

Leitlinienreport

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

Version 1.0 - Februar 2013

AWMF-Registernummer: 018/029OL

Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Leitlinie	5
1.1. Herausgeber	5
1.2. Federführende Fachgesellschaft	5
1.3. Kontakt	5
1.4. Finanzierung dieser Leitlinie.....	6
1.5. Autoren des Leitlinienreports	6
1.6. Methodische Begleitung	6
1.7. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	6
2. Geltungsbereich und Zweck	7
2.1. Adressaten.....	7
2.2. Zielsetzung	7
3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	16
3.1. Leitliniensteuergruppe	16
3.2. Fachgesellschaften	16
3.3. Andere Institutionen	17
3.4. Patienten	17
3.5. Arbeitsgruppen	17
4. Fragestellung und Gliederung	18
4.1. Diagnostik / Staging / Interim-Untersuchungen	18
4.2. Frühe Stadien.....	18
4.3. Mittlere Stadien.....	18
4.4. Fortgeschrittene Stadien.....	19
4.5. Subgruppen	19
4.6. Rezidivtherapie	19

4.7.	Verhalten während/nach der Erkrankung	20
4.8.	Nachsorge	20
5.	Methodik	22
5.1.	Evidenzbasierung	22
5.1.1.	Leitlinienadaptation	23
5.1.1.1.	Recherche.....	23
5.1.1.2.	Auswahl der Leitlinien.....	23
5.1.1.3.	Leitlinienbewertung	23
5.1.1.4.	Leitliniensynopsen / Extraktionen	23
5.1.1.5.	Adaptierungsprozess.....	24
5.1.1.6.	Weitere, genutzte Quellen aggregierter Evidenz	24
5.1.2.	De Novo Literaturrecherche	25
5.1.2.1.	Recherche.....	25
5.1.2.2.	Auswahl der Evidenz.....	26
5.1.2.3.	Bewertung der Evidenz	28
5.2.	Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung.....	29
5.2.1.	Empfehlungsgraduierung.....	29
5.2.2.	Grading.....	30
5.2.3.	Formale Konsensusverfahren	31
5.2.3.1.	Schema der Empfehlungsgraduierung	31
5.2.4.	Konsensuskonferenz	32
6.	Qualitätsindikatoren	36
7.	Externe Begutachtung und Verabschiedung	38
8.	Redaktionelle Unabhängigkeit.....	39
9.	Verbreitung und Implementierung.....	40
10.	Gültigkeitsdauer der Leitlinie	41
11.	Literaturverzeichnis.....	42
12.	Anhänge.....	52
12.1.	Suchstrategien	52

12.1.1. MEDLINE.....	52
12.1.2. CENTRAL.....	58
12.2. Potentielle Interessenskonflikte	60
12.3. Evidenztabelle und Qualitätsprofile.....	77
12.3.1. Evidenztabelle frühe Stadien	77
12.3.2. Qualitätsprofile auf GRADE-Basis: frühe Stadien.....	88
12.3.3. Evidenztabelle intermediäre Stadien.....	90
12.3.3.1. Qualitätsprofile auf GRADE-Basis: intermediäre Stadien	99
13.1.1. Evidenztabelle fortgeschrittene Stadien.....	102
13.1.1.1. Qualitätsprofile auf GRADE-Basis: fortgeschrittene Stadien	111
13.1.2. Evidenztabelle Subgruppen.....	113
13.1.2.1. Qualitätsprofile auf GRADE-Basis: Subgruppen	115
13.1.3. Evidenztabelle Rezidiv	116
13.1.3.1. Qualitätsprofile auf GRADE-Basis: Rezidivtherapie	139
15.1.2. Evidenztabelle Verhalten während/nach der Erkrankung	143
15.1.2.1. Qualitätsprofile auf GRADE-Basis: Verhalten während/nach der Erkrankung	185
15.1.3. Evidenztabelle Nachsorge	187
15.1.3.1. Qualitätsprofile auf GRADE-Basis: Nachsorge.....	217

1. Informationen zu dieser Leitlinie

Bei der Leitlinienentwicklung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms handelt es sich um eine Neuerstellung. Die Leitlinie ist in den folgenden Formaten publiziert:

- Langfassung in deutscher Sprache (mit ausführlichen Hintergrundinformationen zur Begründung der einzelnen Empfehlungen)
- Kurzfassung in deutscher Sprache
- Patientenleitlinie (laienverständliche Zusammenfassung der Empfehlungen) (voraussichtliche Publikation 2013)
- Leitlinienreport (Darstellung des Entwicklungsprozesses sowie der verwendeten Methoden; Aspekte der Implementierung und Aktualisierung)

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie

der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.

Office: c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Str 8
13057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.2. Federführende Fachgesellschaft

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



1.3. Kontakt

Prof. Dr. A. Engert

Klinik I für Innere Medizin
Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62
50924 Köln

Tel: +49 221 478 5933
Fax: +49 221 478 3778

andreas.engert@uk-koeln.de

Dr. Nicole Skoetz

Klinik I für Innere Medizin
Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62
50924 Köln

Tel: +49 221 478 96647
Fax: +49 221 478 96654

nicole.skoetz@uk-koeln.de

1.4. Finanzierung dieser Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Onkologischen Leitlinienprogramms gefördert.

