sup>2</sup> = 53% (FACT-F 13), I<sup>2</sup> = 0% (FACT-An 20), I<sup>2</sup> = 85%</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>relevant stratum</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>studies that were stopped or suspended prematurely</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>trials in which patients were allocated by a quasi-random method, for example date of birth or day of month, as we considered this study design to be of poor quality leading to unreliable results</li> <li>interim analyses of ongoing studies</li> <li>Other causes of anaemia, such as haemolysis, iron deficiency</li> </ul>			<p>those receiving radiotherapy or no anticancer therapy (P &lt; 0.0001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FACT-An 20 MD is 6.14 (95% CI 4.55 to 7.73, N = 1,085)</li> <li>FACT-An Total 47 MD is 6.92 (95% CI 4.59 to 9.25)</li> <li>Other relevant outcomes</li> <li>Hematologic response: Favoring B: RR 3.93 (95% CI 3.10-3.71) (6413 pts.; 31 trials)</li> <li>Risk of RBC: Favoring B: RR 0.65 (95% CI: 0.62 – 0.68)</li> <li>“On average, participants in the ESAs group received one unit of blood less than the control group (mean difference -0.98; 95% CI: -1.17 - 0.78) (4715 pts.; 19 trials)”</li> <li>On study mortality: Favoring B (=higher no. of deaths in B): HR 1.17 (95% CI: 1.06 – 1.29) (15935 pts.; 70 studies)</li> </ul> <p><b>Relevant subgroup analysis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> statistically significant differences for the analyses of baseline Hb levels (P = 0.02), iron supplementation (P = 0.005) and intention-to-treat analysis (P = 0.02)</li> <li><b>PFS:</b> not reported</li> <li><b>Safety/AEs</b></li> </ul>	<p>(FACT-An Total 47), I<sup>2</sup> = 0% (thromboembolic events), I<sup>2</sup> = 0% (hypertension), I<sup>2</sup> = 0% (thrombocytopenia) I<sup>2</sup> = 0% (skin rash, irritation or pruritus), I<sup>2</sup> = 3% (seizures)</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>and occult bleeding</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>more than 80% of participants were diagnosed with an acute leukaemia</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Thromboembolic events Subgroup analyses did not show robust evidence for statistically significant differences in magnitude or direction of the ESA effect between any of the subgroups tested</li> <li><b>QoL</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>FACT-F 13 sub-scale The observed effect was larger in unblinded trials (MD 3.76, 95% CI 2.60 to 4.92) compared with double-blind trials (MD 1.33, 95% CI 0.56 to 2.10, P = 0.0006), significant differences observed for age group (adults versus &gt;70% non-elderly adults, P = 0.008)</li> <li>FACT-An 20 Subgroup analyses did not identify any significant differences in the magnitude of effect between the different subgroups</li> <li>FACT-An Total 47 significantly different magnitudes of ESA effect between each other: imputed versus non-imputed data (P = 0.005), baseline Hb level (P &lt; 0.0001), type of anti-cancer therapy (P &lt; 0.0001), duration of ESA treatment (P &lt; 0.0001) and ITT analysis (P = 0.01)</li> </ul> </li> </ul>		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Other               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haematological response Univariate analyses identified significant differences (<math>P &lt; 0.05</math>) between subgroups for baseline Hb level, age, type of anti-cancer therapy, iron supplementation, duration of treatment, placebo control and type of publication</li> <li>• Change in haemoglobin level Univariate analyses identified significant differences between subgroups for baseline Hb level, different malignancies, age, type of anti-cancer therapy, short-lasting versus long-lasting ESA, duration of ESA treatment, iron supplementation, masking, intention-to-treat and type of publication</li> <li>• Patients receiving RBC transfusions Univariate analyses identified significant differences (<math>P &lt; 0.05</math>) between subgroups for baseline Hb level, different malignancies, age, type of anti-cancer therapy, iron supplementation, concealment of allocation, placebo control, intention-to-treat analysis and type of publication</li> </ul> </li> </ul>		



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				<ul style="list-style-type: none"> <li>Number of red blood cell units transfused statistically significant for different age groups (test between subgroups P = 0.02), duration of ESA therapy (test between subgroups P = 0.03) and type of publication (test between subgroups P = 0.04)</li> <li>On-study mortality Univariate analysis identified statistically significant differences only for intention-to-treat analyses (P = 0.04)</li> </ul>		

Tabelle 61: Evidenzbasierte Empfehlung 10.5.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Chen, Gopal et al. 2010) Phase 2, single-arm, multicenter study.  Abstract only.	<b>n = 102</b>  <b><u>Inclusion Criteria:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>relapsed or refractory HL post autologous stem cell transplant (ASCT)</li> </ul> <b><u>Exclusion Criteria:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li></li> </ul>	n = 102  Brentuximab vedotin 1.8 mg/k, every 3 weeks, as a 30-minute outpatient IV infusion, ≤ 16 cycles  <b><u>Baseline characteristics:</u></b> <b>Age:</b>	none	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Efficacy and safety of brentuximab vedotin</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> not reported</li> <li><b>PFS:</b> not reported</li> <li><b>AE:</b> Any grade: <ul style="list-style-type: none"> <li>peripheral sensory neuropathy (43%)</li> <li>fatigue (40%)</li> <li>nausea (35%)</li> <li>neutropenia (19%)</li> <li>diarrhea (18%)</li> <li>pyrexia (16%)</li> <li>most events were Grade 1 or 2</li> </ul> </li> <li>Grade 3 treatment-related AEs in n &gt; 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> not reported</li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> NA</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Median: 31 years (range: 15-77)</li> <li>ECOG performance status at baseline: 0: 41%, 1: 59%</li> <li>Recurrence status:</li> <li>Gender: 53% were female</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>neutropenia (14%)</li> <li>peripheral sensory neuropathy (5%)</li> <li>thrombocytopenia 83%</li> <li>hyperglycemia (3%)</li> <li>fatigue (2%)</li> <li>Grade 4 treatment-related events <ul style="list-style-type: none"> <li>neutropenia (4%)</li> <li>thrombocytopenia (1%)</li> <li>abdominal pain (1%)</li> <li>pulmonary embolism (1%)</li> </ul> </li> <li>Related Grade 5 events <ul style="list-style-type: none"> <li>none observed</li> </ul> </li> <li>discontinued treatment due to an AE: n= 18</li> <li>QoL:</li> <li>Other:</li> <li>Reduction of tumor size per investigator assessment: n= 97 (95%)</li> </ul>	

## 12.3.7.7. Welche Verhütungsmaßnahme sollte während der Therapie erfolgen? Wie lange im Anschluss an die Therapie? (LA)

## 12.3.7.8. Welche fertilitätserhaltenden Maßnahmen sollen bei welcher Therapie angewendet werden? (Vijayakumar and Myrianthopoulos)

Tabelle 62: Evidenzbasierte Empfehlung 10.11.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Holoch and Wald 2011) Report	<b>n = n/a</b>  <u>Inclusion Criteria:</u> • male survivors of childhood cancer  <u>Exclusion Criteria:</u> • not reported	Fertility preservation in male cancer pts	none	• <b>Options for preservation of fertility in the male</b>	• <b>OS:</b> not reported • <b>PFS:</b> not reported • <b>AE:</b> not reported • <b>QoL:</b> not reported  • <b>Other:</b> • <b>Male:</b> • Cryopreservation of sperm from semen samples is the most reliable option. • Conception is possible with ICSI. • <b>Prepubertal male:</b> • Cryopreservation in adolescent oncology pts ( 13.5 years old) can be performed with similar success	• <b>Study Duration:</b> not reported • <b>Follow-up:</b> not reported • <b>ITT:</b> n/a • <b>Randomisation:</b> n/a • <b>Blinding:</b> n/a • <b>Funding:</b> not reported
(Hsiao, Stahl et al. 2011) Review	<b>n = 73 (HL: n= 27)</b>  <u>Inclusion Criteria:</u> • persistent postchemotherapy azoospermia	n = 73 testicular sperm extraction (TESE)	none	• <b>successfully retrieved spermatozoa</b> • <b>fertilization rate</b> • <b>clinical pregnancy rate</b> • <b>live birth rate</b>	• <b>OS:</b> not reported • <b>PFS:</b> not reported • <b>AE:</b> not reported • <b>QoL:</b> not reported • <b>Other:</b> • Sperm Retrieval and Reproductive Outcomes	• <b>Study Duration:</b> June 1995 to December 2009 • <b>Follow-up:</b> no • <b>ITT:</b> no • <b>Randomisation:</b> no • <b>Blinding:</b> no • <b>Funding:</b> no

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<p><u>Baseline characteristics:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> mean: 34.5 years</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Sperm successfully retrieved: n= 27 (37%) on initial TESE</li> <li>overall sperm retrieval rate: 42.9% (36 of 84)</li> <li>fertilization rate: 57.1% per injected oocyte (198 of 347)</li> <li>clinical pregnancy rate: 50% (18 of 36)</li> <li>live birth rate: 42% (15 of 36) for the overall series</li> <li>15 deliveries with five twin births, total of 20 healthy children</li> <li>first attempt TESE (per patient basis)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>clinical pregnancy rate: 48.1% (13 of 27)</li> <li>live birth rate: 48.1% (13 of 27), 18 healthy children (five twin births and eight singleton births)</li> </ul> </li> <li>Factors Associated With Successful Sperm Retrieval                             <ul style="list-style-type: none"> <li>no differences in age at TESE, FSH, luteinizing hormone, testosterone, time since chemotherapy, and average testis volume</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other limitations:</b> retrospective</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• The presence of hypospermatogenesis seen on preoperative biopsy: associated with successful sperm retrieval (100%; six of six)</li> <li>• Sertoli-cell only seen on preoperative biopsy: significantly lower sperm retrieval rate (38.2%; 21 of 55; P=.004)</li> <li>• lower sperm retrieval in the group exposed to alkylating agents (21.4%; six of 28) versus those not exposed to alkylating agents (45.7%; 16 of 35; P=.048) or with unknown chemotherapy regimen (50%; five of 10; P = .11)</li> <li>• Use of Medical Therapy                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40% (26 of 65) were on medical therapy: anastrozole: n= 17 clomiphene citrate: n= 7 human chorionic gonadotropin: n= 2</li> <li>• testosterone significantly increased on therapy from a mean pretreatment value of</li> </ul> </li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					214 ng/dL (SD, $\pm$ 71) to 454 ng/dL (SD, $\pm$ 185; P= .001, paired t-test) <ul style="list-style-type: none"> <li>sperm retrieval rates:                similar for men who                initially had a low                testosterone and then                received medical                therapy (38.5%; 10 of                26) compared to men                not on medical therapy                (35.9%; 14 of 39; P=.83)</li> </ul>	

**12.3.7.9. Welche psycho-onkologischen Interventionen sollten empfohlen werden? (LA)**

(Verweis auf [Leitlinie Psychoonkologie](#)).

**12.3.7.10. Arzt-Pflege-Patienten-Kommunikation? (LA)**

**12.3.7.11. Verhaltensempfehlungen für den Patienten? (EK)**

**12.3.7.12. Rehabilitation (EK)**

## 12.3.7.13. Bewertung der Evidenz zum Kapitel Verhalten während / nach der Erkrankung

Literatur: (Jarden, Moller et al. 2013, Bergenthal, Will et al. 2014, Alibhai, Durbano et al. 2015, Furzer, Ackland et al. 2016)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
10.2. Sportliche Aktivität	Aktualisierte Meta-analyse	Mortalität	-	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Lebensqualität	+ <sup>2</sup>	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Körperliche Funktion	+ <sup>2</sup>	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Depression	+ <sup>2</sup>	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Angst	+ <sup>2</sup>	+ <sup>3</sup>	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		Fatigue	+ <sup>2</sup>	-	-	+ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Nebenwirkungen (SAE)	+ <sup>2</sup>	-	-	++ <sup>4</sup>	+ <sup>5</sup>	⊕⊕⊕⊖ very low

1: wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

2: Studien nicht verblindet, dadurch potentielles Risiko für Bias

3: hohe Heterogenität der Studien

4: sehr wenige Ereignisse

5: Baseline Unterschiede zwischen beiden untersuchten Interventionen

Literatur: (Gafer-Gvili, Fraser et al. 2012)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
10.3. Prophylaktische Antibiotikagabe	SR	Mortalität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Febrile Patienten	-	+ <sup>1</sup>	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Bakteriämie	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high

1: hohe Heterogenität zwischen den Studien

Literatur: (Bohlius, Herbst et al. 2008), (Engert, Diehl et al. 2009), (Aapro, Bohlius et al. 2011)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität	
10.4. Empfehlung G-CSF	SR, RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high	
		Febrile Neutropenie	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high	
	SR, RCTs	Infektionen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high	
		Infektionsbedingte Mortalität	-	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
		Lebensqualität	-	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low



Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
10.4. Empfehlung G-CSF		Nebenwirkungen (Unterbrechung der Therapie)	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊖⊖ low
1: sehr wenige Ereignisse bzw. untersuchte Patienten								

Literatur: (Tonia, Mettler et al. 2012), (Chen, Gopal et al. 2010)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
10.5. Empfehlung EPO	SR, RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Sterblichkeit während der Studie	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Thrombotische Ereignisse	-	-	-	-	+ <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Lebensqualität	-	-	-	+ <sup>2</sup>	+ <sup>1</sup>	⊕⊕⊖⊖ low
		Anzahl Patienten, die Erythrozyten-konzentrate erhielten	-	-	-	-	+ <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊖ moderate

1: Hinweise für Publikationsbias (entweder Funnel plot Assymetrie oder nur sehr wenige Studien berichteten den jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt)  
 2: unpräzise geschätztes Ergebnis, das die klinisch bedeutsame Relevanzschwelle nicht überschritt

Literatur: (Behringer, Thielen et al. 2012), (Blumenfeld, Zur et al. 2014), (Chen, Zinzani et al. 2019), (Del Mastro, Boni et al. 2011), (Donnez and Dolmans 2011), (Donnez, Dolmans et al. 2013), (Karimi Zarchi, Forat-Yazdi et al. 2012), (Moore, Unger et al. 2015), (Sverrisdottir, Nystedt et al. 2009), (Wilson, Gossiel et al. 2016); (von Wolff, Donnez et al. 2009)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
10.10. Fertilitätsprotektive Maßnahmen Frau, GnRH-Analoga	Aktualisierte Meta-Analyse	Wiederauftreten der Menstruation	+1	+2	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>
		Ovulation	+1	-	-	++3	-	⊕⊕⊕⊕ <b>very low</b>
		Schwangerschaft	-	-	-	+4	-	⊕⊕⊕⊕ <b>moderate</b>
		Ovarialinsuffizienz	-	-	-	+4	-	⊕⊕⊕⊕ <b>moderate</b>
		Hitzewallungen	+1	-	-	++3	-	⊕⊕⊕⊕ <b>very low</b>
		Vaginale Trockenheit	-	-	-	+4	-	⊕⊕⊕⊕ <b>moderate</b>

- 1: Studien überwiegend nicht verblindet, daher potentielles Risiko für Bias
- 2: hohe Heterogenität der Studien
- 3: sehr wenige Ereignisse, die zu sehr hoher Impräzision führen
- 4: wenig Ereignisse, die zu Impräzision führen

Literatur: (Holoch and Wald 2011), (Hsiao, Stahl et al. 2011)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
10.11. Fertilitätsprotektive Maßnahmen beim Mann	Beobachtungsstudien	Schwangerschaft	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊖⊖⊖ very low
		Anzahl Spermatozyten	-	-	-	++ <sup>1</sup>	-	⊕⊖⊖⊖ very low

1: sehr wenige Ereignisse, die zu sehr hoher Impräzision führen

## 12.3.8. Nachsorge (Kapitel 11)

### 12.3.8.1. Sekundärneoplasien beim HL (Vijayakumar and Myrianthopoulos)

Tabelle 63: Evidenzbasierte Empfehlung 11.2. & 11.3.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Dryver, Jernstrom et al. 2003) Retrospektive analysis 2c	<p><b>n = 107</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Follow-up procedures after curative treatment for HL</li> <li>Adult pts with HL, treated with curative-intent and responding to initial therapy</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnosed with Hodgkin's before January 1st 1990</li> <li>not treated with curative-intent</li> <li>failed to respond to initial therapy</li> <li>were not followed for <math>\geq 12</math> months (unless follow-up was interrupted by death/relapse)</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 33 (range: 17-82)</li> <li><b>Stage:</b> Ann Arbor: I: n= 31 (29%), II: n= 60 (56%), III: n= 7 (6%), IV: n= 9 (8%), B symptoms: n= 27 (25%)</li> </ul>	<p><b>n = 55</b></p> <p>Radiotherapy</p>	<p><b>n = 18</b></p> <p>Chemotherapy</p> <p><b>n = 34</b></p> <p>Combination</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Detection of relapses</b></li> <li><b>Costs of procedure</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> not reported</li> <li><b>PFS:</b> not reported</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Other:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Total number of follow-up visits = 1209; total number of CT scans=283</li> <li>Detection of relapses: n=22 biopsy/radiologically confirmed relapses (14 identified clinically, 6 radiologically and 2 by lab testing) Routine CT scan detected 2 relapses and accounted for 29% of the total follow-up costs Routine radiological tests identified a quarter of all relapses and accounted for</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 1990-1999</li> <li><b>Follow-up:</b> Median 38 months</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> <li>• <b>Gender:</b> male: n= 61 (57%)</li> </ul>				half of the total follow-up costs	
(Radford, Eardley et al. 1997)	<p><b>n = 210</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• high risk stages I and II (presence of B symptoms or bulky mediastinal tumour, or both) and stages III and IV Hodgkin's disease</li> <li>• complete or partial remission with chemotherapy alone or chemotherapy plus radiotherapy</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• not reported</li> </ul>	<p><b>n =</b></p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• not reported</li> </ul>	none	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>effectiveness of routine clinic review in detecting recurrent Hodgkin's disease</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS:</b> not reported</li> <li>• <b>PFS:</b> not reported</li> <li>• <b>AE:</b> not reported</li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> <li>• Other:</li> <li>• 2512 outpatient reviews (year 1: 1086, year 2: 667, year 3: 420, year 4: 231, year 5: 108) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 37 relapses were detected—a ratio of one relapse detected for every 68 visits</li> </ul> </li> <li>• 30 relapses (81%) in patients who described a symptom/symptoms <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 cases: resulted in an earlier appointment (arranged by the patient/a close relative (n = 10), by a local doctor (n = 5))</li> <li>• N= 13 (of 30) reported 1 symptom, n= 10 reported 2 symptoms, n= 7 reported 3-5 symptoms</li> <li>• Presence of a lump (n = 10), cough (n = 7), night</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> 1984 - end of 1990</li> <li>• <b>Follow-up:</b> &gt; 5 yrs.</li> <li>• <b>ITT:</b> not reported</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> not reported</li> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Torrey, Poen et al. 1997)	<p><b>n = 709</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stage I and II Hodgkin's disease</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>incomplete records</li> <li>progress during treatment</li> <li>relapse identified at autopsy</li> </ul>	<p><b>n =</b></p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age: not reported</b></li> <li><b>Stage: stages I and II</b></li> <li><b>Recurrence status:</b></li> </ul> <p>The median follow-up duration is 10.3 years (range, 0 to 26). 97% of patients have</p>	none		<p>sweats (n = 6), and weight loss (n = 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N= 4 (11%; 95% confidence interval 4% to 25%): relapse was detected as a result of routine physical examination/investigation of a patient who did not have symptoms (palpable lymphadenopathy (n= 2), abnormal chest radiograph (n= 2))</li> <li>N= 3: the case notes were unclear whether symptoms had been present</li> </ul> <p><b>OS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>10-year actuarial survival rate following salvage therapy: 65%                             <ul style="list-style-type: none"> <li>relapse detected by PE had the best outcome: 85% compared with 67% for CXR-, 75% for KUB-, and 59% for Hx-detected relapses</li> <li>radiographically detected relapses: did not differ significantly from survival for patients with Hx- or PE-detected relapses</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> January 1969 -July 1994</li> <li><b>Follow-up:</b> median: 10.3 yrs (range: 0-26)</li> <li><b>ITT:</b> n/a</li> <li><b>Randomisation:</b> n/a</li> <li><b>Blinding:</b> n/a</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
		been monitored for at least 1 year and 77% have been followed for at least 5 years.			<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS: not reported</li> <li>• AE: not reported</li> <li>• QoL: not reported</li>   <li>• Other:</li> <li>• Relapse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• n= 157 (22%)</li> <li>• median: 1.9 yrs (range: 0-13) following treatment</li> <li>• n = 133 (85%) of relapses occurred during the first 5 years of follow-up evaluation</li> <li>• greatest number of relapses: n = 24 (38%) occurred during the first year of follow-up evaluation</li> <li>• probability of relapse: decreased during each successive year of follow-up evaluation</li> <li>• 15% of relapses occurred beyond 5 years (overall late relapse rate: 3%)</li> </ul> </li>   <li>• Initial Identification of Relapse <ul style="list-style-type: none"> <li>• 55% of relapses were suspected after interim Hx, 14% by PE, 23% by</li> </ul> </li> </ul>	



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<p>CXR, 7% by KUB, 1% by routine laboratory study</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>most commonly reported symptom: new lump, followed by constitutional symptoms and pain</li> </ul> <p>•Relapse Detection</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>probability of relapse detection: greatest for a combination of HX and PE (78 relapses detected/10,000 Hx + PEs)</li> <li>probability of relapse detection for Hx and PE alone: 62 of 10,000 and 16 of 10,000</li> <li>CXR: second highest probability of relapse detection: 26 of 10,000 tests, remained high during the first 3 years of follow-up evaluation</li> <li>KUB detected relapses at a rate of 10 per 10,000 tests</li> <li>ESR had a detection probability of 1 per 10,000 test</li> </ul>	

## 12.3.8.2. Langzeittoxizitäten und abgeleitete Früherkennung (EK)

## 12.3.8.3. Wie häufig soll eine Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung stattfinden? Wie soll diese Nachsorge stattfinden (klinisch/bildgebend)? (Vijayakumar and Myriantopoulos) (EK)

Tabelle 64: Evidenzbasierte Empfehlung 11.6.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Jakobsen, Hutchings et al. 2016) Retrospective cohort study 3	<p><b>n = 771</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pts with newly diagnosed classical HL in the period 2007-2012</li> <li>• Pts aged 18-65 years</li> <li>• Pts having achieved complete remission (CR) following ABVD or BEACOPP therapy</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• incomplete data on treatment and response assessment</li> </ul>	<p>Arm A: n = 317</p> <p>Danish HL pts (follow-up including routine imaging)</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> mean: 39.9</li> <li>• <b>Stage:</b> advanced stage (III-IV): n= 123 (39%)</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> <li>• <b>Gender:</b> male-female ratio: 1.2</li> </ul>	<p>Arm B: n = 454</p> <p>Swedish HL pts (only follow up)</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> mean: 37.4</li> <li>• <b>Stage:</b> advanced stage (III-IV): n= 166 (37%)</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> <li>• <b>Gender:</b> male-female ratio: 1.2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS:</b> 3-year OS for all pts: 96% <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 96%</li> <li>• B: 96%</li> </ul> </li> <li>• <b>PFS:</b> Cumulative progression rates: <ul style="list-style-type: none"> <li>• first 2 years of FU: 7% (95% CI 4-10) for all patients, 4% (95% CI 1-7) stage I-II disease, 12% (95% CI 6-18) stage III-IV disease (P &lt; 0.01 for stage I-II vs. stage III-IV)</li> </ul> </li> <li>• patients aged ≥45 years with advanced stage disease: corresponding cumulative progression rate was 20% (95% CI 9-30)</li> <li>• <b>AE:</b> not reported</li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> Median follow up: 47 months <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 48 months</li> <li>• B: 47 months</li> </ul> </li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> Tarec C. El-Galaly received research funding from the North Denmark Region</li> <li>• <b>Other limitations:</b> retrospective</li> </ul>

Evidenzbasierte Empfehlung 11.6.: [Dryver 2003](#)Evidenzbasierte Empfehlung 11.7.: [Torrey 1997](#)

#### 12.3.8.4. Wie häufig und ab wann soll eine Früherkennung für Sekundärneoplasien stattfinden? Wie und durch wen soll diese Früherkennung stattfinden (klinisch/bildgebend)? (Vijayakumar and Myrianthopoulos) (EK)

Tabelle 65: Evidenzbasierte Empfehlung 11.14.

Gesamte Empfehlung übernommen aus S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.2. Literatur: [Albert 2008](#), [Havrilesky 2014](#)

Tabelle 66: Evidenzbasierte Empfehlung 11.15.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Howell, Searle et al. 2009) Retrospective analysis 2c	<b>n = 243</b>  <b>Inclusion Criteria:</b> • Women (cancer registry/hospital databases)  <b>Exclusion Criteria:</b> • Not reported	<b>n = 159</b> immediate annual screening  <b>n= 51</b> Screening on the NHSBSP  <b>n= 33</b> Screening deferred	none	• <b>National notification risk assessment and screening programme (NRASP) to capture breast cancer (BC) cases</b>	• <b>OS:</b> not reported • <b>PFS:</b> not reported • <b>AE:</b> not reported • <b>QoL:</b> not reported  • <b>Other:</b> • Breast cancer: N=23, 5.5% diagnosed with BC N=5 invasive BC diagnosed with NRASP NRASP appears to detect BC at an early stage with acceptable biopsy rate	• <b>Study Duration:</b> not reported • <b>Follow-up:</b> not reported • <b>ITT:</b> not applicable • <b>Randomisation:</b> no • <b>Blinding:</b> no • <b>Funding:</b> not reported • <b>Other limitations:</b> retrospective
(Lee, Pintilie et al. 2008) Surveillance study 2b	<b>n = 115</b>  <b>Inclusion Criteria:</b> • female survivors (at least 8 years) of HL treated with SRT before age 30 • Treated between 1968 and 1997	<b>n = 115</b>  <b>Baseline characteristics:</b> • <b>Age</b> at HL diagnosis: median: 22 (range: 9-31)	none	• <b>Detection of breast cancer</b> • <b>Characteristics of breast cancer</b>	• <b>OS:</b> not reported • <b>PFS:</b> not reported • <b>AE:</b> not reported • <b>QoL:</b> not reported  • <b>Other:</b> • Breast cancer detection:	• <b>Study Duration:</b> not reported • <b>Follow-up:</b> 16 years • <b>ITT:</b> no • <b>Randomisation:</b> no • <b>Blinding:</b> no • <b>Funding:</b> not reported

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Stage at diagnosis:</b> limited (1 &amp; 2): n= 100 (87%), extensive (3 &amp; 4): n= 15 (13%)</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> <li><b>Treatment:</b> n=53 (46%) SRT alone, n=61(53%) combined SRT and ChT (40% MOPP (incl. 19 recurrent HL cases)), n= 1 (1%) ChT alone</li> </ul>			<p>n=12/100 (12%) cases, 5-yrs cum incidence (after screenings): 3.8% [95% CI: 1.4% to 9.9%], 20-yrs cum inc (after HL diagnosis): 10.9% [95% CI 5.3% to 18.8%], total 855 PY follow-up (1.4 BC in 100 PY)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cause of death: Breast cancer-specific: n=1 (2 years after diagnosis), Not breast cancer-specific: n=3 (lung cancer recurrent HL, unknown)</li> </ul>	
(Schellong, Riepenhausen et al. 2014) Cohort study 2b	<p><b>n = 590</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pediatric male and female patients treated for HL between 1978 and 1995</li> <li>Females &lt; 18 Years at the time of onset of the primary disease</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul>	<p><b>n = 590</b></p> <p>observational group</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age at diagnosis:</b> median: 13.8 (range: 2.9-17.9)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> </ul>	Norm population, basing on RKI registry	• <b>Secondary breast cancer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS:</b> not separately reported</li> <li>• <b>56 deaths:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hodgkin's disease: n = 18</li> <li>• post-splenectomy sepsis: n = 7</li> <li>• secondary malignancy: n = 15 (breast cancer: n= 3),</li> <li>• heart disease: n = 6</li> <li>• other: n = 10 (including accidents and suicide)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> Median 17.8 years</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> Deutsche Kinderkrebsstiftung (German Childhood Cancer Foundation), Kinderkrebs hilfe Münster e.V. (Children's</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Swerdlow, Cooke et al. 2012) Cohort study 2b	<b>n = 5.002</b>  <b>Inclusion Criteria:</b> • Female HL patients treated with supradiaphragmatic radiotherapy± chemotherapy from 1956 to 2003	<b>n = 5.002</b>  <b>Baseline characteristics:</b> • <b>Age</b> at first supradiaphragmatic RT: < 15: n= 235 (4.7%), 15-19: n= 948	none	• <b>Breast cancer incidence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS:</b> not reported</li> <li>• <b>AE:</b> not reported</li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> <li>• <b>Other:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidence of SBC Female patients: 4.4% Male patients: 0%</li> <li>• Median interval between HL and SBC was 20.7 years.</li> <li>• Incidence was significantly higher in patients receiving radiotherapy being older than 9 years compared to &lt;9 years (30% vs. 0%, p=0.04)</li> <li>• Standardized incidence ratio (HL patients vs. norm population (25 to 45 years old)): 24</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> not separately reported</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> "Supported by Grants No. BR 02/04"</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul>	<p>(19%), 20-24: n= 1.437 (28,7%), 25-29: n= 1.292 (25.8%), 30-35: n= 1.090 (21.8%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>			<p>carcinoma in situ during follow-up period.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Development of breast cancer</li> <li>Standardized incidence ratio: 5.0 (95% CI: 4.5 to 5.5)</li> <li>Cumulative risk for breast cancer was 5.4% at 20 years of follow-up and 27.1% at 40 years of follow-up.</li> </ul>	<p>from Breakthrough Breast Cancer and 223497 from the European Commission. The Institute of Cancer Research and Royal Marsden Hospital acknowledge funding from the National Institute for Health Research to the Biomedical Research Centre. D.C. receives funding from the Biomedical Research Centre at the Royal Marsden National Health Service Trust.“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other limitations:</b> no control group</li> </ul>

### 12.3.8.5. Wie häufig und ab wann soll eine Früherkennung für Organtoxizitäten stattfinden? Wie und durch wen soll diese Früherkennung stattfinden (klinisch/bildgebend)? (Vijayakumar and Myriantopoulos) (EK)

Tabelle 67: Evidenzbasierte Empfehlung 11.17.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Andersson, Naslund et al. 2009) Retrospective study 2b	<p><b>n = 6.946</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mean age at diagnosis: 52 years</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p>	<p><b>n = 4.635</b> HL pts who survived ≥ 1 years after HL diagnosis</p>	none	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiovascular disease (CVD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OS: not reported</li> <li>PFS: not reported</li> <li>AE: not reported</li> <li>QoL: not reported</li> <li>Other:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> Mean: 11.8 years; Mean for those alive at end of follow-up: 18 years</li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age</b> at HL diagnosis: mean: 52.8 range: 2-100)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> <li><b>Gender:</b> male: n= 4.073, female: n= 2.873</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>N=1.413 CAD, CHF and stroke</li> <li>N=698 (15%) vulvular disease</li> <li>Risk CHF (treatment &lt; 40 yrs vs &gt; 40 yrs): SIR 10.1 (95% CI; 8.03 to 12.64)</li> <li>Positive history of CHF: SIR 25 (95% CI; 3.30 to 42.75)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective</li> </ul>
(Galper, Yu et al. 2011) Outcome research 2c	<p><b>n = 1279</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HL patients treated with mediastinal irradiation</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul>	<p><b>n = 1279</b></p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age</b> at diagnosis: median: 25 (range: 3-93)</li> <li><b>Stage:</b> I: n= 285 (22.3%), II: n= 809 (63.3%), III: n= 135 (19.6%), IV: n= 50 (3.9%)</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> <li><b>Gender:</b> female: n= 594 (46.4%), male: n= 685 (53.6%)</li> </ul>	Normal matched population (=GP)	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Cumulative incidence of cardiac disease</b></li> <li><b>SIRs</b></li> <li><b>Absolute excess risk of cardiac procedure</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> not reported</li> <li><b>PFS:</b> not reported</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li>Other:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiac disease: N=187 pts had 636 cardiac events N=89 pts required cardiac procedure</li> <li>Cumulative incidence: 2.2% (5 yrs), 4.5% (10 yrs), 9.6% (15 yrs), 16% (20 yrs)</li> <li>SIRs: SIRs for cardiac procedures increased for: coronary artery bypass graft (3.19), percutaneous intervention (1.55), implantable cardioverter defibrillator or pacemaker placement (1.9),</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> 14.7 years</li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> The authors declare no competing financial interests</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Myrehaug, Pintilie et al. 2010) Population-based study	<p><b>n = 3.964</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>New diagnosis of HL from April 1, 1998 – December 31, 2003</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 18 years at HL diagnosis</li> </ul>	<p><b>n = 1.096</b></p> <p>random 30% sample (N= 1.990: n = 94 excluded: no replacement chart available/inadequate information)</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age at diagnosis: median: 34 yrs (range: 18-86)</li> <li>Stage: not reported</li> </ul>	<p><b>n = 1.974</b></p> <p>not included in the subcohort</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age at diagnosis: median: 36 yrs</li> <li>Stage: not reported</li> <li>Recurrence status: not reported</li> <li>1-year survival: 92%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Time from HL diagnosis to cardiac admission</li> </ul>	<p>value surgery (9.19), pericardial surgery (12.91).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Absolute excess risks: Coronary artery bypass graft (18.2), percutaneous intervention (19.3), implantable cardioverter defibrillator or pacemaker placement (9.4), valve surgery (14.1), pericardial surgery (4.7) per 10.000 person-yrs</li> <li>Predictors for cardiac events: Older age at diagnosis, male sex</li> </ul> <p>• OS: not reported                      • PFS: not reported                      • AE: not reported                      • QoL: not reported</p> <p>• Other:                      • Time from HL diagnosis to cardiac admission                     <ul style="list-style-type: none"> <li>median length: 3.5 years (range: 1 month-16.9 yrs)</li> <li>multivariable model of the subcohort: significant risk factors of CH: pre-existing cardiac disease (hazard ratio [HR] = 3.98, P &lt; .001) age at diagnosis (HR =</li> </ul> </p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Study Duration: until March 31, 2007</li> <li>Follow-up: median: 10 yrs (range: 1 month-19 yrs)</li> <li>ITT: n/a</li> <li>Randomisation: yes</li> <li>Blinding: n/a</li> <li>Funding: not reported</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Recurrence status: not reported</li> <li><b>Gender:</b> male: 616 (56%), female: n= 480 (44%)</li> <li>1-year survival: 96%</li> </ul>			<p>1.03/years, <math>P &lt; .001</math>) male sex (HR = 1.67, <math>P = .019</math>) Combined doxorubicin CHT + MRT: associated with a significantly higher risk than doxorubicin CHT alone (HR = 1.76, <math>P = .02</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior cardiac disease: <ul style="list-style-type: none"> <li>• median time from HL diagnosis to cardiac admission: 1.8 years (range: 1 month-14.9 yrs)</li> <li>• MRT + doxorubicin: associated with a significantly higher risk of CH compared with doxorubicin-based CHT alone (HR = 2.51, <math>P = .036</math>)</li> <li>• MRT without CHT was associated with a significantly higher risk than doxorubicinbased CHT alone (HR = 2.70, <math>P = .025</math>)</li> </ul> </li> <li>• Predicted 10-year cumulative incidence of CH among pts with pre-existing cardiac disease (modeled age 60 years at HL):</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Swerdlow, Higgins et al. 2007), Retrospective cohort study	<p><b>n = 7033</b></p> <p><b>Recruitment:</b> 1967-2000, clinical database/registry BNLI + several hospitals</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Registration in BNLI database, Royal Marsden Hospital, St. Bartholomew's Hospital, pr Christie Hospital</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Royal Marsden &lt; 1972</li> <li>Christie Hospital – only trial participants</li> </ul>	<p><b>n = 7033</b></p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: &lt;25: 31%, 25-44: 45%, &gt;45: 24%</li> <li>Stage:</li> <li>62% male</li> <li>Recurrence status:</li> </ul>	No control group	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b></li> <li><b>Myocardial infarction</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Males: doxorubicin, no MRT: 34%, MRT alone: 67%, both: 65%</li> <li>Females: doxorubicin, no MRT: 19%, MRT alone: 43%, both: 41%</li> <li>Predicted 10-year cumulative incidence of CH for pts without pre-existing cardiac disease <ul style="list-style-type: none"> <li>Male: doxorubicin, no MRT: 24.3%, MRT alone: 13.5%, both: 33.1%</li> <li>Females: doxorubicin, no MRT: 16.8%, MRT alone: 9.2%, both: 23.4%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 1967-2000</li> <li><b>Follow-up:</b> 78 382 person-years, or an average of 11.1 years per study subject</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> patients excluded due to missing data (e.g. "patients from the Christie Hospital database were limited to those who had participated in trials for which full data were available")</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(van Leeuwen and Ng 2016) Review	Long-term survivors of HL	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>risk of second malignancy after HL treatment</b></li> <li>• <b>risk of CVD after HL treatment</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS:</b> not reported</li> <li>• <b>PFS:</b> not reported</li> <li>• <b>QoL:</b> not reported</li> <li>• Other: HL survivors have two- to fourfold increased risks to develop SMNs and CVD compared with the general population.</li> <li>• <b>Risk of second malignancy after HL treatment:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• radiotherapy is associated with 1.5- to 15-fold increased risk of solid malignancies</li> <li>• the relative risk (RR) of solid tumors increases steadily with increasing follow-up time from 5 to 15 years since radiotherapy, and remains elevated for at least 40 years</li> <li>• the RR of solid SMNs increases strongly with younger age at first treatment.</li> <li>• risks of lung, breast, and gastrointestinal (GI) cancers increase with higher radiation dose.</li> <li>• Alkylating agent chemotherapy, especially procarbazine, does not only increase risk of leukemia but also of solid malignancies, in particular, cancers of the lung and GI tract. In</li> </ul> </li> </ul>	Not a <i>systematic</i> review

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<p>contrast, gonadotoxic chemotherapy decreases the risk of radiation-associated breast cancer, through induction of premature menopause. Smoking appears to multiply the radiation- and chemotherapy-associated risks of lung cancer.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risk of CVD after HL treatment:</b></li> <li>• Both radiotherapy and chemotherapy for HL may cause cardiovascular toxicity.</li> <li>• Radiotherapy increases the risk of coronary heart disease, valvular heart disease, congestive heart failure (HF), and pericarditis, whereas anthracycline-containing chemotherapy increases the risks of HF and valvular heart disease.</li> <li>• Cardiovascular toxicity following radiotherapy is usually observed from 5 to at least 35 years after therapy, whereas anthracycline-related toxicity is already observed during treatment, up to at least 25 years.</li> </ul>	

Tabelle 68: Evidenzbasierte Empfehlungen 11.19.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Kupeli, Hazirolan et al. 2009) Retrospective cohort study 2b	<p><b>n = 119</b></p> <p><b>Recruitment:</b> 2007-2008</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hodgkin's lymphoma survivors (diagnosed &lt;18 yrs)</li> <li>pts at least 2 years in remission</li> <li>informed consent</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients who continue therapy</li> <li>Pregnant or breastfeeding</li> <li>Allergy against contrast material</li> <li>Renal impairment, diabetes mellitus</li> <li>Serious cardiac arrhythmias</li> </ul>	<p><b>n = 119</b></p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age at time of diagnosis:</b> median 8 years (range, 2 to 18 years)</li> <li><b>Stage:</b> III or IV: 48 patients</li> <li><b>Recurrence status:</b> patients at least 2 years in remission after therapy</li> <li><b>ChT and/or RT regimen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>n=110 (92.4%) combined ChT</li> <li>n=9 (7.6%) ChT alone</li> <li>n=92 (77.3%) doxorubicin</li> <li>n=59 (53.6%) mediastinal RT</li> </ul> </li> </ul>	No control group	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Detection of pathologies in coronary arteries by CTA</b></li> <li><b>Development of coronary artery abnormality (CAA)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> not reported</li> <li><b>CTA abnormalities</b> Yes: n=19 (16%) No: n=100</li> <li><b>Other outcomes</b></li> <li><b>Risk factors between yes and no:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sex: yes: 84%, no: 70 %, P=0.2,</li> <li>Mean age at diagnosis: yes: 8.6, no:8.3, P=0.77</li> <li>Hypertension: yes: n=2, no: n=0, P=0.02</li> <li>Mediastinal RT: yes: 73.7%, no: 45%, P=0.02</li> <li>Dose of mediastinal RT: yes: Mean 27.40 Gy and Median 27.5 Gy; no: Mean 22.60 Gy and Median 20 Gy, P=0.003</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 2007-2008</li> <li><b>Follow-up:</b> not directly reported, at time point of study, median age of patients is 23 years (range, 14 to 43 years)</li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> diagnosis of HL before 18 years old, indirect evidence</li> </ul>

Evidenzbasierte Empfehlungen 11.19.: [Swerdlow 2007](#)

Tabelle 69: Evidenzbasierte Empfehlungen 11.21. &amp; 11.22.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Heidenreich, Schnittger et al. 2007) Cohort study	<p><b>n = 294 (62%)</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HL pts who received <math>\geq 35</math> Gy to the mediastinum</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>reported a history of coronary artery disease or cardiac interventions</li> </ul>	<p><b>n = 294</b></p> <p>stress echocardiography (97% exercise, 3% dobutamine)</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> mean: 42 (SD: 9)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Recurrence status: not reported</li> <li><b>Gender:</b> male: 49%</li> </ul>	none	<ul style="list-style-type: none"> <li>identifying unsuspected coronary stenoses with stress imaging in pts prior treated with mediastinal irradiation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> not reported</li> <li><b>PFS:</b> not reported</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li>Other: <ul style="list-style-type: none"> <li>n=63 (21.4%) with abnormal ventricular images at rest, suggesting prior myocardial injury</li> </ul> </li> <li>stress testing: <ul style="list-style-type: none"> <li>n=26 with perfusion defects</li> <li>n=8 with impaired wall motion</li> <li>n=8 with both abnormalities</li> </ul> </li> <li>coronary artery stenosis: <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 50\%</math> in n=22 (55%) pts</li> <li>n=9 (22,5%) with stenosis <math>&lt; 50\%</math></li> <li>n=9 with no stenosis</li> </ul> </li> <li>bypass graft surgery after screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>n=7 with bypass graft surgery</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> median: 6.5 yrs.</li> <li><b>ITT:</b> n/a</li> <li><b>Randomisation:</b> n/a</li> <li><b>Blinding:</b> n/a</li> <li><b>Funding:</b> "The authors indicated no potential conflicts of interest."</li> <li><b>Other limitations:</b> no control group</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<ul style="list-style-type: none"> <li>coronary art disease during follow-up:               <ul style="list-style-type: none"> <li>n=23 (of these n=10 acute myocardial infarctions (n=2 fatal)) (median of 6.5 years follow up)</li> </ul> </li> <li>coronary angiography (n=40, 14%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>n=38 (90%) of all abnormal stress echocardiography pr perfusion imaging pts</li> <li>n=2 exertional dyspnea, abnormal wall motion and perfusion at rest</li> </ul> </li> <li>Risk of cardiac events after screening:               <ul style="list-style-type: none"> <li>P&lt;0.0001 older pts</li> <li>P&lt;0.0001 irradiation earlier</li> <li>P=0.008 higher dose of mediastinal irradiation</li> <li>P=0.001 higher risk for abnormal wall motion</li> <li>P=0.02 ischemia on stress imaging</li> </ul> </li> </ul>	
(Kleikamp, Schnepfer et al. 1997) Outcome research	<b>n = 33 identified, n= 19 entered (n= 12 HL)</b>  <b><u>Inclusion Criteria:</u></b>	<b>n = 19</b> Mediastinal and thoracic RT Surgical treatment	none	<b>• Development of coronary artery disease (CAD) and vulvar disease after</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OS: not reported</li> <li>PFS: not reported</li> <li>AE: not reported</li> <li>QoL: not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> mean: 48 months</li> <li>• <b>ITT:</b> not reported</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
2c	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pts with a history of mediastinal or thoracic RT</li> <li>• strong association between radiation and cardiac disease</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with congenital defects or risk factors (arterial hypertension, history of smoking, elevated blood cholesterol, family history, obesity) for acquired heart disease</li> </ul>	CAD: n= 15, AV: n= 4  <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> mean: 51.7 yrs (range: 38-73)</li> <li>• <b>Stage:</b> not reported</li> <li>• Recurrence status: not reported</li> <li>• <b>Gender:</b> female: n= 9, male: n= 10</li> </ul>		mediastinal and thoracic RT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Other:</li> <li>• Cardiac disease:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• N=19 (0.12%) radiation-induced cardiac disease</li> <li>• Radiation-induced cardiac disease is infrequently encountered in pts from large surgical centers</li> <li>• Radiation-induced coronary artery disease displays a specific pattern of stenosis location</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> no control group</li> </ul>

Evidenzbasierte Empfehlungen 11.21. & 11.22.: [Swerdlow 2007](#), [Myrehaug 2010](#), [Kupeli 2009](#)

Tabelle 70: Evidenzbasierte Empfehlung 11.24.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Aviles, Neri et al. 2005) RCT 1b	<p><b>n = 476</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pts. with HL stages III and IV</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients who relapsed and were treated with drugs that can be associated with cardiac toxicity</li> </ul>	Arm A: n = 163 ABVD  <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age: 39,6</li> <li>• <b>Stage:</b> III: 73, IV: 109</li> <li>• Recurrence status: not reported</li> </ul>	Arm B: n = 165 EBVD  <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age: 40,1</li> <li>• <b>Stage:</b> III: 85, IV: 106</li> <li>• Recurrence status: not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Clinical cardiac event (CCE)</b></li> <li>• <b>Abnormalities in equilibrium radionuclide angiocardigraphy (ERNA)</b></li> <li>• <b>Echocardiogram</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS:</b> better in patients treated with EBVD because less cardiac events were observed.</li> <li>• <b>PFS:</b> not reported</li> <li>• <b>AE:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CCE: Arm A: 9%, Arm B: 6%, Arm C: 17%, (P&lt;.0001)</li> <li>• Mortality associated with CCE:</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> Median: 11.5 years</li> <li>• <b>ITT:</b> not reported</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> 2 observers blind to treatment and malignancy (outcome assessment)</li> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> none</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
			Arm C: n = 71 MBVD <u>Baseline characteristics:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: 38,5</li> <li><b>Stage:</b> III: 49, IV: 57</li> <li>Recurrence status: not reported</li> </ul>		Arm A: 7%, Arm B: 2%, Arm C: 12%, (P<.0001) <ul style="list-style-type: none"> <li>ERNA (equilibrium radionuclide angiography abnormalities):                Arm A: N =22, Arm B: N = 23, Arm C: N = 12</li> <li>EOCA (echocardiogram abnormalities):                Arm A: N = 20, Arm B: N = 20, Arm C: N = 14</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Other:</b> not reported</li> </ul>	

Tabelle 71: Evidenzbasierte Empfehlung 11.28.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Heidenreich, Hancock et al. 2005)	<u>n = 282</u> <u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 35 Gy of mantle irradiation for treatment of Hodgkin disease</li> <li>No history of significant cardiac disease (a history of pacemaker implant, mitral valve prolapse, or transient pericarditis was allowed)</li> </ul>	n = 242 normal diastolic function  2D echocardiography including pulsed Doppler of transmitral and pulmonary vein flow	n = 40 diastolic dysfunction  2D echocardiography including pulsed Doppler of transmitral and pulmonary vein flow	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>prevalence of diastolic dysfunction</b></li> <li><b>its association with prognosis in asymptomatic patients after mediastinal irradiation</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b></li> <li><b>Deaths:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>N= 8: malignancy: n= 4, pulmonary disease: n= 2, renal failure n= 1, unknown cause: n= 1</li> </ul> </li> <li><b>PFS:</b> not reported</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Other:</b></li> <li>Diastolic dysfunction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> 3.2 ± 1.4 years</li> <li><b>ITT:</b> n/a</li> <li><b>Randomisation:</b> n/a</li> <li><b>Blinding:</b> n/a</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>written consent to undergo noninvasive testing with echocardiography and nuclear scintigraphy</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: 41 ± 9</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Recurrence status: not reported</li> <li>Gender: male: 50%</li> </ul>	<p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: 48 ± 11</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Recurrence status: not reported</li> <li>Gender: male: 53%</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>multivariate analysis: increasing age (odds ratio 2.35, 95% CI 1.61-3.42 for every 10-year increase): the only variable significantly associated ( P &lt; .05) with diastolic dysfunction</li> <li>Mild diastolic dysfunction: n= 26 (9%) of 282</li> <li>moderate diastolic dysfunction: n= 14 (5%) of 282</li> <li>No severe diastolic dysfunctions</li> <li>•Cardiac ischemia <ul style="list-style-type: none"> <li>stress-induced ischemia: n= 11 (28%) of 40 patients with diastolic dysfunction compared with n= 27 (11%) of 242 patients with normal diastolic function ( P = .005)</li> </ul> </li> <li>•Cardiac events <ul style="list-style-type: none"> <li>new cardiac disease: n= 15: angina/revascularization : n= 5 nonfatal myocardial</li> </ul> </li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					infarction: n= 4 heart failure: n= 3 constrictive pericarditis: n= 2, syncope with high- grade AV block: n= 1 •Event-free survival <ul style="list-style-type: none"> <li>• better for patients without diastolic dysfunction</li> <li>• proportional hazards model (evaluated diastolic dysfunction (yes/no), patient demographics (age, sex), clinical characteristics (hypertension, diabetes, fractional shortening), and irradiation history (time after irradiation, dose, concomitant use of chemotherapy)): diastolic dysfunction (hazard ratio 1.65, 95% CI 1.06-2.49) and time after irradiation (hazard ratio 1.12 per year, 95% CI 1.06-1.20) were significantly associated with event-free survival ( P &lt; .05).</li> </ul> •Events related to coronary artery disease (CAD) <ul style="list-style-type: none"> <li>• more common in patients with diastolic</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
-------------------------	------------------------	--------------	-----------	--------------------------	-----------------	----------------------------

dysfunction (10%, 4 of 40) than in patients with normal diastolic function (2%, 5 of 242, P = .005)

Tabelle 72: Evidenzbasierte Empfehlungen 11.30. &amp; 11.31.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Bethge, Guggenberger et al. 2000) Cohort study 2b	<p><b>n = 177</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Treated for HL</li> <li>without evidence of recurrent Hodgkin's disease for at least 1 year</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median age at evaluation: 38 years (range: 18-74)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul> <p>Gender: <b>male: 92, female: 85</b></p>	<p>Arm A: <b>n = 35 (20%)</b> ChT alone (mainly COPP/ABVD)</p>	<p>Arm B: <b>n = 44 (25%)</b> RT alone</p> <p>Arm C: <b>n = 98 (55%)</b> CMT</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Thyroid disease</b></li> <li><b>Thyroid abnormalities (TA)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>TA:</b> N=48 (27%) of 177 hypothyroid, of these: <ul style="list-style-type: none"> <li>N =36 (20%) subclinical hypothyroidism,</li> <li>N =12 (7%) overt hypothyroidism</li> </ul> </li> <li><b>A:</b> no hypothyroidism</li> <li><b>B:</b> N =15 (35%), P&lt;0.001 hypothyroidism</li> <li><b>C:</b> N = 33 (34%), P&lt;0.001 hypothyroidism</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 1995-1997</li> <li><b>Follow-up:</b> Median 70 months</li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective cohort</li> </ul>
(Hancock, Cox et al. 1991) Cohort study, retrospective 2b	<p><b>n = 1787</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p>	<p>Arm A: <b>n = 810</b></p>	<p>Arm B: <b>n = 186</b> radiation initially,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hypothyroidism</b></li> <li><b>Hyperthyroidism</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hypothyroidism:</b> n=512: irradiated pts n=1: not radiated pts 513/1787 (41% 20 yrs and 44% 26 yrs; median 4.0 (0.2 to 23.7))</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> January 1961- April 1989</li> <li><b>Follow-up:</b> not reported</li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thyreoidectomy before treatment for Hodgkin's disease</li> </ul> <p><b>Characteristics</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n=740 female, n=1047 male</li> <li>mean age: 28 years (2 to 82)</li> <li>treated between 1961 and 1989</li> <li>HL treated pts with: n=810: RT alone n=920: RT and ChT n=57 ChT alone</li> <li>ChT regimen: n=622: mechlorethamine hydrochloride, vincristine, procarbazine, prednisone (after mantle irradiation) n=166: procarbazine, melphalan</li> </ul>		<p>followed by ChT after a relapse</p> <p>Arm C: <b>n = 725</b> radiation + ChT</p> <p>Arm D: <b>n = 57</b> ChT alone</p> <p>Arm E: <b>n = 9</b> ChT followed by radiation after recurrence</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RR of thyroid cancer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Risk of thyroid disease after HL treatment (% by 20 years and 26 years after treatment):</b> <math>\geq 1</math> thyroid disease: 573/1787 (50% 20 yrs and 63% 26 yrs); median 4.6 (0.2 to 25.6)</li> <li><b>Graves disease:</b> 34/1787 (3.1% 20 yrs and 3.1% 26 yrs; median 4.8 (0.1 to 17.6))</li> <li><b>Silent thyroiditis:</b> 4/1677 (0.6% 20 yrs and 0.6% 26 yrs; median 3.7 (0.8 to 15.3))</li> <li><b>Hashimoto's thyroiditis:</b> 6/1677 (0.7% 20 yrs and 0.7% 26 yrs; median 7.9 (3.5 to 15.2))</li> <li><b>Thyroidectomy:</b> 26/1677 (6.6% 20 yrs and 26.6% 26 yrs; median 14.0 (1.5 to 25.6))</li> <li><b>Thyroid cancer:</b> 6/1677 (1.7% 20 yrs and 1.7% 26 yrs; median 13.3 (9 to 18.9))</li> <li><b>Benign adenoma:</b> no % (median 12.0 (1.5 to 25.6))</li> <li><b>Adenomatous nodule:</b> no % (median 17.4 (12.7 to 24.4))</li> <li><b>Multinodular goiter:</b> no% (median 14.8 (10.8 to 19.4))</li> <li><b>Clinically benign nodule:</b> 12/1677 (3.3% 20 yrs and</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective cohort</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Illes, Biro et al. 2003) Cohort study 2b	<p><b>n = 151</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HL based on histological examination</li> <li>Complete remission for <math>\geq 1</math> year</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b> Thyroid function: normal (n=111)/hypothyroidism (n=38)/hyperthyroidism (n=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> mean age at detection of HD: 32.6 (12-75), 31.8 (11-57)/19.5 (19-20)</li> <li><b>Stage (Ann Arbor):</b> I-II: n= 35/14/0, III-IV: n= 76/24/2</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	<p><b>n = 40</b> ChT alone</p>	<p><b>n = 24</b> neck RT</p> <p><b>n = 82</b> neck RT plus ChT</p> <p><b>n = 5</b> other</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hypothyroidism following neck RT</b> TAB</li> </ul>	<p>5.1% 26 yrs; median 12.6 (2.4 to 22.6))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Clinically benign cyst:</b> 4/1677 (0.7% 20 yrs and 0.7% 26 yrs; median 8.1 (1.6 to 16.7))</li> <li><b>Multinodular goiter:</b> 2/1677 (0.5% 20 yrs and 0.5% 26 yrs; median 13.8 (10.5 to 17))</li> </ul> <p><b>Thyroidal status:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N =111 (73.5%) euthyroid</li> <li>N =26 (17.2%) subclinical</li> <li>N =12 (1.3%) hyperthyroidism</li> </ul> <p><b>Risk factors for hypothyroidism:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>P=0.004 male/female ratio</li> <li>P=0.0007 thyroid function</li> <li>P=0.003 thyroid antibody</li> <li>P=0.005 previous treatment of HL and TA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> 1970-2000</li> <li><b>Follow-up:</b></li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> </ul>

Tabelle 73: Evidenzbasierte Empfehlungen 11.34.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Martin, Ristow et al. 2005)  Retrospective review	<p><b>n = 141</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>treated with a bleomycin-containing chemotherapy regimen</li> <li>all histologic subtypes of newly diagnosed biopsy-proven HL</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>did not receive a bleomycin-containing regimen as part of their front-line therapy</li> <li>were seen only in consultation</li> <li>“did not receive their therapy at our institution”</li> <li>did not receive a bleomycin-containing regimen as frontline therapy</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> median: 32 (range: 7-76)</li> <li><b>Stage (Ann Arbor):</b> I: n= 9 (6%), II: n= 49 (35%), III: n= 46 (33%), IV: n= 37 (26%)</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	•	none	• <b>Bleomycin pulmonary toxicity (BPT)</b>	<p>• <b>OS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5-years OS rate for all pts: median: 87% (range: 4-220 months)</li> </ul> <p>• <b>PFS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5-years PFS rate for all pts: median: 79% (range: 4 to 220 months)</li> </ul> <p>• <b>AE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deaths: n= 20 <ul style="list-style-type: none"> <li>treatment-related complications: n= 9 (45%)</li> <li>died of HL: n= 6 (30%)</li> <li>died of causes unrelated to disease/therapy: n= 5 (25%)</li> </ul> </li> </ul> <p>• <b>BPT:</b> n=25 (18%) of 141 <ul style="list-style-type: none"> <li>OS at 5 years: P=0.001: A: 63% vs B: 90%</li> <li>CR rates: P=0.299: A: 91% vs B: 93%</li> <li>PFS at 5 years: P=0.531: A: 71% vs B: 80%</li> </ul> </p> <p>• <b>Risk factors for BPT (A vs B):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: P=0.009; 49 vs 29</li> <li>BPT-rate: P=0.001: 33% in ≥ 40 yrs vs 11% &lt; 40 yrs:</li> </ul> </p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> not reported</li> <li><b>ITT:</b> n/a</li> <li><b>Randomisation:</b> n/a</li> <li><b>Blinding:</b> n/a</li> <li><b>Funding:</b> “The authors indicated no potential conflicts of interest.”</li> <li><b>Other limitations:</b> retrospective</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gender: male: n= 76 (54%), female: n= 65 (46%)</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>ABVD (P=0.006): n=22/81, 27% vs 59/81(72%)</li> <li>MOPP/ABV(D) (P=0.006): n=2/47</li> <li>G-CSF (P=0.014): n=19/74 (26%) in G-CSF receiving vs n=6/67 (9%) in not receiving</li> </ul>	
(Ng, Li et al. 2008)  Cohort study	<p><b>n = 52</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>newly diagnosed, biopsy proven, classic HD</li> <li>receiving bleomycin-based chemotherapy with or without mediastinal radiotherapy</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	<p>n = 52</p> <p>A: n=29 (56%) CHT alone</p> <p>B: n=23 (44%) CHT plus mediastinal RT</p> <p>CHT regimen: n=46: ABVD n=6: adriamycin, bleomycin, vinblastine, gemcitabine</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: median: 31 yrs.</li> <li>Stage: I/II: n= 35 (68%), III/IV: n= 17 Recurrence</li> </ul>	none	<ul style="list-style-type: none"> <li>%DLCO at 1 month, 6 months, 1 year after therapy</li> <li>Factors predictive of clinical significant pulmonary toxicity</li> <li>Factors predictive of persistently reduced %DCLO over time</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>QoL: not reported</li> <li>OS: not reported</li> <li>PFS: not reported</li> <li>AE: not reported</li> <li>QoL: not reported</li> <li>Other: <ul style="list-style-type: none"> <li>baseline median %DCLO: <ul style="list-style-type: none"> <li>A: 94% (53% to 121%)</li> <li>B: 107% (65% to 139%)</li> </ul> </li> <li>Average decline: <ul style="list-style-type: none"> <li>B: 13% (P=0.002)</li> </ul> </li> <li>%DCLO at 1 month: <ul style="list-style-type: none"> <li>A: 12% (P&lt;0.001)</li> <li>B: 18% (P=0.005)</li> </ul> </li> <li>%DCLO at 6 months: <ul style="list-style-type: none"> <li>A: 2% (P=0.09)</li> <li>B: 10% (P=0.0005)</li> </ul> </li> <li>%DCLO at 1 year: <ul style="list-style-type: none"> <li>A: 3% (P=1.0)</li> </ul> </li> </ul> </li></ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> median: 30 months</li> <li><b>ITT:</b> n/a</li> <li><b>Randomisation:</b> n/a</li> <li><b>Blinding:</b> n/a</li> <li><b>Funding:</b> American Society of Hematology Junior Faculty Clinical Research Award</li> <li><b>Other limitations:</b> no control group</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
		status: not reported			<ul style="list-style-type: none"> <li>• B: 13% (P=0.003)</li> <li>• Factors predictive of clinical significant pulmonary toxicity               <ul style="list-style-type: none"> <li>• n=6 (12%) had bleomycin toxicity</li> </ul> </li> <li>• age significantly predicted bleomycin toxicity:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• n=3/5 (60%) &lt;60 yrs</li> <li>• n=3/47 (4%) &lt;=60 yrs (P=0.008)</li> </ul> </li> <li>• Factors predictive of persistently reduced %DCLO (&gt;15% decline from baseline) over time               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 mnts: A (20%) vs (B) 52%, P=0.03</li> <li>• 1 y: A (14%) vs B (37%), P=0.15</li> </ul> </li> <li>• B:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• (MLD &gt;= 13 Gy or V20 &gt;=33%) vs (MLD&lt;13Gy or V20&lt;33%) persistently reduced %DCLO, P=0.01</li> </ul> </li> <li>• B: Smokers vs non-smokers, persistently reduced %DCLO at 1 y (P=0.036)</li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Villani, Viola et al. 2002)  Abstract only	<b>n = 39</b>  <b>Inclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Untreated</li> <li>stages IIB, III and IV Hodgkin's disease</li> </ul> <b>Exclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>not reported</li> </ul>	n = 39 ChT + RT  <b>Baseline characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> not reported</li> <li><b>Stage:</b> IIB, III and IV</li> <li><b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	none	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Time-course of pulmonary function parameters</b></li> <li><b>Time-course of transfer lung factor for carbon monoxide</b></li> <li><b>Pulmonary toxicity</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entire cohort, significant associated with less decline in %DLCO at 1 y: <ul style="list-style-type: none"> <li>lower pretreatment %DLCO (P=0.01)</li> <li>lack of smoking history (P=0.02)</li> <li>lower MLD (P=0.02)</li> </ul> </li> <li><b>OS:</b> not reported</li> <li><b>PFS:</b> not reported</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Other:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>After follow-up &gt; 1 years, all pts were in complete remission</li> </ul> </li> <li>After combined modality treatment, no significant improvement of spirometric parameters (VC, FVC, FEV1, FEF 25-27%, TLC, PEF)</li> <li>Time course of DLCO (%predicted): <ul style="list-style-type: none"> <li>CHT+RT vs baseline: 85.0+-2.5 vs 99.6+-3.6, P&gt;0.05</li> <li>CHT+RT vs baseline at follow-up: 86.9+-2.71 vs 99.6+-3.6, P&gt;0.05</li> </ul> </li> <li>DCLO/VA:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> not reported</li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> <li><b>Randomisation:</b> not reported</li> <li><b>Blinding:</b> not reported</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> NA</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHT+RT at follow-up vs baseline: 76.8+2.3 vs 79.9+2.3, P&gt;0.05</li> <li>• Dm (ml/min/mmHg) CHT+RT vs baseline: 37.8+3.1 vs 50.3+3.9, P&gt;0.05</li> <li>• Pulmonary toxicity: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 1: n=14, 48.7%</li> <li>• Grade 2: n=5, 35.8%</li> <li>• Grade 3: n=1, 2.5%</li> </ul> </li> </ul>	

Tabelle 74: Evidenzbasierte Empfehlung 11.37.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Anderson, Remedios et al. 2018) (ovarian sub-study of RATHL trial)	<p><b>n = 67</b></p> <p>Female participants (18 - 45 years) from the randomised phase 3 RATHL trial. Participants were treated with two cycles of ABVD or ABVD followed by interim PET scan (and then treatment adaptation according to the interim PET scan result (positive or negative))</p> <p><b>Inclusion Criteria</b> (of RATHL trial):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologically confirmed classic HL</li> </ul>	<p><b>n = 24</b> received ABVD and <b>n = 33</b> received AVD</p> <p><b>n = 4</b> received BEACOPP and <b>n = 6</b> escalated BEACOPP</p>	n/a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ovarian function (assessed by use of serum antimüllerian hormone and follicle-stimulating hormone measurements)</li> </ul>	<p>Antimüllerian hormone concentrations decreased in all participants during chemotherapy treatment with reciprocal increases in follicle-stimulating hormone concentrations.</p> <p>At 1 year after chemotherapy, antimüllerian hormone concentrations recovered to a median of 10.5 pmol/L (IQR 4.3-17.3) in the ABVD-AVD group, but little recovery was seen after BEACOPP (median 0.11 pmol/L [0.07-0.20]). Age also affected the extent of ovarian</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> Dec. 13 2010 - Dec. 19 2012</li> <li>• <b>Follow-up:</b> 3 years</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> yes</li> <li>• <b>Funding:</b> funded by Cancer Research UK (reference CRUK/07/033)</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stages IIB – IV or IIA with adverse features</li> <li>No previous treatment</li> <li>Performance status 0 - 3</li> </ul>				function recovery, with antimüllerian hormone recovery in participants aged 35 years or older in the ABVD-AVD group to 37% (SD 10) of their before treatment concentrations, compared with full recovery to 127% (SD 12) in those younger than 35 years (p<0.0001). Follicle-stimulating hormone recovery to less than 25 IU/L occurred for 95% of women younger than 35 years in the ABVD-AVD group by 2 years and was also dependent on age (hazard ratio 0.49, 95% CI 0.37–0.65; p<0.0001).	
(Baxter, Sutradhar et al. 2013) Retrospective cohort study 2b	<p><b>n = 18.461</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Women aged 20 to 34 years at diagnosis of malignancy other than gynecological malignancy between 1992 and 1999 in Canada and surviving at least 5 years after initial diagnosis</li> </ul>	<p><b>n = 3,285</b> young survivors <b>N=358</b> (10.9%) had HL Group at risk</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> mean: 28.8 (SD: 4.1)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> </ul>	<p><b>n = 15,176</b> control</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> mean: 28.6 (SD: 4.1)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Recurrence status: not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Child birth rate</b></li> <li><b>Time to child birth at least 12 months after diagnosis</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> not reported</li> <li><b>PFS:</b> not reported</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> </ul> <p>Other:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cumulative 10-year Rate of childbirth: <ul style="list-style-type: none"> <li>HL patients: 43.2%</li> <li>Control: 46.4%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> median in survivors without childbirth: 12.4 and 13 years (control)</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> not reported</li> <li><b>Funding:</b> Study was supported by the Canadian Institutes for</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Bramswig, Riepenhausen et al. 2015) Non-RCT 2b	<p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>died within five years of diagnosis</li> <li>diagnosed with a gynaecological malignancy</li> <li>registered in OCR for a previous malignancy</li> <li>were not continuously eligible for provincial health insurance coverage for at least seven years after diagnosis (or until death)</li> </ul> <p><b>n = 3.244.467</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Female patients &lt;18 years treated for HL on basis of five different study protocols between 1978 and 1995 in Germany and Austria. Inclusion of patients in ongoing remission before first childbirth and with follow-up &gt;5 years.</li> <li>Control group consisted of a sample of female German population aged 16-49 years.</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recurrence status: not reported</li> </ul> <p><b>n = 467</b> Intervention</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age at diagnosis:</b> median. 13.8 (range: 2.9-17.9)</li> <li><b>Stage:</b> not reported</li> <li>Recurrence status: not reported</li> </ul>	<p><b>n = 3 244 000</b> Female German population as reported in Mikrozensus 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Proportion of mothers</b></li> <li><b>Cumulative incidence of parenthood</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Time to child birth at least 12 months after diagnosis <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall: HR: 0.90 (95% CI: 0.76 to 1.07)</li> <li>Subgroup analyses: <ul style="list-style-type: none"> <li>With pre-diagnosis child birth: HR: 0.57 (95%CI: 0.36 to 0.91)</li> <li>No pre-diagnosis child birth: HR: 0.96 (95% CI: 0.79 to 1.16)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li><b>OS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>10-year OS in all 590 patients: 95% (95% CI 93-97)</li> <li>20-year OS: 92% (95% CI 90-94)</li> </ul> </li> <li><b>PFS:</b> not reported</li> <li><b>AE:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> <li><b>Other:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proportion of mothers: <ul style="list-style-type: none"> <li>No statistical significant difference between HL patients and control group, except for subgroup aged 40-44 years. In this subset of patients proportion of mothers was significantly different</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p>Health Research and the Ontario Ministry of Research and Innovation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Other limitations:</b> retrospective</li> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> Median observational period was 20.4 years</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> not reported</li> <li><b>Funding:</b> Study was funded by Deutsche Kinderkrebsstiftung, Jens-Brunken-Stiftung für Leukämie und Lymphomforschung, and Kinderkrebshilfe Münster</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					favoring control group (61% vs. 78% (CON), P=0.001) Factors influencing cumulative incidence of parenthood	
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age at diagnosis               <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR: 0.99 (95%CI: 0.96 to 1.02)</li> <li>• P= 0.5</li> </ul> </li> <li>• Laparotomy               <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR: 0.81 (95%CI: 0.62 to 1.05)</li> <li>• P= 0.11</li> </ul> </li> <li>• Therapy group (HL stage)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR: 0.85 (95%CI: 0.73 to 1.00)</li> <li>• P= 0.04</li> </ul> </li> <li>• Cycles of procarbazine               <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR: 0.95 (95%CI: 0.89 to 1.00)</li> <li>• P= 0.06</li> </ul> </li> <li>• Alkylating agent dose score               <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR: 0.93 (95%CI: 0.87 to 1.00)</li> <li>• P= 0.05</li> </ul> </li> </ul>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(De Bruin, Huisbrink et al. 2008) Cohort study 2b	<p><b>n = 518</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>female 5-year HL survivors</li> <li>&lt; 51 years of age</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>postmenopausal at study entry</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age:</b> at first treatment: 14-21 yrs: n= 172 (33.2%), 22-28 yrs: n= 170 (32.8%), 29-39 yrs: n= 176 (34.0%)</li> <li><b>Stage:</b> I: n= 92 (17.8%), II: n= 273 (52.7%), III: n= 64 (12.4%), IV: n= 36 (6.9%), unknown: n= 53 (10.2%)</li> <li>Recurrence status: not reported</li> </ul>	<p>cohort analysis: women were followed from day of first treatment for HL until whichever came first</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>menopause (n= 97)</li> <li>age 40 years (n= 219)</li> <li>last known date of menopausal status (n = 122 including date of death)</li> <li>second primary malignancy (n = 26)</li> </ul>	none	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Long-term risk of BC and gonodotoxic ChT</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Treatment protocol (Moskowitz, Nademanee et al.) <ul style="list-style-type: none"> <li>HR: 0.93 (95%CI: 0.98 to 1.05)</li> <li>P=0.48</li> </ul> </li> <li>Radiation field <ul style="list-style-type: none"> <li>HR: 0.76 (95%CI: 0.61 to 0.95), favoring above diaphragma &gt; adomen without pelvis &gt; pelvis</li> <li>P=0.01</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study Duration:</b> not reported</li> <li><b>Follow-up:</b> median follow up of 9.4 years</li> <li><b>ITT:</b> not reported</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> not reported</li> <li><b>Other limitations:</b> none</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Franchi- Rezgui, Rousselot et al. 2003) Cohort study 2b	<b>n = 84</b> Long-term female survivors after treatment for HL (n = 42) and NHL (n = 42)  <b>Inclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age ≤ 40 years at diagnosis</li> <li>• Diagnosis before December 31, 1996</li> <li>• Follow-up &gt; 3 years after the last treatment</li> <li>• Treated with ≥ 3 ChT cycles (incl alkylating agents)</li> <li>• No pelvic or total body irradiation</li> </ul> <b>Exclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Women treated with ABVD alone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• date of surgical menopause (n = 7)</li> <li>• date of direct radiation to the ovaries (n = 47)</li> </ul> n/a	none	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pregnancy</b></li> <li>• <b>Primary ovarian failure (POF)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pregnancy:</b> N = 31 became pregnant at a median time of 57 months (18–140 months) after treatment</li> <li>• <b>Primary ovarian failure:</b> N = 34 POF N = 19 retained relative fertility Age influences POF, if women receive alkylating agents.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> (after lymphoma diagnosis) median 100 (range 40 – 180) months</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> </ul>
(Haukvik, Dieset et al. 2006) Cohort study	<b>n = 99</b> <b>Inclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• female</li> </ul>	<b>n = 99</b> RT	<b>n = 67</b> RT+ChT	• <b>Treatment- realtd POF</b>	• <b>POF:</b> 37.4% of total pts after RT+ChT Risk of POF is significantly	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> median. 20 yrs.</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
2b	<p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• did not answer the questionnaire</li> <li>• received pelvic radiation in L and inverted Y-fields</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> at diagnosis HL: 9-29 yrs: 62, 30-40 yrs: 37</li> <li>• <b>Stage:</b> at diagnosis HL: I-II: n= 67, III-IV: n= 32</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>				<p>higher, if pts receive ChT additional to RT</p> <p>Risk of POF increased with alkylating agents</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ITT:</b> not reported</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> not reported</li> <li>• <b>Other limitations:</b> none</li> </ul>
(van der Kaaij, Heutte et al. 2012) Cohort study 2b	<p><b>n = 460</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Female treatment-naive HL patients included in HD1 to HD9 trials between 1964 to 2004</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Concomitant or previous malignancies</li> <li>• Serious comorbidities</li> </ul>	<p><b>n = 460</b></p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age at treatment start: range 15 - 24 n = 192, range 25 - 34 n = 195, range 35 - 39 n = 73</li> <li>• Stage: I-II: n= 409, III-IV: n= 51</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Premature ovarian failure (POF)</b></li> <li>• <b>Risk factors for POF</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>POF:</b> after median follow-up (16 years), 77 of 460 women developed POF. Incidence of POF was 20.1% (95% CI 15.9% - 24.8%) compared with 0.9% (95%CI 0.3% - 1.5%) in the general population. The cumulative risk of POF for treatment with alkylating chemotherapy (n = 202) was 60% (95% CI 41% - 79%) and only 3% (95% CI 1% - 7%) or 6% (95% CI, 2% to 20%) for treatment with nonalkylating chemotherapy (ABVD or EBVP, n = 151).</li> </ul> <p><b>Risk factors for POF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkylating chemotherapy: Women</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> median 16 years (range 5 - 45 years)</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> Study was supported by a research grant from the Lance Armstrong Foundation and by a travel grant from the Rene ´ Vogels Stichting</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
					<p>treated with alkylating chemotherapy had an age-adjusted HR of 12.31 (95% CI, 5.90 to 25.68; P &lt; .001) for POF occurrence compared with women not treated with alkylating chemotherapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The HR for POF associated with age <math>\geq 32</math> at treatment was 15.65 (95% CI, 1.88 to 130; P = .01</li> </ul> <p>No statistical significant influence could be demonstrated for smoking, stage of HL, B symptoms or treatment period.</p>	

Tabelle 75: Evidenzbasierte Empfehlung 11.38.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Behringer, Breuer et al. 2005) Subgroup analysis of 2 RCTS 1b	<p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>15-75 years</li> <li>biopsy-proven HL at diagnosis</li> </ul>	<p>HD7 arm A: N=32 (EF) HD7 arm B: N=26 (ABVD) HD8 arm A: N=94 (COPP/ABVD + EF)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Menstrual status</b></li> </ul>	<p>2 studies included</p> <p><b>Results:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS:</b> not reported</li> <li><b>PFS:</b> not reported</li> <li><b>Safety/AEs:</b> not reported</li> <li><b>QoL:</b> not reported</li> </ul>	<p><b>Follow-Up:</b> Median: 3.2 years</p> <p><b>Randomisation:</b> yes</p> <p><b>ITT:</b> n/a</p> <p><b>Blinding:</b> n/a</p> <p><b>Funding:</b> Deutsche Krebshilfe,</p>	HD 7 – HD 9

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>adequate organ function, left ventricular ejection fraction greater than 0.45, forced expiratory volume in 1 second or diffusion capacity of carbon monoxide greater than 60% of predicted, Karnofsky performance score greater than 60, and WBC count greater than 3,500/<math>\mu</math>L, hemoglobin level greater than 8 g/dL, and platelets greater than 100,000/<math>\mu</math>L</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p>	<p>HD8 arm B: N=94 (COPP/ABVD + RT + EF)</p> <p>HD9 arm A: N=32 (COPP/ABVD)</p> <p>HD9 arm B: N=53 (BEACOPP)</p> <p>HD9 arm C: N=74 (BEACOPP increased size)</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Other relevant outcomes</li> <li>Menstrual status: <ul style="list-style-type: none"> <li>51.4% of the women 8x dose-escalated BEACOPP had continuous amenorrhea. Amenorrhea was significantly more frequent after dose-escalated BEACOPP compared with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine; cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine or standard BEACOPP (P = 0.0066)</li> <li>Amenorrhea after therapy was most pronounced in women with advanced-stage HL (P &lt; 0.0001), &gt; 30 yrs at treatment (P = 0.0065), women who did not take oral contraceptives during ChT (P = 0.0002).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Descriptive statistics:</b> <u>patient characteristics</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age at diagnosis:</b> 15-29 years: 245, 30-40 years: 160</li> <li><b>Stage at diagnosis:</b> Early stage: 58, Intermediate stage: 188, Advanced stage: 159</li> </ul>	<p>Bundesministerium für Bildung und Forschung, Kompetenznetz Maligne Lymphome</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
-------------------------	------------------------	---------------------------------	--------------------------	-----------------	----------------------------	--

- not reported

- **Treatment modality:** Radiotherapy alone: 32, Combined-modality and chemotherapy alone: 373

Evidenzbasierte Empfehlung 11.38.: [Behringer 2012](#)

Tabelle 76: Evidenzbasierte Empfehlung 11.39.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Falorio, Biasoli et al. 2013) Retrospective case series 4	<p><b>n = 238</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Female HL patients aged 14-40 at time of diagnosis without relapse or disease progression after initial treatment. Moreover patients must have had regular cycle prior to therapy and no evidence for gynecological disorders affecting reproductive function</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Not reported</li> </ul>	<p><b>n = 238</b></p> <p>One single observational group</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> ≤30: n= 175 (74%), &gt;30: n= 63 (26%)</li> <li>• <b>Stage:</b> I-IIA: n= 103 (43%), IIB-IV: n= 135 (57%)</li> <li>• <b>Recurrence status:</b> not reported</li> </ul>	none	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Impaired gonadal function</b></li> <li>• <b>Fertility rate</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Impaired gonadal function</b></li> <li>• 25% had impaired gonadal function</li> <li>• <b>Factors</b></li> <li>• Age &gt;30 years <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR: 2.4 (95%CI: 1.3 to 4.6)</li> <li>• P=0.005</li> <li>• HL stage IIB-IV</li> <li>• OR: 2.28 (95%CI: 1.2 to 4.3)</li> <li>• P=0.011</li> </ul> </li> <li>• Oral contraceptives <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR: 0.29 (95%CI: 0.13 to 0.61)</li> <li>• P=0.001</li> </ul> </li> <li>• GNRH analogues <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR: 0.23 (95%CI: 0.11 to 0.47)</li> <li>• P&lt;0.001</li> </ul> </li> <li>• Radiation therapy <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR: 0.39 (95%CI: 0.21 to 0.72)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> median: 7 years</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> Some authors supported by <b>Associazione Angela Serra per la Ricerca sul Cancro, Modena, Italy and FaPERJ (Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro) and by Faperj grant</b></li> <li>• <b>Other limitations:</b> none</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Letourneau, Ebbel et al. 2012) retrospective survey study	<p><b>n = 1041</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 to 40 years old female patients</li> <li>• history of leukemia, Hodgkin's disease, non-Hodgkin Lymphoma, breast cancer, or gastrointestinal (GI) cancer</li> <li>• treated between 1993 and 2007</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• outdated contact information in the cancer registry</li> <li>• physician thought participation in the study would cause undue</li> </ul>	n/a	none	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infertility</li> <li>• Ovarian function</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P=0.002</li> <li>• Number of therapies &gt;1                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR: 10.8 (95%CI: 4.22 to 27.5)</li> <li>• P&lt;0.001</li> </ul> </li> <li>• Number of pre-diagnosis pregnancies ≥1                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR: 1.5 (95%CI: 0.82 to 2.85)</li> <li>• P=0.18</li> </ul> </li> <li>• Fertility rate                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pre-treatment rate: 0.42</li> <li>• Post-treatment rate: 0.40</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> not reported</li> <li>• <b>Follow-up:</b> not reported</li> <li>• <b>ITT:</b> no</li> <li>• <b>Randomisation:</b> yes</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> "This project was supported by National Institute of Health grant number TL1 RR024129."</li> <li>• <b>Other limitations:</b> none</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	psychological burden (due to severe co-morbid mental illness)					

Evidenzbasierte Empfehlung 1139.: [Franchi-Rezgui 2003](#), [Haukvik 2006](#), [De Bruin 2008](#), [van der Kaaij 2012](#)

**Tabelle 77: Evidenzbasierte Empfehlung 11.40.**

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Kiserud, Fossa et al. 2009) Cohort study 2b	<p><b>n = 294</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Males treated for HL and/or NHL</li> <li>• ≤50 years of age at diagnosis</li> <li>• Registered at NRH</li> <li>• Period of diagnosis: 1 January 1980 – 31 December 2002</li> <li>• Age ≥ 18 at time of survey (January 2007)</li> <li>• Alive in June 2007</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients who received total brain irradiation or scrotal irradiation</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age at survey: 21-39 years: 66, 40-49 years: 86, 50-56</li> </ul>	<b>n/a</b>	<b>n/a</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gonadal function in male patients</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 49% (n = 144) of patients had all gonadal hormones within normal ranges, 60 (20%) displayed exocrine hypogonadism (isolated elevated FSH, with LH, SHBG and testosterone within normal range) and in almost one-third (n=90, 30%) the hormone levels were compatible with endocrine hypogonadism (testosterone below and/or LH above normal range, independent of FSH).</li> <li>• There was a statistically significant association between treatment group and groups of gonadal dysfunction (P &lt; 0.001). Compared to those treated with</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> survey carried out in January 2007</li> <li>• <b>Follow-up:</b> median observation time in years: 15 (range 4 – 28)</li> <li>• <b>ITT:</b> n/a</li> <li>• <b>Randomisation:</b> no</li> <li>• <b>Blinding:</b> no</li> <li>• <b>Funding:</b> Study was financed with the aid of EXTRA funds from the Norwegian Foundation for Health and Rehabilitation and The Norwegian Cancer Society</li> <li>• <b>Other limitations:</b> compliers were older than non-compliers (may have caused a biased patient sample with a slightly higher proportion of hypogonadism in the</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>years: 75, 57-75 years: 67</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stage: HL patients (n = 165): Stage I/II n = 105, stage III/IV n = 60; NHL patients (n = 129): stage I/II n = 67, stage III/IV n = 62</li> </ul> <p>Recurrence status: HL patients: first relapse n = 27, <math>\geq 2^{\text{nd}}</math> relapse n = 5; NHL patients: first relapse: n = 35, <math>\geq 2^{\text{nd}}</math> relapse n = 12</p>				<p>no/low gonadotoxic chemotherapy patients from all other treatment groups had significantly elevated risk for exocrine hypogonadism. Patients from the other treatment groups, except those in the med-NHL group, also had significantly elevated risk for endocrine hypogonadism compared with the group treated with no/low gonadotoxic chemotherapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Because of the adverse health effects following long-lasting endocrine hypogonadism, gonadal hormones should be assessed regularly in male lymphoma survivors</li> <li>Risk factors: Treatment with alkylating agents, high-dose chemotherapy with autologous stem cell support, patients who are 50 years and older</li> </ul>	<p>sample than in the total population of male lymphoma survivors). Ranges for testosterone were not age-adjusted.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chronic co-morbidity or any long-lasting medication was not considered in the study.</li> <li>7 patients registered with both HL and NHL, treated according to their first diagnosis</li> </ul>

## 12.3.8.6. Welche Maßnahmen können Fatigue reduzieren? (Vijayakumar and Myrianthopoulos) (EK)

Tabelle 78: Evidenzbasierte Empfehlung 11.41.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
(Daniels, Oerlemans et al. 2013) SR of cohort and cross-sectional studies 2a	Cohort (longitudinal) and cross-sectional studies from 1990 to August 2012 in Web of Science, PubMed, PsychINFO  <b>Inclusion criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>HL survivors</li> <li>English language</li> <li>Mesurement of fatigue by generic and/or fatigue-specific questionnaires</li> </ul> <b>Exclusion criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Studies before 1990</li> <li>Studies combining results of</li> </ul>	Reporting of fatigue	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevalence of fatigue</li> <li>Fatigue scores</li> <li>Risk factors for fatigue</li> </ul>	<p>22 studies included in review (published between 1993 – 2013)</p> <p>No meta-analysis; qualitative reporting of fatigue</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prevalence Fatigue occurred in 11% to 76% of HL patients after treatment. In comparison with a healthy population based control group patients with HL were significantly more likely to suffer from fatigue (26-30%) than control group (10%).</li> <li>Fatigue scores In most studies, authors detected statistically significant higher fatigue scores in HL patients compared to norm populations or matched patients (mean differences ranged from 5 to 13%).</li> <li>Risk factors for fatigue The review authors describe a trend towards a higher incidence in older, female, smoking, lower educated or relapsed patients. Moreover, fatigue seems to occur more frequently in</li> </ul>	<p>Overall quality of included studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Definition and measurement of fatigue varies between studies; a variety of questionnaires used to measure fatigue, unclear how these questionnaires correlate</li> </ul> <p><b>Funding:</b> not reported</p>	Ganz 2003 Heutte 2009 Loge 2000 Knobel 2001 Norum 1996 Ng 2013 Greil 1999 Miltenyi 2010 Hjemstad 2005 Hjemstad 2006 Loge 1999 Mols 2006 Oldervoll 2007 Ruffer 2003 Bloom 1993 Joly 1996 Ng 200 Van Tulder 1994 Wettergren 2003 Brandt 2010 Gil-fernandez 2003



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>more than one type of tumor</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studies addressing fatigue in a specific subgroup of patients such as those who had intensified treatment for relapsed or refractory HL</li> </ul>			patients with late complications, combined therapies, systemic		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Daniels, Oerlemans et al. 2014) Cross-sectional study	<p>N = 180 HL survivors</p> <p>Patients diagnosed with HL between 1 January 1999 and 1 December 2010 were selected from a database.</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Not reported</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Not reported</li> </ul>	N = 180	General population	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue, measured with QLQ-C30</li> <li>• Anxiety</li> <li>• Depression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalence of fatigue was significantly higher among HL survivors than in the norm population (FAS 41% vs. 23%, P &lt; 0.001; QLQ-C30 43% vs. 28%, P = 0.002)</li> <li>• Among the HL patients, 23% had high symptom levels of anxiety and 18% of depression, compared with 13%</li> </ul>	<p><b>Study duration:</b> May 2009 – May 2011</p> <p><b>Follow-Up:</b></p> <p><b>Randomisation:</b> n/a</p> <p><b>ITT:</b> n/a</p> <p><b>Blinding:</b> n/a</p> <p><b>Funding:</b> The study was partly supported by the charitable JonkerDriessen Foundation and The Netherlands organisation for health research and development (Zon-MW), and through PHAROS</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age at survey: mean 46 (range 19-84)</li> <li>• Stage at diagnosis: I n = 31, II n = 94, III n = 26; IV n = 18</li> <li>• Recurrence status: not reported</li> </ul>				<p>and 12% in the general population, respectively.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Of the HL survivors with high symptom levels of depression, 97% also reported fatigue.</li> <li>• Depression was strongly associated with high levels of fatigue and, to a lesser extent, anxiety and comorbidity.</li> </ul>	

Tabelle 79: Evidenzbasierte Empfehlung 11.41.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(Behringer, Goergen et al. 2016) Non-RCT 2b	<p><b>n = 4529</b></p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients (18-60 years old) with treatment naïve HL randomised to GHSG trials HD13, HD14 or HD15</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nonqualified and older [&gt; 60 years] patients were excluded while screening for the initially enrolled sample (n=5306 patients)</li> </ul>	<p><b>n = 1348</b></p> <p>Patients with severe fatigue (sFA) at baseline</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median 33 (IQR 25 – 43), range 18-60</li> <li>• <b>Stage:</b> Early favourable: 213, early</li> </ul>	<p><b>n = 2271</b></p> <p>Patients without sFA at baseline</p> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> median 35 (IQR 26-44), range 18-60</li> <li>• <b>Stage:</b> Early favourable: 742, early</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sFA</li> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• Employment</li> <li>• Financial problems</li> <li>• Medical consultations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sFA: Baseline sFA was reported by 37% of patients with available data. During the survivorship period, the proportion of survivors reporting sFA was substantially lower and remained relatively stable from year 1 (24% of survivors) to year 5 (20% of survivors) of follow-up. sFA was more</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Study Duration:</b> GHSG trials: all started Jan. 23 2003 - HD13: - Sep. 30 2009 HD14: - Dec. 23 2009 HD15: - April 18 2008</li> <li>• <b>Follow-up:</b> survivors were investigated up to 9 years after primary therapy; median observation time for OS: 58 (range 42-78, control group), 55</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
		unfavourable: 481, advanced: 654 • <b>Recurrence status:</b> not reported	unfavourable: 826, advanced: 703 • <b>Recurrence status:</b> not reported		frequent among female compared with male patients at all analyzed time points. • <b>OS:</b> • HR: 1.07 (95% CI: 0.76 to 1.5) • P=0.72 • Baseline sFA had no significant effect on OS. • <b>PFS:</b> • HR: 1.19 (95% CI: 0.96 to 1.49) • P=0.12 • Baseline sFA had no significant effect on PFS. • <b>Other:</b> • Employment Patients with sFA at baseline were statistically significant fewer working in full or part time. OR for employment pattern at 5. year of follow- up: OR 0.29 (95% CI: 0.21 to 0.41) P<0.001	months (range 40-43, sFA patients) • <b>ITT:</b> no • <b>Randomisation:</b> no • <b>Blinding:</b> no • <b>Funding:</b> Study was supported by the Frauke Weiskam + Christel Ruranski Stiftung • <b>Other limitations:</b> High-rate of missing data due to self- reported results → sensitivity analyses using imputed data
(Kreissl, Mueller et al. 2016) Cohort study	<b>n = 4215</b> (patients with fatigue data) <b>Inclusion Criteria:</b>	n/a	n/a	• <b>Fatigue scores</b> • <b>Risk factors for fatigue</b>	Fatigue scores (max. 100) • At baseline: HD13: 30.8, mean HD14: 39.8, mean	• <b>Study Duration:</b> *all started Jan. 23 2003 - HD13: - Sep. 30 2009

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
(longitudinal) study 2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients (18-60 years old) with newly diagnosed early-stage favorable HL (HD13), early-stage and unfavorable HL (HD14) or advanced-stage HL (HD15) treated in trials of GHSG.</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Incomplete diagnosis of stage of disease</li> <li>Prior or concurrent treatment which prevents treatment according to protocol</li> <li>HL as a composite lymphoma</li> <li>Prior chemotherapy or radiation</li> <li>Malignant disease with the last 5 years</li> <li>More (see appendix)</li> </ul> <p><b>Baseline characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Age and stages:</b> median 38 in n = 881 (early stage unfavourable group, HD13), median 32 in n = 1588</li> </ul>				<p>HD15: 49.0, mean</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 years after treatment HD13: 28.5, mean HD14: 28.8, mean HD15: 30.7, mean</li> <li>5 years after treatment HD13: 30.8, mean HD14: 27.1, mean HD15: 28.2, mean</li> <li>Mean fatigue score was elevated even before start of treatment in comparison with control group. The highest score was documented during systemic chemotherapy independently from HL stage.</li> <li>Risk factors Age significantly influenced fatigue scores, but no evidence for an effect was observed for sex or HL risk factors.</li> </ul>	<p>HD14: - Dec. 23 2009 Hd15: - April 18 2008</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Follow-up:</b> from diagnosis up to 5 years after end of treatment</li> <li><b>ITT:</b> no</li> <li><b>Randomisation:</b> no</li> <li><b>Blinding:</b> no</li> <li><b>Funding:</b> The Deutsche Krebshilfe funded the HD13, HD14, and HD15 trials</li> <li><b>Other limitations:</b> co-morbidities (depression, anxiety and sleep disorders) not investigated; substantial amount of missing values</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	(unfavourable stages, HD14), median 34 in n = 1746 (advanced stages, HD15); ranges 18 - 60  <b>Recurrence status:</b> not reported					

**12.3.8.7. Stellenwert der PET/CT-Untersuchung in der Nachsorge**  
Derzeit keine Empfehlungen zugeordnet.

### 12.3.8.8. Bewertung der Evidenz zum Kapitel Nachsorge

Literatur: (Radford, Eardley et al. 1997), (Torrey, Poen et al. 1997), (Dryver, Jernstrom et al. 2003)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.2. Nachsorgeuntersuchung - Anamnese	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>
		Erkennen von Rezidiven	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Literatur: (Radford, Eardley et al. 1997), (Torrey, Poen et al. 1997), (Dryver, Jernstrom et al. 2003)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.3. Nachsorgeuntersuchung - körperliche Untersuchung	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>
		Erkennen von Rezidiven	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Literatur (Dryver, Jernstrom et al. 2003), (Jakobsen, Hutchings et al. 2016)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.6. Nachsorgeuntersuchung - CT	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Erkennen von Rezidiven	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low

Literatur: (Torrey, Poen et al. 1997)

(Torrey, Poen et al. 1997) Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.7. Nachsorgeuntersuchung - Röntgen Thorax	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>
		Erkennen von Rezidiven	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

11.14.: [Albert 2008](#), [Havrilesky 2014](#)

Literatur: (Lee, Pintilie et al. 2008), (Howell, Searle et al. 2009), (Swerdlow, Cooke et al. 2012), (Schellong, Riepenhausen et al. 2014)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.15 Frauen - Mammakarzinom Früherkennung untersuchung	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Not reported
		Erkennen von Sekundärneoplasien	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Literatur: (Saslow, Boetes et al. 2007), (Howell, Searle et al. 2009)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.16. Frauen (Alter bei Erstdiagnose des Hodgkin Lymphoms <30 Jahre) - Mammakarzinom Früherkennung untersuchung	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Not reported
		Erkennen von Sekundärneoplasien	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Literatur: (Swerdlow, Higgins et al. 2007), (Andersson, Naslund et al. 2009), (Myrehaug, Pintilie et al. 2010), (Galper, Yu et al. 2011), (van Leeuwen and Ng 2016)



Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.17. Früherkennung Herzerkrankung	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>
		Erkennen von Organtoxizität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Literatur: (Swerdlow, Higgins et al. 2007), (Kupeli, Hazirolan et al. 2009)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.19. Früherkennung Herzerkrankung - Therapie	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>
		Erkennen von Organtoxizität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Literatur: (Kleikamp, Schnepfer et al. 1997), (Heidenreich, Schnittger et al. 2007), (Swerdlow, Higgins et al. 2007), (Kupeli, Hazirolan et al. 2009), (Myrehaug, Pintilie et al. 2010)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.21. Früherkennung Herzerkrankung - nach Bestrahlung	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Not reported

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.21. Früherkennung Herzerkrankung - nach Bestrahlung		Erkennen Organtoxizität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Literatur: (Kleikamp, Schnepfer et al. 1997), (Heidenreich, Schnittger et al. 2007), (Swerdlow, Higgins et al. 2007), (Kupeli, Hazirolan et al. 2009), (Myrehaug, Pintilie et al. 2010)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.22. Früherkennung Herzerkrankung - nach Bestrahlung und ohne Anthrazykline		Gesamtüberleben						Not reported
	Beobachtungsstudien	Erkennen Organtoxizität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Literatur: (Aviles, Neri et al. 2005)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.24. Früherkennung Herzerkrankung – ohne Bestrahlung, nach Anthrazyklintherapie	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>
		Erkennen Organtoxizität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

11.28.: (Heidenreich, Hancock et al. 2005)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.28. Diagnostik Herzinsuffizienz (Echokardiographie)	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	Not reported
		Erkennen Organtoxizität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Literatur: (Bethge, Guggenberger et al. 2000), (Illes, Biro et al. 2003), (Hancock, Cox et al. 1991)

Empfehlung 11.34. Früherkennung Schilddrüsenerkrankung	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Not reported
		Erkennen Organtoxizität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Literatur: (Bethge, Guggenberger et al. 2000), (Illes, Biro et al. 2003), (Hancock, Cox et al. 1991)

Empfehlung 11.30. Früherkennung Schilddrüsenerkrankung	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Not reported
		Erkennen Organtoxizität	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>very low</b>

1: Endpunkte nicht durch Therapie, indirekte Evidenz

Literatur: (Bethge, Guggenberger et al. 2000), (Illes, Biro et al. 2003), (Hancock, Cox et al. 1991)

Empfehlung 11.31. Früherkennung Schilddrüsenerkrankung - Laborwerte	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Not reported

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.31. Früherkennung Schilddrüsenerkrankung - Laborwerte		Erkennen	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>very low</b>
		Organtoxizität						

1: Endpunkte nicht durch Therapie, indirekte Evidenz

Literatur: (Ng, Li et al. 2008), (Martin, Ristow et al. 2005), (Villani, Viola et al. 2002)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.34. Früherkennung Lungenerkrankung - Lungenfunktionsprüfung	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	+1	-	⊕⊕⊕⊕ <b>very low</b>
		Erkennen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>
		Organtoxizität						

1: sehr wenige Ereignisse

Literatur: (Anderson, Remedios et al. 2018), (Bramswig, Riepenhausen et al. 2015); (Franchi-Rezgui, Rousselot et al. 2003), (Haukvik, Dieset et al. 2006), (De Bruin, Huisbrink et al. 2008), (van der Kaaij, Heutte et al. 2012), (Baxter, Sutradhar et al. 2013),

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.37. Kinderwunsch	Beobachtungs- studien	Schwangerschaften	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>
		Fertilität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>
		Primär ovarielles Versagen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Literatur: (Behringer, Breuer et al. 2005), (Behringer, Thielen et al. 2012)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.38. Menstruations- störungen	Beobachtungs- studien	Sekundäre Amenorrhoe	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Literatur: (Franchi-Rezgui, Rousselot et al. 2003), (Haukvik, Dieset et al. 2006), (De Bruin, Huisbrink et al. 2008), (van der Kaaij, Heutte et al. 2012), (Falorio, Biasoli et al. 2013), (Letourneau, Ebbel et al. 2012)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.39. Vorzeitige Menopause	Beobachtungs- studien	Vorzeitige Menopause	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Literatur: (Kiserud, Fossa et al. 2009)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
<b>11.40.</b> Testosteronmangel								
	Beobachtungsstudien	Testosteronmangel	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b>

Literatur: (Daniels, Oerlemans et al. 2013), (Daniels, Oerlemans et al. 2014), Kreissl 2016 (Kreissl, Mueller et al. 2016), (Behringer, Goergen et al. 2016)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
<b>11.41.</b> Früherkennung Fatigue								
	Beobachtungsstudien	Inzidenz Fatigue	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ <b>low</b>

## 13. Literatur

1. Aapro, M. S., J. Bohlius, D. A. Cameron, L. Dal Lago, J. P. Donnelly, N. Kearney, G. H. Lyman, R. Pettengell, V. C. Tjan-Heijnen, J. Walewski, D. C. Weber and C. Zielinski (2011). "2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours." *Eur J Cancer* **47**(1): 8-32.
2. Adams, H. J. and T. C. Kwee (2016). "Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis." *Ann Hematol* **95**: 695-706.
3. Adams, H. J., T. C. Kwee, B. de Keizer, R. Fijnheer, J. M. de Klerk, A. S. Littooi and R. A. Nievelstein (2014). "Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary?" *Annals of Oncology* **25**(5): 921-927.
4. Adams, H. J., R. A. Nievelstein and T. C. Kwee (2015b). "Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma." *Blood Rev* **29**(6): 417-425.
5. Akpek, G., R. F. Ambinder, S. Piantadosi, R. A. Abrams, R. A. Brodsky, G. B. Vogelsang, M. L. Zahurak, D. Fuller, C. B. Miller, S. J. Noga, E. Fuchs, I. W. Flinn, P. O'Donnell, E. J. Seifter, R. B. Mann and R. J. Jones (2001). "Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma." *J Clin Oncol* **19**(23): 4314-4321.
6. Alibhai, S. M. H., S. Durbano, H. Breunis, J. M. Brandwein, N. Timilshina, G. A. Tomlinson, P. I. Oh and S. N. Culos-Reed (2015) "A phase II exercise randomized controlled trial for patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy." *Leukemia research* DOI: 10.1016/j.leukres.2015.08.012.
7. Anderson, R. A., R. Remedios, A. A. Kirkwood, P. Patrick, L. Stevens, L. Clifton-Hadley, T. Roberts, C. Hatton, N. Kalakonda, D. W. Milligan, P. McKay, C. Rowntree, F. M. Scott and P. W. M. Johnson (2018). "Determinants of ovarian function after response-adapted therapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (RATHL): a secondary analysis of a randomised phase 3 trial." *Lancet Oncology* **19**(10): 1328-1337.
8. Andersson, A., U. Naslund, B. Tavelin, G. Enblad, A. Gustavsson and B. Malmer (2009). "Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors--retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention." *Int J Cancer* **124**(8): 1914-1917.
9. Andre, M. P., T. Girinsky, M. Federico, O. Reman, C. Fortpied, M. Gotti, O. Casasnovas, P. Brice, R. van der Maazen, A. Re, V. Edeline, C. Ferme, G. van Imhoff, F. Merli, R. Bouabdallah, C. Sebban, L. Specht, A. Stamatoullas, R. Delarue, V. Fiaccadori, M. Bellei, T. Raveloarivahy, A. Versari, M. Hutchings, M. Meignan and J. Raemaekers (2017). "Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial." *J Clin Oncol*: Jco2016686394.
10. Antoni, D., S. Natarajan-Ame, P. Meyer, C. Niederst, K. Bourahla and G. Noel (2013). "Contribution of three-dimensional conformal intensity-modulated radiation therapy for women affected by bulky stage II supradiaphragmatic Hodgkin disease." *Radiat Oncol* **8**: 112.
11. Arakelyan, N., J. P. Jais, C. Tomowiack, P. Colombat, C. Berthou, B. Desablens, M. P. Moles-Moreau, T. Gastinne, P. Quittet, P. Casassus, A. Pourhiet-Le Mevel, C. Ghandour, J. Brière, P. Colonna and J. M. Andrieu (2013) "Intermediate stage Hodgkin lymphoma in partial remission after three or four courses of doxorubicin, bleomycin, vinblastine dacarbazine: no benefit of one course of intensive chemotherapy before irradiation." *Leukemia & lymphoma*, 76-82 DOI: 10.3109/10428194.2012.701737.
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. (1. Auflage 2012). "AWMF-Regelwerk "Leitlinien"." 09.12.2013, from <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>.
13. Armand, P., A. Engert, A. Younes, M. Fanale, A. Santoro, P. L. Zinzani, J. M. Timmerman, G. P. Collins, R. Ramchandren, J. B. Cohen, J. P. De Boer, J. Kuruvilla, K. J. Savage, M. Trneny, M. A. Shipp, K. Kato, A. Sumbul, B. Farsaci and S. M. Ansell (2018). "Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial." *J Clin Oncol* **36**(14): 1428-1439.
14. Aviles, A., N. Neri, J. M. Nambo, J. Huerta-Guzman, A. Talavera and S. Cleto (2005). "Late cardiac toxicity secondary to treatment in Hodgkin's disease. A study comparing doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone in combined therapy." *Leuk Lymphoma* **46**(7): 1023-1028.
15. Bachanova, V., L. J. Burns, T. Wang, J. Carreras, R. P. Gale, P. H. Wiernik, K. K. Ballen, B. Wirk, R. Munker, D. A. Rizzieri, Y. B. Chen, J. Gibson, G. Akpek, L. J. Costa, R. T. Kamble, M. D. Aljurf, J. W. Hsu, M. S. Cairo, H. C. Schouten, U. Bacher, B. N. Savani, J. R. Wingard, H. M. Lazarus, G. G.



- Laport, S. Montoto, D. G. Maloney, S. M. Smith, C. Brunstein and W. Saber (2015). "Alternative donors extend transplantation for patients with lymphoma who lack an HLA matched donor." *Bone Marrow Transplantation* **50**(2): 197-203.
16. Baetz, T., J. Dudebout, J. Salerno, J. Dobranowski, E. Eisenhauer, D. Langer, L. Jimenez-Juan, U. Metser, M. O'Malley and A. Singnurkar (2016). Positron Emission Tomography in Hodgkin Lymphoma Patients Undergoing Curative-Intent Treatment. C. C. Ontario. Ontario.
  17. Balshem, H., M. Helfand, H. J. Schunemann, A. D. Oxman, R. Kunz, J. Brozek, G. E. Vist, Y. Falck-Ytter, J. Meerpohl, S. Norris and G. H. Guyatt (2011). "GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence." *J Clin Epidemiol* **64**(4): 401-406.
  18. Barrington, S. F., E. H. Phillips, N. Counsell, B. Hancock, R. Pettengell, P. Johnson, W. Townsend, D. Culligan, B. Popova, L. Clifton-Hadley, A. McMillan, P. Hoskin, M. J. O'Doherty, T. Illidge and J. Radford (2019). "Positron Emission Tomography Score Has Greater Prognostic Significance Than Pretreatment Risk Stratification in Early-Stage Hodgkin Lymphoma in the UK RAPID Study." *Journal of Clinical Oncology* **37**(20): 1732-1741.
  19. Baues, C., S. Marnitz, A. Engert, W. Baus, K. Jablonska, A. Fogliata, A. Vasquez-Torres, M. Scorsetti and L. Cozzi (2018). "Proton versus photon deep inspiration breath hold technique in patients with hodgkin lymphoma and mediastinal radiation : A PLANNING COMPARISON OF DEEP INSPIRATION BREATH HOLD INTENSITY MODULATION RADIOTHERAPY AND INTENSITY MODULATED PROTON THERAPY." *Radiation Oncology* **13**(1): 122.
  20. Baxter, N. N., R. Sutradhar, M. E. DelGuidice, S. Forbes, L. F. Paszat, A. S. Wilton, D. Urbach and L. Rabeneck (2013). "A population-based study of rates of childbirth in recurrence-free female young adult survivors of non-gynecologic malignancies." *BMC Cancer* **13**: 30.
  21. Bednaruk-Mlynski, E., J. Pienkowska, A. Skorzak, B. Malkowski, W. Kulikowski, E. Subocz, J. Dzierzenia, M. Zalewska, K. Lesniewski-Kmak, R. Zaucha, T. Wrobel and J. M. Zaucha (2015). "Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma." *Leuk Lymphoma* **56**(2): 377-382.
  22. Behringer, K., K. Breuer, T. Reineke, M. May, L. Nogova, B. Klimm, T. Schmitz, L. Wildt, V. Diehl and A. Engert (2005). "Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group." *J Clin Oncol* **23**(30): 7555-7564.
  23. Behringer, K., H. Goergen, F. Hitz, J. M. Zijlstra, R. Greil, J. Markova, S. Sasse, M. Fuchs, M. S. Topp, M. Soekler, S. Mathas, J. Meissner, M. Wilhelm, P. Koch, H. W. Lindemann, E. Schalk, R. Semrau, J. Kriz, T. Vieler, M. Bentz, E. Lange, R. Mahlberg, A. Hassler, M. Vogelhuber, D. Hahn, J. Mezger, S. W. Krause, N. Skoetz, B. Böll, B. Tresckow, V. Diehl, M. Hallek, P. Borchmann, H. Stein, H. Eich, A. Engert and T. Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse (2015) "Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial." *Lancet (London, England)*, 1418-1427 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61469-0.
  24. Behringer, K., H. Goergen, H. Muller, I. Thielen, C. Brillant, S. Kreissl, T. V. Halbsguth, J. Meissner, R. Greil, P. Moosmann, O. Shonukan, J. U. Rueffer, H. H. Flechtner, M. Fuchs, V. Diehl, A. Engert and P. Borchmann (2016). "Cancer-Related Fatigue in Patients With and Survivors of Hodgkin Lymphoma: The Impact on Treatment Outcome and Social Reintegration." *J Clin Oncol* **34**(36): 4329-4337.
  25. Behringer, K., I. Thielen, H. Mueller, H. Goergen, A. S. Eibi and J. Rosenbrock (2012) "Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial." *Annals of Oncology*, 1818-1825.
  26. Behringer, K., I. Thielen, H. Mueller, H. Goergen, A. D. Eibl, J. Rosenbrock, T. Halbsguth, D. A. Eichenauer, M. Fuchs, K. S. Reiners, J. H. Renno, K. van der Ven, M. Kuehr, M. von Wolff, V. Diehl, A. Engert and P. Borchmann (2012). "Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial." *Ann Oncol* **23**(7): 1818-1825.
  27. Bergenthal, N., A. Will, F. Streckmann, K. D. Wolkewitz, I. Monsef, A. Engert, T. Elter and N. Skoetz (2014). "Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies." *Cochrane Database of Systematic Reviews* **11**: CD009075.
  28. Bethge, W., D. Guggenberger, M. Bamberg, L. Kanz and C. Bokemeyer (2000). "Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease." *Ann Hematol* **79**(3): 114-118.
  29. Blank, O., B. von Tresckow, I. Monsef, L. Specht, A. Engert and N. Skoetz (2017). "Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma." *Cochrane Database Syst Rev* **4**: Cd007110.

30. Blumenfeld, Z., H. Zur, O. Mischari, N. Schultz and A. Balbir-Gurman (2014) "Cotreatment with GNRH-agonist before and in parallel to gonadotoxic chemotherapy significantly preserves fertility and increases pregnancy rate in addition to cyclic ovarian function." Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.), 226a DOI: 10.1177/1933719114528275.
31. Bohlius, J., C. Herbst, M. Reiser, G. Schwarzer and A. Engert (2008). "Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma." Cochrane Database Syst Rev(4): CD003189.
32. Borchmann, P. (2020). "POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY GUIDED OMISSION OF RADIOTHERAPY IN EARLY-STAGE UNFAVORABLE HODGKIN LYMPHOMA: FINAL RESULTS OF THE INTERNATIONAL, RANDOMIZED PHASE III HD17 TRIAL BY THE GHSG." EHA Library.
33. Borchmann, P., H. Goergen, C. Kobe, A. Lohri, R. Greil, D. A. Eichenauer, J. M. Zijlstra, J. Markova, J. Meissner, M. Feuring-Buske, A. Huttmann, J. Dierlamm, M. Soekler, H. J. Beck, W. Willenbacher, W. D. Ludwig, T. Pabst, M. S. Topp, F. Hitz, M. Bentz, U. B. Keller, D. Kuhnhardt, H. Ostermann, N. Schmitz, B. Hertenstein, W. Aulitzky, G. Maschmeyer, T. Vieler, H. Eich, C. Baues, H. Stein, M. Fuchs, G. Kuhnert, V. Diehl, M. Dietlein and A. Engert (2018). "PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group." Lancet **390**(10114): 2790-2802.
34. Borchmann, P., H. Haverkamp, V. Diehl, T. Cerny, J. Markova, A. D. Ho, H. T. Eich, H. K. Mueller-Hermelink, L. Kanz, R. Greil, A. Rank, U. Paulus, L. Smardova, C. Huber, B. Dorken, C. Nerl, S. W. Krause, R. P. Mueller, M. Fuchs and A. Engert (2011). "Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group." J Clin Oncol **29**(32): 4234-4242.
35. Bramswig, J. H., M. Riepenhausen and G. Schellong (2015). "Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study." Lancet Oncol **16**(6): 667-675.
36. Brincker, H. and S. M. Bentzen (1994). "A re-analysis of available dose-response and time-dose data in Hodgkin's disease." Radiother Oncol **30**(3): 227-230.
37. Brincker, H. and S. M. Bentzen (1994). "A re-analysis of available dose-response and time-dose data in Hodgkin's disease." Radiotherapy and Oncology **30**(3): 227-230.
38. Brockelmann, P. J., H. Muller, O. Casasnovas, M. Hutchings, B. von Tresckow, M. Jurgens, S. J. McCall, F. Morschhauser, M. Fuchs, P. Borchmann, C. H. Moskowitz and A. Engert (2017). "Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma." Ann Oncol.
39. Canellos, G. P., J. R. Anderson, K. J. Propert, N. Nissen, M. R. Cooper, E. S. Henderson, M. R. Green, A. Gottlieb and B. A. Peterson (1992). "Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD." N Engl J Med **327**(21): 1478-1484.
40. Carde, P., M. Karrasch, C. Fortpied, P. Brice, H. Khaled, O. Casasnovas, D. Caillot, I. Gaillard, S. Bologna, C. Ferme, P. J. Lugtenburg, F. Morschhauser, I. Aurer, B. Coiffier, R. Meyer, M. Seftel, M. Wolf, B. Glimelius, A. Sureda and N. Mounier (2016). "Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score  $\geq 3$ , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial." J Clin Oncol **34**(17): 2028-2036.
41. Castagna, L., S. Bramanti, M. Balzarotti, B. Sarina, E. Todisco, A. Anastasia, M. Magagnoli, R. Mazza, A. Nozza, L. Giordano, M. Rodari, E. Rinifilo, A. Chiti and A. Santoro (2009). "Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy." Br J Haematol **145**(3): 369-372.
42. Cella, L., M. Conson, M. C. Pressello, S. Molinelli, U. Schneider, V. Donato, R. Orecchia, M. Salvatore and R. Pacelli (2013). "Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms." Radiat Oncol **8**: 22.
43. Cella, L., R. Liuzzi, M. Magliulo, M. Conson, L. Camera, M. Salvatore and R. Pacelli (2010). "Radiotherapy of large target volumes in Hodgkin's lymphoma: normal tissue sparing capability of forward IMRT versus conventional techniques." Radiat Oncol **5**: 33.
44. Chen, H., J. Li, T. Cui and L. Hu (2011). "Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women." Cochrane Database Syst Rev **11**: CD008018.
45. Chen, H., L. Xiao, J. Li, L. Cui and W. Huang (2019). "Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in

- premenopausal women." Cochrane Database of Systematic Reviews **2019 (3) (no pagination)**(CD008018).
46. Chen, R., A. K. Gopal, S. E. Smith, S. M. Ansell, J. D. Rosenblatt, R. Klasa, J. M. Connors, A. Engert, E. K. Larsen, D. A. Kennedy, E. L. Sievers and A. Younes (2010). "Results of a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma." ASH Annual Meeting Abstracts **116(21)**: 283-.
  47. Chen, R., A. K. Gopal, S. E. Smith, S. M. Ansell, J. D. Rosenblatt, K. J. Savage, J. M. Connors, A. Engert, E. K. Larsen, D. Huebner, A. Fong and A. Younes (2016). "Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma." Blood **128(12)**: 1562-1566.
  48. Chen, R., J. M. Palmer, P. Martin, N. Tsai, Y. Kim, B. T. Chen, L. Popplewell, T. Siddiqi, S. H. Thomas, M. Mott, F. Sahebi, S. Armenian, J. Leonard, A. Nademanee and S. J. Forman (2015). "Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma." Biol Blood Marrow Transplant **21(12)**: 2136-2140.
  49. Chen, R., P. L. Zinzani, M. A. Fanale, P. Armand, N. A. Johnson, P. Brice, J. Radford, V. Ribrag, D. Molin, T. P. Vassilakopoulos, A. Tomita, B. von Tresckow, M. A. Shipp, Y. Zhang, A. D. Ricart, A. Balakumaran and C. H. Moskowitz (2017). "Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma." J Clin Oncol: Jco2016721316.
  50. Chen, R., P. L. Zinzani, H. J. Lee, P. Armand, N. A. Johnson, P. Brice, J. Radford, V. Ribrag, D. Molin, T. P. Vassilakopoulos, A. Tomita, B. von Tresckow, M. A. Shipp, J. Lin, E. Kim, A. Nahar, A. Balakumaran and C. H. Moskowitz (2019). "Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Two-year follow-up of KEYNOTE-087." Blood.
  51. Chera, B. S., C. Rodriguez, C. G. Morris, D. Louis, D. Yeung, Z. Li and N. P. Mendenhall (2009). "Dosimetric comparison of three different involved nodal irradiation techniques for stage II Hodgkin's lymphoma patients: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and three-dimensional proton radiotherapy." International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics **75(4)**: 1173-1180.
  52. Constine, L. S., J. Yahalom, A. K. Ng, D. C. Hodgson, A. Wirth, S. A. Milgrom, N. G. Mikhaeel, H. T. Eich, T. Illidge, U. Ricardi, K. Dieckmann, C. H. Moskowitz, R. Advani, P. M. Mauch, L. Specht and R. T. Hoppe (2018). "The Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group." International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics **100(5)**: 1100-1118.
  53. Crump, M., J. Kuruvilla, S. Couban, D. A. MacDonald, V. Kukreti, C. T. Kouroukis, M. Rubinger, R. Buckstein, K. R. Imrie, M. Federico, N. Di Renzo, K. Howson-Jan, T. Baetz, L. Kaizer, M. Voralia, H. J. Olney, A. R. Turner, J. Sussman, A. E. Hay, M. S. Djurfeldt, R. M. Meyer, B. E. Chen and L. E. Shepherd (2014). "Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12." J Clin Oncol **32(31)**: 3490-3496.
  54. Daniels, L. A., S. Oerlemans, A. D. Krol, C. L. Creutzberg and L. V. van de Poll-Franse (2014). "Chronic fatigue in Hodgkin lymphoma survivors and associations with anxiety, depression and comorbidity." British journal of cancer **110(4)**: 868-874.
  55. Daniels, L. A., S. Oerlemans, A. D. Krol, L. V. van de Poll-Franse and C. L. Creutzberg (2013). "Persisting fatigue in Hodgkin lymphoma survivors: a systematic review." Annals of Hematology **92(8)**: 1023-1032.
  56. De Bruin, M. L., J. Huisbrink, M. Hauptmann, M. A. Kuenen, G. M. Ouwens, M. B. van't Veer, B. M. Aleman and F. E. van Leeuwen (2008). "Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma." Blood **111(1)**: 101-108.
  57. Del Mastro, L., L. Boni, A. Michelotti, T. Gamucci, N. Olmeo, S. Gori, M. Giordano, O. Garrone, P. Pronzato, C. Bighin, A. Levaggi, S. Giraudi, N. Cresti, E. Magnolfi, T. Scotto, C. Vecchio and M. Venturini (2011). "Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial." JAMA **306(3)**: 269-276.
  58. Demeestere, I., P. Brice, F. A. Peccatori, A. Kentos, J. Dupuis, P. Zachee, O. Casasnovas, E. Van Den Neste, J. Dechene, V. De Maertelaer, D. Bron and Y. Englert (2016). "No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial." J Clin Oncol **34(22)**: 2568-2574.
  59. Depaus, J., A. Delcourt and M. Andre (2019). "Therapeutic recommendations for early stage Hodgkin lymphomas." British Journal of Haematology **184(1)**: 9-16.

60. Devillier, R., D. Coso, L. Castagna, I. Brenot Rossi, A. Anastasia, A. Chiti, V. Ivanov, J. M. Schiano, A. Santoro, C. Chabannon, M. Balzarotti, D. Blaise and R. Bouabdallah (2012). "Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy." *Haematologica* 97(7): 1073-1079.
61. Dhakal, S., R. Advani, L. K. Ballas, B. S. Dabaja, C. R. Flowers, C. S. Ha, B. S. Hoppe, N. P. Mendenhall, M. L. Metzger, J. P. Plastaras, K. B. Roberts, R. Shapiro, S. M. Smith, S. A. Terezakis, K. M. Winkfield, A. Younes, L. S. Constine and O.-L. Expert Panel on Radiation (2016). "ACR Appropriateness Criteria Hodgkin Lymphoma-Favorable Prognosis Stage I and II." *American Journal of Clinical Oncology* 39(6): 535-544.
62. Diehl, V., J. Franklin, M. Pfreundschuh, B. Lathan, U. Paulus, D. Hasenclever, H. Tesch, R. Herrmann, B. Dorken, H. K. Muller-Hermelink, E. Duhmke and M. Loeffler (2003). "Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease." *N Engl J Med* 348(24): 2386-2395.
63. Donnez, J. and M. M. Dolmans (2011). "Preservation of fertility in females with haematological malignancy." *Br J Haematol* 154(2): 175-184.
64. Donnez, J., M. M. Dolmans, A. Pellicer, C. Diaz-Garcia, M. Sanchez Serrano, K. T. Schmidt, E. Ernst, V. Luyckx and C. Y. Andersen (2013). "Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation." *Fertil Steril* 99(6): 1503-1513.
65. Dryver, E. T., H. Jernstrom, K. Tompkins, R. Buckstein and K. R. Imrie (2003). "Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value." *Br J Cancer* 89(3): 482-486.
66. Edvardsson, A., M. Kugele, S. Alkner, M. Enmark, J. Nilsson, I. Kristensen, E. Kjellen, S. Engelholm and S. Ceberg (2019). "Comparative treatment planning study for mediastinal Hodgkin's lymphoma: impact on normal tissue dose using deep inspiration breath hold proton and photon therapy." *Acta Oncologica* 58(1): 95-104.
67. Eich, H. T., V. Diehl, H. Gorgen, T. Pabst, J. Markova, J. Debus, A. Ho, B. Dorken, A. Rank, A. L. Grosu, T. Wiegel, J. H. Karstens, R. Greil, N. Willich, H. Schmidberger, H. Dohner, P. Borchmann, H. K. Muller-Hermelink, R. P. Muller and A. Engert (2010). "Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial." *J Clin Oncol* 28(27): 4199-4206.
68. Eley, J. G., T. Friedrich, K. L. Homann, R. M. Howell, M. Scholz, M. Durante and W. D. Newhauser (2016). "Comparative Risk Predictions of Second Cancers After Carbon-Ion Therapy Versus Proton Therapy." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 95(1): 279-286.
69. Engert, A., V. Diehl, J. Franklin, A. Lohri, B. Dorken, W. D. Ludwig, P. Koch, M. Hanel, M. Pfreundschuh, M. Wilhelm, L. Trumper, W. E. Aulitzky, M. Bentz, M. Rummel, O. Sezer, H. K. Muller-Hermelink, D. Hasenclever and M. Loeffler (2009). "Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study." *J Clin Oncol* 27(27): 4548-4554.
70. Engert, A., J. Franklin, H. T. Eich, C. Brillant, S. Sehlen, C. Cartoni, R. Herrmann, M. Pfreundschuh, M. Sieber, H. Tesch, A. Franke, P. Koch, M. de Wit, U. Paulus, D. Hasenclever, M. Loeffler, R. P. Muller, H. K. Muller-Hermelink, E. Duhmke and V. Diehl (2007). "Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial." *J Clin Oncol* 25(23): 3495-3502.
71. Engert, A., H. Goergen, J. Markova, T. Pabst, J. Meissner, J. M. Zijlstra, Z. Kral, D. A. Eichenauer, M. Soekler, R. Greil, S. Kreissl, R. Scheuven, H. Eich, C. Kobe, M. Dietlein, H. Stein, M. Fuchs, V. Diehl and P. Borchmann (2017). "Reduced-intensity chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma :updated results of the open-label, international, randomised phase 3 HD15 trial by the German Hodgkin Study Group." *HemaSphere* 1 (1) (no pagination)(e5).
72. Engert, A., H. Haverkamp, C. Kobe, J. Markova, C. Renner, A. Ho, J. Zijlstra, Z. Kral, M. Fuchs, M. Hallek, L. Kanz, H. Dohner, B. Dorken, N. Engel, M. Topp, S. Klutmann, H. Amthauer, A. Bockisch, R. Kluge, C. Kratochwil, O. Schober, R. Greil, R. Andreesen, M. Kneba, M. Pfreundschuh, H. Stein, H. T. Eich, R. P. Muller, M. Dietlein, P. Borchmann and V. Diehl (2012). "Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial." *Lancet* 379(9828): 1791-1799.
73. Engert, A., H. Haverkamp, C. Kobe, J. Markova, C. Renner, A. Ho, J. Zijlstra, Z. Kral, M. Fuchs, M. Hallek, L. Kanz, H. Dohner, B. Dorken, N. Engel, M. Topp, S. Klutmann, H. Amthauer, A. Bockisch, R. Kluge, C. Kratochwil, O. Schober, R. Greil, R. Andreesen, M. Kneba, M. Pfreundschuh, H. Stein, H. T. Eich, R. P. Müller, M. Dietlein, P. Borchmann, V. Diehl and T.

- Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse (2012). "Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial." *Lancet (London, England)*(9828): 1791-1799.
74. Engert, A., A. Plutschow, H. T. Eich, A. Lohri, B. Dorken, P. Borchmann, B. Berger, R. Greil, K. C. Willborn, M. Wilhelm, J. Debus, M. J. Eble, M. Sokler, A. Ho, A. Rank, A. Ganser, L. Trumper, C. Bokemeyer, H. Kirchner, J. Schubert, Z. Kral, M. Fuchs, H. K. Muller-Hermelink, R. P. Muller and V. Diehl (2010b). "Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma." *N Engl J Med* **363**(7): 640-652.
  75. Engert, A., P. Schiller, A. Josting, R. Herrmann, P. Koch, M. Sieber, F. Boissevain, M. De Wit, J. Mezger, E. Duhme, N. Willich, R. P. Muller, B. F. Schmidt, H. Renner, H. K. Muller-Hermelink, B. Pfistner, J. Wolf, D. Hasenclever, M. Loffler and V. Diehl (2003). "Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group." *J Clin Oncol* **21**(19): 3601-3608.
  76. Falorio, S., I. Biasoli, S. Luminari, G. Quintana, M. Musso, M. Dell'olio, M. R. Specchia, N. di Renzo, M. Cesaretti, G. Buda, D. Vallisa, D. Mannina, A. Andriani, C. S. Chiattonne, M. T. Delamain, C. A. de Souza, N. Spector, F. Angrilli and M. Federico (2013). "Risk factors for impaired gonadal function in female Hodgkin lymphoma survivors: final analysis of a retrospective multicenter joint study from Italian and Brazilian Institutions." *Hematol Oncol* **31**(2): 72-78.
  77. Federico, M., S. Luminari, E. Iannitto, G. Polimeno, L. Marcheselli, A. Montanini, A. La Sala, F. Merli, C. Stelitano, S. Pozzi, R. Scalone, N. Di Renzo, P. Musto, L. Baldini, G. Cervetti, F. Angrilli, P. Mazza, M. Brugiattelli and P. G. Gobbi (2009). "ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial." *J Clin Oncol* **27**(5): 805-811.
  78. Filippi, A. R., R. Ragona, C. Piva, D. Scafa, C. Fiandra, M. Fusella, F. R. Giglioli, F. Lohr and U. Ricardi (2015). "Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **92**(1): 161-168.
  79. Franchi-Rezgui, P., P. Rousselot, M. Espie, J. Briere, J. Pierre Marolleau, C. Gisselbrecht and P. Brice (2003). "Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas." *Hematol J* **4**(2): 116-120.
  80. Fuchs, M., H. Goergen, C. Kobe, G. Kuhnert, A. Lohri, R. Greil, S. Sasse, M. S. Topp, E. Schafer, B. Hertenstein, M. Soekler, M. Vogelhuber, J. M. Zijlstra, U. B. Keller, S. W. Krause, M. Wilhelm, G. Maschmeyer, J. Thiemer, U. Duhrsen, J. Meissner, A. Viardot, H. Eich, C. Baues, V. Diehl, A. Rosenwald, B. von Tresckow, M. Dietlein, P. Borchmann and A. Engert (2019). "Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group." *J Clin Oncol*: Jco1900964.
  81. Furzer, B. J., T. R. Ackland, K. E. Wallman, A. S. Petterson, S. M. Gordon, K. E. Wright and D. J. L. Joske (2016) "A randomised controlled trial comparing the effects of a 12-week supervised exercise versus usual care on outcomes in haematological cancer patients." *Supportive Care in Cancer*, 1697-1707 DOI: 10.1007/s00520-015-2955-7.
  82. G-BA (2017). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom). G. Bundesausschuss.
  83. Gafter-Gvili, A., A. Fraser, M. Paul, L. Vidal, T. A. Lawrie, M. D. van de Wetering, L. C. Kremer and L. Leibovici (2012). "Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy." *Cochrane Database Syst Rev* **1**: Cd004386.
  84. Gajewski, J. L., G. L. Phillips, K. A. Sobocinski, J. O. Armitage, R. P. Gale, R. E. Champlin, R. H. Herzig, D. D. Hurd, S. Jagannath, J. P. Klein, H. M. Lazarus, P. L. McCarthy, Jr., S. Pavlovsky, F. B. Peterson, P. A. Rowlings, J. A. Russell, S. M. Silver, J. M. Vose, P. H. Wiernik, M. M. Bortin and M. M. Horowitz (1996). "Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease." *J Clin Oncol* **14**(2): 572-578.
  85. Galper, S. L., J. B. Yu, P. M. Mauch, J. F. Strasser, B. Silver, A. Lacasce, K. J. Marcus, M. A. Stevenson, M. H. Chen and A. K. Ng (2011). "Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation." *Blood* **117**(2): 412-418.
  86. Gauthier, J., L. Castagna, F. Garnier, T. Guillaume, G. Socie, S. Maury, N. Maillard, R. Tabrizi, T. Marchand, J. Malfuson, A. Gac, E. Gyan, M. Mercier, Y. Beguin, J. Delage, P. Turlure, A. Marçais, S. Nguyen, R. Dulery, J. Bay, A. Huynh, E. Daguindau, J. Cornillon, C. Regny, M. Michallet, R. Peffault de Latour, I. Yakoub-Agha and D. Blaise (2017). "Reduced-intensity and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation from alternative HLA-mismatched donors for Hodgkin lymphoma: a study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy." *Bone Marrow Transplantation* **52**(5): 689-696.

87. Gauthier, J., S. Chantepie, K. Bouabdallah, E. Jost, S. Nguyen, A. C. Gac, G. Damaj, R. Dulery, M. Michallet, J. Delage, P. Lewalle, F. Morschhauser, G. Salles, I. Yakoub-Agha and J. Cornillon (2017). "[Use of alternative donors for allogeneic haematopoietic cell transplantation in lymphoid neoplasms: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]." *Bulletin du Cancer* **104**(12S): S106-S111.
88. Gauthier, J., X. Poire, A. C. Gac, M. Leclerc, T. Guillaume, Y. Chalandon, S. Nguyen, E. Forcade, C. Regny, J. O. Bay, A. Bazarbachi, P. S. Rohrlach, A. Huynh, J. Farhi, T. Marchand, J. V. Malfuson, S. Pilorge, H. Labussiere-Wallet, C. Renard, L. M. Fornecker, M. Detrait, R. Dulery, J. Delage, A. L. Menard, A. Charbonnier, B. Nelken, C. Jubert, F. Suarez, R. P. de la Tour, Y. Beguin, H. Schoemans, D. Blaise and I. Yakoub-Agha (2018). "Better outcome with haploidentical over HLA-matched related donors in patients with Hodgkin's lymphoma undergoing allogeneic haematopoietic cell transplantation-a study by the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy." *Bone Marrow Transplantation* **53**(4): 400-409.
89. Gayoso, J., P. Balsalobre, M. J. Pascual, C. Castilla-Llorente, L. Lopez-Corral, M. Kwon, D. Serrano, J. L. Pinana, P. Herrera, C. Ferra, C. Pascual, I. Heras, P. Montesinos, A. Zabalza, L. Bento, A. Figuera, I. Buno and J. L. Diez-Martin (2016). "Busulfan-based reduced intensity conditioning regimens for haploidentical transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: Spanish multicenter experience." *Bone Marrow Transplantation* **51**(10): 1307-1312.
90. Genadieva-Stavrik, S., A. Boumendil, P. Dreger, K. Peggs, J. Briones, P. Corradini, A. Bacigalupo, G. Socie, F. Bonifazi, H. Finel, A. Velardi, M. Potter, B. Bruno, L. Castagna, R. Malladi, N. Russell and A. Sureda (2016). "Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation." *Annals of Oncology* **27**(12): 2251-2257.
91. Giaccone, L., M. Festuccia, F. Zallio, R. Sorasio, L. Brunello, E. Maffini, C. Dellacasa, R. Passera, G. Iovino, S. Aydin, M. Boccadoro, U. Vitolo, N. Mordini, M. Pini, A. Busca and B. Bruno (2017). "Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma." *Bone Marrow Transplantation* **52**(8): 1208-1211.
92. Girinsky, T., A. Auperin, V. Ribrag, M. Elleuch, C. Ferme, G. Bonniaud, C. Ruelle, J. L. Alberini, A. Celebic and V. Edeline (2014). "Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **89**(5): 1047-1052.
93. Girinsky, T., C. Pichenot, A. Beaudre, M. Ghalibafian and D. Lefkopoulos (2006). "Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes?" *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* **64**(1): 218-226.
94. Grimm, S. E., D. Fayter, B. L. T. Ramaekers, S. Petersohn, R. Riemsma, N. Armstrong, X. Pouwels, W. Witlox, C. Noake, G. Worthy, J. Kleijnen and M. A. Joore (2019). "Pembrolizumab for Treating Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal." *Pharmacoeconomics*.
95. Guyatt, G. H., A. D. Oxman, R. Kunz, J. Brozek, P. Alonso-Coello, D. Rind, P. J. Devereaux, V. M. Montori, B. Freyschuss, G. Vist, R. Jaeschke, J. W. Williams, Jr., M. H. Murad, D. Sinclair, Y. Falck-Ytter, J. Meerpohl, C. Whittington, K. Thorlund, J. Andrews and H. J. Schunemann (2011). "GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision." *J Clin Epidemiol* **64**(12): 1283-1293.
96. Guyatt, G. H., A. D. Oxman, R. Kunz, J. Woodcock, J. Brozek, M. Helfand, P. Alonso-Coello, Y. Falck-Ytter, R. Jaeschke, G. Vist, E. A. Akl, P. N. Post, S. Norris, J. Meerpohl, V. K. Shukla, M. Nasser and H. J. Schunemann (2011). "GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness." *J Clin Epidemiol* **64**(12): 1303-1310.
97. Guyatt, G. H., A. D. Oxman, R. Kunz, J. Woodcock, J. Brozek, M. Helfand, P. Alonso-Coello, P. Glasziou, R. Jaeschke, E. A. Akl, S. Norris, G. Vist, P. Dahm, V. K. Shukla, J. Higgins, Y. Falck-Ytter and H. J. Schunemann (2011). "GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency." *J Clin Epidemiol* **64**(12): 1294-1302.
98. Guyatt, G. H., A. D. Oxman, V. Montori, G. Vist, R. Kunz, J. Brozek, P. Alonso-Coello, B. Djulbegovic, D. Atkins, Y. Falck-Ytter, J. W. Williams, Jr., J. Meerpohl, S. L. Norris, E. A. Akl and H. J. Schunemann (2011). "GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias." *J Clin Epidemiol* **64**(12): 1277-1282.
99. Guyatt, G. H., A. D. Oxman, S. Sultan, P. Glasziou, E. A. Akl, P. Alonso-Coello, D. Atkins, R. Kunz, J. Brozek, V. Montori, R. Jaeschke, D. Rind, P. Dahm, J. Meerpohl, G. Vist, E. Berliner, S. Norris, Y. Falck-Ytter, M. H. Murad and H. J. Schunemann (2011). "GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence." *J Clin Epidemiol* **64**(12): 1311-1316.

100. Guyatt, G. H., A. D. Oxman, G. Vist, R. Kunz, J. Brozek, P. Alonso-Coello, V. Montori, E. A. Akl, B. Djulbegovic, Y. Falck-Ytter, S. L. Norris, J. W. Williams, Jr., D. Atkins, J. Meerpohl and H. J. Schunemann (2011). "GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias)." *J Clin Epidemiol* **64**(4): 407-415.
101. Guyatt, G. H., A. D. Oxman, G. E. Vist, R. Kunz, Y. Falck-Ytter, P. Alonso-Coello and H. J. Schunemann (2008). "GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations." *BMJ* **336**(7650): 924-926.
102. Hancock, S. L., R. S. Cox and I. R. McDougall (1991). "Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease." *N Engl J Med* **325**(9): 599-605.
103. Haukvik, U. K., I. Dieset, T. Bjoro, H. Holte and S. D. Fossa (2006). "Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma." *Ann Oncol* **17**(9): 1428-1433.
104. Heidenreich, P. A., S. L. Hancock, R. H. Vagelos, B. K. Lee and I. Schnittger (2005). "Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation." *American heart journal* **150**(5): 977-982.
105. Heidenreich, P. A., I. Schnittger, H. W. Strauss, R. H. Vagelos, B. K. Lee, C. S. Mariscal, D. J. Tate, S. J. Horning, R. T. Hoppe and S. L. Hancock (2007). "Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease." *J Clin Oncol* **25**(1): 43-49.
106. Herst, J., M. Crump, F. G. Baldassarre, J. MacEachern, J. Sussman, D. Hodgson and M. C. Cheung (2017). "Management of Early-stage Hodgkin Lymphoma: A Practice Guideline." *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)* **29**(1): e5-e12.
107. Holoch, P. and M. Wald (2011). "Current options for preservation of fertility in the male." *Fertil Steril* **96**(2): 286-290.
108. Hoppe, B. S., S. Flampouri, Z. Su, C. G. Morris, N. Latif, N. H. Dang, J. Lynch, Z. Li and N. P. Mendenhall (2012). "Consolidative involved-node proton therapy for Stage IA-III B mediastinal Hodgkin lymphoma: preliminary dosimetric outcomes from a Phase II study." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* **83**(1): 260-267.
109. Hoppe, B. S., C. E. Hill-Kayser, Y. D. Tseng, S. Flampouri, H. M. Elmongy, O. Cahlon, N. P. Mendenhall, A. Maity, L. A. McGee and J. P. Plastaras (2017). "Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma." *Annals of Oncology* **28**(9): 2179-2184.
110. Hoppe, B. S., H. Tsai, G. Larson, G. E. Laramore, C. Vargas, Y. D. Tseng, M. Dunn, L. McGee, O. Cahlon and W. Hartsell (2016). "Proton therapy patterns-of-care and early outcomes for Hodgkin lymphoma: results from the Proton Collaborative Group Registry." *Acta Oncologica* **55**(11): 1378-1380.
111. Horn, S., N. Fournier-Bidoz, V. Pernin, D. Peurien, M. Vaillant, R. Dendale, A. Fourquet and Y. M. Kirova (2016). "Comparison of passive-beam proton therapy, helical tomotherapy and 3D conformal radiation therapy in Hodgkin's lymphoma female patients receiving involved-field or involved site radiation therapy." *Cancer Radiotherapie* **20**(2): 98-103.
112. Howell, S. J., C. Searle, V. Goode, T. Gardener, K. Linton, R. A. Cowan, M. A. Harris, P. Hopwood, R. Swindell, A. Norman, J. Kennedy, A. Howell, A. M. Wardley and J. A. Radford (2009). "The UK national breast cancer screening programme for survivors of Hodgkin lymphoma detects breast cancer at an early stage." *British journal of cancer* **101**(4): 582-588.
113. Hsiao, W., P. J. Stahl, E. C. Osterberg, E. Nejat, G. D. Palermo, Z. Rosenwaks and P. N. Schlegel (2011). "Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience." *J Clin Oncol* **29**(12): 1607-1611.
114. Hutchings, M., A. Loft, M. Hansen, L. M. Pedersen, A. K. Berthelsen, S. Keiding, F. D'Amore, A. M. Boesen, L. Roemer and L. Specht (2006). "Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma." *Haematologica* **91**(4): 482-489.
115. Illes, A., E. Biro, Z. Miltenyi, K. Keresztes, L. Varoczy, C. Andras, S. Sipka and G. Bako (2003). "Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease." *Acta haematologica* **109**(1): 11-17.
116. IQWiG (2016). "[https://www.iqwig.de/download/G16-09\\_Brentuximab-Vedotin\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G16-09_Brentuximab-Vedotin_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf)."
117. Jabbour, E., C. Hosing, G. Ayers, R. Nunez, P. Anderlini, B. Pro, I. Khouri, A. Younes, F. Hagemester, L. Kwak and L. Fayad (2007). "Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma." *Cancer* **109**(12): 2481-2489.
118. Jakobsen, L. H., M. Hutchings, P. de Nully Brown, J. Linderoth, K. J. Mylam, D. Molin, H. E. Johnsen, M. Bogsted, M. Jerkeman and T. C. El-Galaly (2016). "No survival benefit associated with routine surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-based observational study." *Br J Haematol* **173**(2): 236-244.

119. Jarden, M., T. Moller, L. Kjeldsen, H. Birgens, J. F. Christensen, K. Bang Christensen, F. Diderichsen, C. Hendriksen and L. Adamsen (2013). "Patient Activation through Counseling and Exercise--Acute Leukemia (PACE-AL)--a randomized controlled trial." *BMC Cancer* **13**: 446.
120. Jerusalem, G., Y. Beguin, M. F. Fassotte, T. Belhocine, R. Hustinx, P. Rigo and G. Fillet (2003). "Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease." *Ann Oncol* **14**(1): 123-130.
121. Josting, A., H. Muller, P. Borchmann, J. W. Baars, B. Metzner, H. Dohner, I. Aurer, L. Smardova, T. Fischer, D. Niederwieser, K. Schafer-Eckart, N. Schmitz, A. Sureda, J. Glossmann, V. Diehl, D. DeJong, M. L. Hansmann, J. Raemaekers and A. Engert (2010). "Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma." *J Clin Oncol* **28**(34): 5074-5080.
122. Josting, A., L. Nogova, J. Franklin, J. P. Glossmann, H. T. Eich, M. Sieber, T. Schober, H. D. Boettcher, U. Schulz, R. P. Muller, V. Diehl and A. Engert (2005). "Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group." *J Clin Oncol* **23**(7): 1522-1529.
123. Josting, A., C. Rudolph, M. Reiser, M. Mapara, M. Sieber, H. H. Kirchner, B. Dorken, D. K. Hossfeld, V. Diehl and A. Engert (2002). "Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease." *Ann Oncol* **13**(10): 1628-1635.
124. Kanate, A. S., A. Kumar, P. Dreger, M. Dreyling, S. Le Gouill, P. Corradini, C. Bredeson, T. S. Fenske, S. M. Smith, A. Sureda, A. Moskowitz, J. W. Friedberg, D. J. Inwards, A. F. Herrera, M. A. Kharfan-Dabaja, N. Reddy, S. Montoto, S. P. Robinson, S. A. Abutalib, C. Gisselbre, J. Vose, A. Gopal, M. Shadman, M. A. Perales, P. Carpenter, B. N. Savani and M. Hamadani (2019). "Maintenance Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas after Autologous Transplantation: A Consensus Project of ASBMT, CIBMTR, and the Lymphoma Working Party of EBMT." *JAMA Oncology*.
125. Karimi Zarchi, M., M. Forat-Yazdi, M. Nakhai-Moghadam, S. Teimoori and H. Soltani (2012) "Ovarian function preservation by GnRH agonists during chemotherapy with cyclophosphamide in breast cancer patients- A double blind randomized control trial clinical." *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 10.
126. Kiserud, C. E., A. Fossa, T. Bjoro, H. Holte, M. Cvancarova and S. D. Fossa (2009). "Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy." *Br J Cancer* **100**(3): 455-463.
127. Kleikamp, G., U. Schnepfer and R. Korfer (1997). "Coronary artery and aortic valve disease as a long-term sequel of mediastinal and thoracic irradiation." *The Thoracic and cardiovascular surgeon* **45**(1): 27-31.
128. Knips, L., N. Bergenthal, F. Streckmann, I. Monsef, T. Elter and N. Skoetz (2019). "Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies." *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1).
129. Kobe, C., M. Dietlein, J. Franklin, J. Markova, A. Lohri, H. Amthauer, S. Klutmann, W. H. Knapp, J. M. Zijlstra, A. Bockisch, M. Weckesser, R. Lorenz, M. Schreckenberger, R. Bares, H. T. Eich, R. P. Mueller, M. Fuchs, P. Borchmann, H. Schicha, V. Diehl and A. Engert (2008). "Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma." *Blood* **112**(10): 3989-3994.
130. Koeck, J., Y. Abo-Madyan, H. T. Eich, F. Stieler, J. Fleckenstein, J. Kriz, R. P. Mueller, F. Wenz and F. Lohr (2012). "Clinical relevance of different dose calculation strategies for mediastinal IMRT in Hodgkin's disease." *Strahlenther Onkol* **188**(8): 653-659.
131. Kreissl, S., H. Mueller, H. Goergen, A. Mayer, C. Brillant, K. Behringer, T. V. Halbsguth, F. Hitz, M. Soekler, O. Shonukan, J. U. Rueffer, H. H. Flechtner, M. Fuchs, V. Diehl, A. Engert and P. Borchmann (2016). "Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group." *Lancet Oncol* **17**(10): 1453-1462.
132. Kriz, J., M. Spickermann, P. Lehrich, H. Schmidberger, G. Reinartz, H. Eich and U. Haverkamp (2015). "Breath-hold technique in conventional APPA or intensity-modulated radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: Comparison of ILROG IS-RT and the GHSG IF-RT." *Strahlentherapie und Onkologie* **191**(9): 717-725.
133. Kupeli, S., T. Hazirolan, A. Varan, D. Akata, D. Alehan, M. Hayran, A. Besim and M. Buyukpamukcu (2009). "Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma." *J Clin Oncol* **28**(6): 1025-1030.
134. Lacerda, M. P., C. Arrais Rodrigues, A. D. Pereira, Y. Novis, M. Fonseca, R. L. Silva, M. Macedo, N. Hamerschlak, I. Esteves, J. Schmidt Filho, M. M. Nascimento and V. Rocha (2017). "Human Leukocyte Antigen-Haploidentical Transplantation for Relapsed/Refractory Hodgkin



- Lymphoma: A Multicenter Analysis." *Biology of Blood & Marrow Transplantation* **23**(4): 705-707.
135. Lee, A. I., D. S. Zuckerman, A. D. Van den Abbeele, S. L. Aquino, D. Crowley, C. Toomey, A. S. Lacasce, Y. Feng, D. S. Neuberg and E. P. Hochberg (2010). "Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis." *Cancer* **116**(16): 3835-3842.
  136. Lee, L., M. Pintilie, D. C. Hodgson, P. E. Goss and M. Crump (2008). "Screening mammography for young women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin's lymphoma." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* **19**(1): 62-67.
  137. Leitlinienprogramm Onkologie (2013) "(Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie".
  138. Letourneau, J. M., E. E. Ebbel, P. P. Katz, K. H. Oktay, C. E. McCulloch, W. Z. Ai, A. J. Chien, M. E. Melisko, M. I. Cedars and M. P. Rosen (2012). "Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer." *Cancer* **118**(7): 1933-1939.
  139. Linch, D. C., D. Winfield, A. H. Goldstone, D. Moir, B. Hancock, A. McMillan, R. Chopra, D. Milligan and G. V. Hudson (1993). "Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial." *Lancet* **341**(8852): 1051-1054.
  140. Maraldo, M. V., N. P. Brodin, M. C. Aznar, I. R. Vogelius, P. Munck af Rosenschold, P. M. Petersen and L. Specht (2013a). "Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma." *Ann Oncol* **24**(8): 2113-2118.
  141. Maraldo, M. V., N. P. Brodin, M. C. Aznar, I. R. Vogelius, P. Munck Af Rosenschold, P. M. Petersen and L. Specht (2014). "Doses to head and neck normal tissues for early stage Hodgkin lymphoma after involved node radiotherapy." *Radiotherapy & Oncology* **110**(3): 441-447.
  142. Mariotti, J., R. Devillier, S. Bramanti, B. Sarina, S. Furst, A. Granata, C. Faucher, S. Harbi, L. Morabito, C. Chabannon, C. Carlo-Stella, R. Bouabdallah, A. Santoro, D. Blaise and L. Castagna (2018). "T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Hodgkin Lymphoma Relapsed after Autologous Transplantation: Reduced Incidence of Relapse and of Chronic Graft-versus-Host Disease Compared with HLA-Identical Related Donors." *Biology of Blood & Marrow Transplantation* **24**(3): 627-632.
  143. Martin, W. G., K. M. Ristow, T. M. Habermann, J. P. Colgan, T. E. Witzig and S. M. Ansell (2005). "Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **23**(30): 7614-7620.
  144. Martino, M., M. Festuccia, R. Fedele, G. Console, M. Cimminiello, P. Gavarotti and B. Bruno (2016). "Salvage treatment for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: role of allografting, brentuximab vedotin and newer agents." *Expert Opinion on Biological Therapy* **16**(3): 347-364.
  145. Messer, M., A. Steinzen, E. Vervolgyi, C. Lerch, B. Richter, P. Dreger and A. Herrmann-Frank (2014). "Unrelated and alternative donor allogeneic stem cell transplant in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review." *Leukemia & Lymphoma* **55**(2): 296-306.
  146. Milpied, N., A. K. Fielding, R. M. Pearce, P. Ernst and A. H. Goldstone (1996). "Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation." *J Clin Oncol* **14**(4): 1291-1296.
  147. Moccia, A. A., F. Hitz, P. Hoskins, R. Klasa, M. M. Power, K. J. Savage, T. Shenkier, J. D. Shepherd, G. W. Slack, K. W. Song, R. D. Gascoyne, J. M. Connors and L. H. Sehn (2017). "Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma." *Leuk Lymphoma* **58**(2): 324-332.
  148. Mocikova, H., P. Obortlikova, B. Vackova and M. Trneny (2010). "Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study." *Ann Oncol* **21**(6): 1222-1227.
  149. Mocikova, H., R. Pytlik, J. Markova, K. Steinerova, Z. Kral, D. Belada, M. Trnkova, M. Trneny, V. Koza, J. Mayer, P. Zak and T. Kozak (2011). "Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma." *Leuk Lymphoma* **52**(9): 1668-1674.

150. Moore, H. C., J. M. Unger, K. A. Phillips, F. Boyle, E. Hitre, D. Porter, P. A. Francis, L. J. Goldstein, H. L. Gomez, C. S. Vallejos, A. H. Partridge, S. R. Dakhil, A. A. Garcia, J. Gralow, J. M. Lombard, J. F. Forbes, S. Martino, W. E. Barlow, C. J. Fabian, L. Minasian, F. L. Meyskens, Jr., R. D. Gelber, G. N. Hortobagyi, K. S. Albain and P. S. Investigators (2015). "Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy." *New England Journal of Medicine* 372(10): 923-932.
151. Morschhauser, F., P. Brice, C. Ferme, M. Divine, G. Salles, R. Bouabdallah, C. Sebban, L. Voillat, O. Casasnovas, A. Stamatoullas, K. Bouabdallah, M. Andre, J. P. Jais, D. Cazals-Hatem and C. Gisselbrecht (2008). "Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group." *J Clin Oncol* 26(36): 5980-5987.
152. Moskowitz, A. J., H. Schoder, J. Yahalom, S. J. McCall, S. Y. Fox, J. Gerecitano, R. Grewal, P. A. Hamlin, S. Horwitz, R. Kobos, A. Kumar, M. Matasar, A. Noy, M. L. Palomba, M. A. Perales, C. S. Portlock, C. Sauter, N. Shukla, P. Steinherz, D. Straus, T. Trippett, A. Younes, A. Zelenetz and C. H. Moskowitz (2015). "PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study." *Lancet Oncol* 16(3): 284-292.
153. Moskowitz, C. H., M. J. Matasar, A. D. Zelenetz, S. D. Nimer, J. Gerecitano, P. Hamlin, S. Horwitz, A. J. Moskowitz, A. Noy, L. Palomba, M. A. Perales, C. Portlock, D. Straus, J. C. Maragulia, H. Schoder and J. Yahalom (2012) "Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma." *Blood*, 1665-1670 DOI: 10.1182/blood-2011-10-388058.
154. Moskowitz, C. H., A. Nademanee, T. Masszi, E. Agura, J. Holowiecki, M. H. Abidi, A. I. Chen, P. Stiff, A. M. Gianni, A. Carella, D. Osmanov, V. Bachanova, J. Sweetenham, A. Sureda, D. Huebner, E. L. Sievers, A. Chi, E. K. Larsen, N. N. Hunder, J. Walewski and A. S. Group (2015). "Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.[Erratum appears in Lancet. 2015 Aug 8;386(9993):532; PMID: 26293441]." *Lancet* 385(9980): 1853-1862.
155. Moskowitz, C. H., J. Walewski, A. Nademanee, T. Masszi, E. Agura, J. Holowiecki, M. H. Abidi, A. I. Chen, P. Stiff, S. Viviani, V. Bachanova, A. Sureda, T. McClendon, C. Lee, J. Lisano and J. Sweetenham (2018). "Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse." *Blood* 132(25): 2639-2642.
156. Myrehaug, S., M. Pintilie, L. Yun, M. Crump, R. W. Tsang, R. M. Meyer, J. Sussman, E. Yu and D. C. Hodgson (2010). "A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease." *Blood* 116(13): 2237-2240.
157. Ng, A. K., S. Li, D. Neuberg, R. Chi, D. C. Fisher, B. Silver and P. M. Mauch (2008). "A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 19(10): 1754-1758.
158. Ng, A. K. and F. E. van Leeuwen (2016). "Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance." *Seminars in Hematology* 53(3): 209-215.
159. Nieto, Y., U. Popat, P. Anderlini, B. Valdez, B. Andersson, P. Liu, C. Hosing, E. J. Shpall, A. Alousi, P. Kebriaei, M. Qazilbash, S. Parmar, Q. Bashir, N. Shah, I. Khouri, G. Rondon, R. Champlin and R. B. Jones (2013) "Autologous Stem Cell Transplantation for Refractory or Poor-Risk Relapsed Hodgkin's Lymphoma: Effect of the Specific High-Dose Chemotherapy Regimen on Outcome." *Biology of blood and marrow transplantation*, 410-417 DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.10.029.
160. Ntentas, G., K. Dedeckova, M. Andriik, M. C. Aznar, B. George, J. Kubes, S. C. Darby and D. J. Cutter (2019). "Clinical Intensity Modulated Proton Therapy for Hodgkin Lymphoma: Which Patients Benefit the Most?" *Practical Radiation Oncology* 9(3): 179-187.
161. Palmer, J., T. Goggins, G. Broadwater, N. Chao, M. Horwitz, A. Beaven, K. Sullivan, R. E. Coleman and D. Rizzieri (2011). "Early post transplant (F-18) 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography does not predict outcome for patients undergoing auto-SCT in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma." *Bone Marrow Transplant* 46(6): 847-851.
162. Paumier, A., M. Ghalibafian, J. Gilmore, A. Beaudre, P. Blanchard, M. el Nemr, F. Azoury, H. al Hamokles, D. Lefkopoulos and T. Girinsky (2012). "Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 82(4): 1522-1527.
163. Petrausch, U., P. Samaras, P. Veit-Haibach, A. Tschopp, J. D. Soyka, A. Knuth, T. F. Hany, A. Mischo, C. Renner and N. G. Schaefer (2010). "Hodgkin's lymphoma in remission after

- first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up?" *Ann Oncol* 21(5): 1053-1057.
164. Radford, J. A., A. Eardley, C. Woodman and D. Crowther (1997). "Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records." *BMJ* 314(7077): 343.
  165. Rancea, M., I. Monsef, B. von Tresckow, A. Engert and N. Skoetz (2013) "High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma." *Cochrane Database of Systematic Reviews* DOI: 10.1002/14651858.CD009411.pub2.
  166. Rashidi, A., M. Ebadi and A. F. Cashen (2016). "Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis." *Bone Marrow Transplantation* 51(4): 521-528.
  167. Rechner, L. A., M. V. Maraldo, I. R. Vogelius, X. R. Zhu, B. S. Dabaja, N. P. Brodin, P. M. Petersen, L. Specht and M. C. Aznar (2017). "Life years lost attributable to late effects after radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma: The impact of proton therapy and/or deep inspiration breath hold." *Radiotherapy & Oncology* 125(1): 41-47.
  168. Roberts, K. B., A. Younes, D. C. Hodgson, R. Advani, B. S. Dabaja, S. Dhakal, C. R. Flowers, C. S. Ha, B. S. Hoppe, N. P. Mendenhall, M. L. Metzger, J. P. Plataras, R. Shapiro, S. M. Smith, S. A. Terezakis, K. M. Winkfield, L. S. Constine and O. Expert Panel on Radiation (2016). "ACR Appropriateness Criteria Hodgkin Lymphoma-Unfavorable Clinical Stage I and II." *American Journal of Clinical Oncology* 39(4): 384-395.
  169. Ruffer, J. U., V. Ballova, J. Glossmann, M. Sieber, J. Franklin, L. Nogova, V. Diehl and A. Josting (2005). "BEACOPP and COPP/ABVD as salvage treatment after primary extended field radiation therapy of early stage Hodgkins disease - results of the German Hodgkin Study Group." *Leuk Lymphoma* 46(11): 1561-1567.
  170. Sachsman, S., B. S. Hoppe, N. P. Mendenhall, A. Holtzman, Z. Li, W. Slayton, M. Joyce, E. Sandler and S. Flampouri (2015). "Proton therapy to the subdiaphragmatic region in the management of patients with Hodgkin lymphoma." *Leukemia & Lymphoma* 56(7): 2019-2024.
  171. Santoro, A., H. Bredenfeld, L. Devizzi, H. Tesch, V. Bonfante, S. Viviani, F. Fiedler, H. S. Parra, C. Benoehr, M. Pacini, G. Bonadonna and V. Diehl (2000). "Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study." *J Clin Oncol* 18(13): 2615-2619.
  172. Santoro, A., M. Magagnoli, M. Spina, G. Pinotti, L. Siracusano, M. Michieli, A. Nozza, B. Sarina, E. Morengi, L. Castagna, U. Tirelli and M. Balzarotti (2007). "Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma." *Haematologica* 92(1): 35-41.
  173. Saslow, D., C. Boetes, W. Burke, S. Harms, M. O. Leach, C. D. Lehman, E. Morris, E. Pisano, M. Schnall, S. Sener, R. A. Smith, E. Warner, M. Yaffe, K. S. Andrews and C. A. Russell (2007). "American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography." *CA: a cancer journal for clinicians* 57(2): 75-89.
  174. Sasse, S., P. J. Brockelmann, H. Goergen, A. Plutschow, H. Muller, S. Kreissl, C. Buerkle, S. Borchmann, M. Fuchs, P. Borchmann, V. Diehl and A. Engert (2017). "Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials." *Journal of Clinical Oncology* 35(18): 1999-2007.
  175. Sasse, S., P. J. Brockelmann, H. Goergen, A. Plutschow, H. Muller, S. Kreissl, C. Buerkle, S. Borchmann, M. Fuchs, P. Borchmann, V. Diehl and A. Engert (2017). "Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials." *J Clin Oncol*: Jco2016709410.
  176. Schellong, G., M. Riepenhausen, K. Ehlert, J. Bramswig, W. Dorffel, D. German Working Group on the Long-Term Sequelae of Hodgkin's, R. K. Schmutzler, K. Rhiem, U. Bick, B. German Consortium for Hereditary and C. Ovarian (2014). "Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence--an observational study with up to 33-year follow-up." *Deutsches Ärzteblatt international* 111(1-2): 3-9.
  177. Schmitz, N., B. Pfistner, M. Sextro, M. Sieber, A. M. Carella, M. Haenel, F. Boissevain, R. Zschaber, P. Muller, H. Kirchner, A. Lohri, S. Decker, B. Koch, D. Hasenclever, A. H. Goldstone and V. Diehl (2002). "Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial." *Lancet* 359(9323): 2065-2071.
  178. Schot, B. W., J. M. Zijlstra, W. J. Sluiter, G. W. van Imhoff, J. Pruijm, W. Vaalburg and E. Vellenga (2007). "Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma." *Blood* 109(2): 486-491.

179. Sibon, D., F. Morschhauser, M. Resche-Rigon, D. Ghez, J. Dupuis, A. Marcais, B. Deau-Fischer, R. Bouabdallah, C. Sebban, G. Salles and P. Brice (2016). "Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group." *Haematologica* **101**(4): 474-481.
180. Sickinger, M.-T., B. von Tresckow, C. Kobe, A. Engert, P. Borchmann and N. Skoetz (2015). "Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma." *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1).
181. Sickinger, M. T., B. von Tresckow, C. Kobe, A. Engert, P. Borchmann and N. Skoetz (2015). "Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma." *Cochrane Database Syst Rev* **1**: Cd010533.
182. Skoetz, N., S. Trelle, M. Rancea, H. Haverkamp, V. Diehl, A. Engert and P. Borchmann (2013). "Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis." *Lancet Oncology* **14**(10): 943-952.
183. Skoetz, N., A. Will, I. Monsef, C. Brillant, A. Engert and B. von Tresckow (2017). "Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma." *Cochrane Database Syst Rev* **5**: Cd007941.
184. Specht, L., R. G. Gray, M. J. Clarke and R. Peto (1998). "Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group." *J Clin Oncol* **16**(3): 830-843.
185. Specht, L., J. Yahalom, T. Illidge, A. K. Berthelsen, L. S. Constine, H. T. Eich, T. Girinsky, R. T. Hoppe, P. Mauch, N. G. Mikhaeel, A. Ng and Ilrog (2014). "Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG)." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* **89**(4): 854-862.
186. Sucak, G. T., Z. N. Ozkurt, E. Suyani, D. G. Yasar, O. U. Akdemir, Z. Aki, Z. A. Yegin, M. Yagci and O. L. Kapucu (2011). "Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival." *Ann Hematol* **90**(11): 1329-1336.
187. Sverrisdottir, A., M. Nystedt, H. Johansson and T. Fornander (2009). "Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial." *Breast Cancer Res Treat* **117**(3): 561-567.
188. Swerdlow, A. J., R. Cooke, A. Bates, D. Cunningham, S. J. Falk, D. Gilson, B. W. Hancock, S. J. Harris, A. Horwich, P. J. Hoskin, D. C. Linch, T. A. Lister, H. H. Lucraft, J. A. Radford, A. M. Stevens, I. Syndikus and M. V. Williams (2012). "Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study." *Journal of Clinical Oncology* **30**(22): 2745-2752.
189. Swerdlow, A. J., C. D. Higgins, P. Smith, D. Cunningham, B. W. Hancock, A. Horwich, P. J. Hoskin, A. Lister, J. A. Radford, A. Z. Rohatiner and D. C. Linch (2007). "Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study." *J Natl Cancer Inst* **99**(3): 206-214.
190. Thomas, J., C. Ferme, E. M. Noordijk, F. Morschhauser, T. Girinsky, I. Gaillard, P. J. Lugtenburg, M. Andre, M. L. M. Lybeert, A. Stamatoullas, M. Beijert, P. Helias, H. Eghbali, J. Gabarre, R. W. M. van der Maazen, J. Jaubert, K. Bouabdallah, O. Boulat, J. M. Roesink, B. Christian, F. Ong, D. Bordessoule, G. Tertian, H. Gonzalez, A. Vranovsky, P. Quittet, U. Tirelli, D. de Jong, J. Audouin, B. M. P. Aleman and M. Henry-Amar (2018). "Comparison of 36 Gy, 20 Gy, or No Radiation Therapy After 6 Cycles of EBVP Chemotherapy and Complete Remission in Early-Stage Hodgkin Lymphoma Without Risk Factors: Results of the EORT-GELA H9-F Intergroup Randomized Trial." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* **100**(5): 1133-1145.
191. Toltz, A., N. Shin, E. Mitrou, C. Laude, C. R. Freeman, J. Seuntjens, W. Parker and D. Roberge (2015). "Late radiation toxicity in Hodgkin lymphoma patients: proton therapy's potential." *Journal of Applied Clinical Medical Physics* **16**(5): 5386.
192. Tonia, T., A. Mettler, N. Robert, G. Schwarzer, J. Seidenfeld, O. Weingart, C. Hyde, A. Engert and J. Bohlius (2012). "Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer." *Cochrane Database of Systematic Reviews* DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub5.
193. Torrey, M. J., J. C. Poen and R. T. Hoppe (1997). "Detection of relapse in early-stage Hodgkin's disease: role of routine follow-up studies." *J Clin Oncol* **15**(3): 1123-1130.
194. van der Kaaij, M. A., N. Heutte, P. Meijnders, E. Abeilard-Lemoisson, M. Spina, E. C. Moser, A. Allgeier, B. Meulemans, A. H. Simons, P. J. Lugtenburg, B. M. Aleman, E. M. Noordijk,

- C. Ferme, J. Thomas, A. Stamatoullas, C. Fruchart, P. Brice, I. Gaillard, S. Bologna, F. Ong, H. Eghbali, J. K. Doorduijn, F. Morschhauser, C. Sebban, J. M. Roesink, M. Bouteloup, A. Van Hoof, J. M. Raemaekers, M. Henry-Amar and H. C. Kluin-Nelemans (2012). "Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study." *Journal of Clinical Oncology* **30**(3): 291-299.
195. van Leeuwen, F. E. and A. K. Ng (2016). "Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2016**(1): 323-330.
196. Vijayakumar, S. and L. C. Myriantopoulos (1992). "An updated dose-response analysis in Hodgkin's disease." *Radiotherapy and Oncology* **24**(1): 1-13.
197. Vijayakumar, S. and L. C. Myriantopoulos (1992). "An updated dose-response analysis in Hodgkin's disease." *Radiother Oncol* **24**(1): 1-13.
198. Villani, F., G. Viola, C. Vismara, A. Laffranchi, A. Di Russo, S. Viviani and V. Bonfante (2002). "Lung function and serum concentrations of different cytokines in patients submitted to radiotherapy and intermediate/high dose chemotherapy for Hodgkin's disease." *Anticancer research* **22**(4): 2403-2408.
199. Viviani, S., P. L. Zinzani, A. Rambaldi, E. Brusamolino, A. Levis, V. Bonfante, U. Vitolo, A. Pulsoni, A. M. Liberati, G. Specchia, P. Valagussa, A. Rossi, F. Zaja, E. M. Pogliani, P. Pregno, M. Gotti, A. Gallamini, D. R. Scalabrini, G. Bonadonna and A. M. Gianni (2011). "ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned." *New England Journal of Medicine* **365**(3): 203-212.
200. Voltin, C. A., H. Goergen, C. Baues, M. Fuchs, J. Mettler, S. Kreissl, J. Oertl, B. Klaeser, A. Moccia, A. Drzezga, A. Engert, P. Borchmann, M. Dietlein and C. Kobe (2018). "Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18." *Ann Oncol* **29**(9): 1926-1931.
201. von Tresckow, B., S. Kreissl, H. Goergen, P. J. Brockelmann, T. Pabst, M. Fridrik, M. Rummel, W. Jung, J. Thiemer, S. Sasse, C. Burkle, C. Baues, V. Diehl, A. Engert and P. Borchmann (2018). "Intensive treatment strategies in advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trials." *The Lancet Haematology* **5**(10): e462-e473.
202. von Tresckow, B., A. Plutschow, M. Fuchs, B. Klimm, J. Markova, A. Lohri, Z. Kral, R. Greil, M. S. Topp, J. Meissner, J. M. Zijlstra, M. Soekler, H. Stein, H. T. Eich, R. P. Mueller, V. Diehl, P. Borchmann and A. Engert (2012). "Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial." *Journal of Clinical Oncology* **30**(9): 907-913.
203. Voong, K. R., K. McSpadden, C. C. Pinnix, F. Shihadeh, V. Reed, M. R. Salehpour, I. Arzu, H. Wang, D. Hodgson, J. Garcia, M. Aristophanous and B. S. Dabaja (2014). "Dosimetric advantages of a "butterfly" technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma." *Radiat Oncol* **9**: 94.
204. Walewski, J., A. Hellmann, N. Siritanaratkul, G. H. Ozsan, M. Ozcan, S. Chuncharunee, A. S. Goh, W. Jurczak, J. Koren, E. Paszkiewicz-Kozik, B. Wang, S. Singh, D. Huebner, A. Engert and B. von Tresckow (2018). "Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy." *Br J Haematol* **183**(3): 400-410.
205. Wilson, C., F. Gossiel, R. Leonard, R. A. Anderson, D. J. A. Adamson, G. Thomas and R. E. Coleman (2016). "Goserelin, as an ovarian protector during (neo)adjuvant breast cancer chemotherapy, prevents long term altered bone turnover." *Journal of Bone Oncology*, 43-49 DOI: 10.1016/j.jbo.2016.02.003.
206. Winkfield, K. M., R. H. Advani, L. K. Ballas, B. S. Dabaja, S. Dhakal, C. R. Flowers, C. S. Ha, B. S. Hoppe, D. B. Mansur, N. P. Mendenhall, M. L. Metzger, J. P. Plataras, K. B. Roberts, R. Shapiro, S. M. Smith, S. A. Terezakis, A. Younes and L. S. Constine (2016). "ACR Appropriateness Criteria Recurrent Hodgkin Lymphoma." *Oncology (Williston Park)* **30**(12): 1099-1103, 1106-1098.
207. Younes, A., A. K. Gopal, S. E. Smith, S. M. Ansell, J. D. Rosenblatt, K. J. Savage, R. Ramchandren, N. L. Bartlett, B. D. Cheson, S. de Vos, A. Forero-Torres, C. H. Moskowitz, J. M. Connors, A. Engert, E. K. Larsen, D. A. Kennedy, E. L. Sievers and R. Chen (2012). "Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma." *J Clin Oncol* **30**(18): 2183-2189.
208. Younes, A., A. K. Gopal, S. E. Smith, S. M. Ansell, J. D. Rosenblatt, K. J. Savage, R. Ramchandren, N. L. Bartlett, B. D. Cheson, S. de Vos, A. Forero-Torres, C. H. Moskowitz, J. M. Connors, A. Engert, E. K. Larsen, D. A. Kennedy, E. L. Sievers and R. Chen (2012). "Results of a

- pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma." Journal of Clinical Oncology **30**(18): 2183-2189.
209. Younes, A., A. Santoro, M. Shipp, P. L. Zinzani, J. M. Timmerman, S. Ansell, P. Armand, M. Fanale, V. Ratanatharathorn, J. Kuruvilla, J. B. Cohen, G. Collins, K. J. Savage, M. Trneny, K. Kato, B. Farsaci, S. M. Parker, S. Rodig, M. G. M. Roemer, A. H. Ligon and A. Engert (2016). "Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial." The Lancet Oncology.
210. Zeng, C., J. P. Plastaras, P. James, Z. A. Tochner, C. E. Hill-Kayser, S. M. Hahn and S. Both (2016). "Proton pencil beam scanning for mediastinal lymphoma: treatment planning and robustness assessment." Acta Oncologica **55**(9-10): 1132-1138.
211. Zinzani, P. L., V. Stefoni, M. Tani, S. Fanti, G. Musuraca, P. Castellucci, E. Marchi, M. Fina, V. Ambrosini, C. Pellegrini, L. Alinari, E. Derenzini, G. Montini, A. Broccoli, F. Bacci, S. Pileri and M. Baccharani (2009). "Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma." J Clin Oncol **27**(11): 1781-1787.
212. Zinzani, P. L., M. Tani, R. Trisolini, S. Fanti, V. Stefoni, M. Alifano, P. Castellucci, G. Musuraca, G. Dalpiaz, L. Alinari, E. Marchi, M. Fina, C. Pellegrini, M. Farsad, A. Cancellieri, A. Busca, R. Canini, S. Pileri, M. Baccharani and M. Boaron (2007). "Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma." Haematologica **92**(6): 771-777.