1.5. Autoren des Leitlinienreports

Dr. med. Nicole Skoetz

Michaela Rancea

Prof. Dr. med. Andreas Engert

1.6. Methodische Begleitung

Durch die Cochrane Haematological Malignancies Group und durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc
- Prof. Dr. med. Ina Kopp

1.7. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um den Leitlinienreport der S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patienten mit einem Hodgkin Lymphom“, welcher über folgende Seiten zugänglich ist

- AWMF (www.leitlinien.net)
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>)
- Deutsche Krebsgesellschaft (http://www.krebsgesellschaft.de/wub_1levidenzbasiert_120884.html)
- Deutsche Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.de/>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Neben dem Leitlinienreport gibt es folgende Dokumente:

- Langfassung der Leitlinie
- Kurzfassung der Leitlinie
- Patientenleitlinie „Hodgkin Lymphom: Ein Ratgeber für Patientinnen und Patienten“

2. Geltungsbereich und Zweck

2.1. Adressaten

Primäre Zielgruppe der Leitlinie sind Ärzte, 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 Versorgungssektor.

Zielgruppe der Leitlinie sind auch Patienten mit einem Hodgkin Lymphom, die direkt durch eine optimierte Versorgung profitieren werden, insbesondere jene Patienten, die außerhalb von klinischen Studien therapiert werden. Die Patientenleitlinie wird die Patienten außerdem in 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) 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
- Krankenkassen sowie Vertragsverantwortliche von Integrierten Versorgungsverträgen
- Qualitätssicherungseinrichtungen

2.2. Zielsetzung

Das primäre Ziel der vorliegenden S3-Leitlinie ist es, standardisierte Konzepte der Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem Hodgkin Lymphom anzubieten und zu optimieren, 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.

Diverse Fragestellungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms werden kontrovers diskutiert und entsprechend unterschiedlich in der Patientenversorgung umgesetzt. So ist derzeit z.B. unklar, ob und wann eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Untersuchung erfolgen sollte. Außerdem besteht Diskussionsbedarf darüber, wann, in welchem zeitlichen Abstand und mit welchen Methoden ein Hodgkin Lymphom Patient nach Therapieende Nachsorgeuntersuchungen wahrnehmen sollte. Zudem sind auch Versorgungsunterschiede in Deutschland z.B. in Abhängigkeit von der Teilnahme an einer Therapieoptimierungsstudie bekannt und weisen auf strukturelle Defizite im Versorgungssystem hin. In einer Auswertung der Daten über sieben klinische Studien der GHSG konnte nachgewiesen werden, dass die Teilnahme an einer

Therapieoptimierungsstudie zu einem verlängerten progressionsfreiem Überleben führt (Brillant 2007a; Brillant 2007b; Brillant 2007c).

Die Leitlinie nimmt unter anderem zu folgenden Fragen Stellung:

- Diagnostik / Staging / Interim-Untersuchungen
 - Typische Symptome?
 - Anforderungen an die pathologische Diagnostik (Referenzpathologie notwendig?)
 - Anforderungen an die Diagnostik?
 - Soll zum Staging eine PET-Untersuchung erfolgen?
- Frühe Stadien
 - Alleinige Strahlentherapie?
- Frühe, mittlere, fortgeschrittene Stadien
 - Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen?
 - Rolle des PET zur weiteren Therapieentscheidung?
 - Ergänzende Strahlentherapie oder keine zusätzliche Strahlentherapie? Falls ergänzende Strahlentherapie: Feld, Dosis und Technik (IMRT, Protonentherapie)?
- Subgruppen
 - Therapieempfehlungen bei bestimmten Patientengruppen (ältere Patienten, Komorbiditäten, Geschlecht, NLPHL)
- Rezidivtherapie
 - Welcher Patient im Rezidiv soll transplantiert werden? Welche Alternativtherapie soll angewendet werden?
 - Welches Konditionierungsschema soll bei einer autologen Transplantation eingesetzt werden?
 - Rolle des PET im Rezidiv (Diagnostik, vor Tx, nach Tx und Follow-up)?
 - Erhaltungstherapie nach Transplantation bei Hochrisikopatienten?
 - Stellenwert der allogenen Transplantation im Rezidiv?
 - Psycho-onkologische Diagnostik?
- Verhalten während/ nach der Erkrankung
 - Ist eine bestimmte Ernährung zu empfehlen (z.B. Vitaminzusätze)?
 - Wie ist der Stellenwert alternativer Heilmethoden zu beurteilen?
 - Ist Sport empfehlenswert? Falls ja: welche Sportart?
 - Supportivtherapie?
 - Welche Verhütungsmaßnahme sollte während der Therapie erfolgen? Wie lange im Anschluss an die Therapie?
 - Welche fertilitätserhaltenden Maßnahmen sollen bei welcher Therapie angewendet werden?
 - Welche psycho-onkologischen Interventionen sollten empfohlen werden?
 - Arzt-Pflege-Patienten-Kommunikation?
 - Verhaltensempfehlungen für den Patienten?
- Nachsorge
 - Wie häufig soll eine Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung stattfinden? Wie soll diese Nachsorge stattfinden (klinisch/bildgebend)?
 - Wie häufig und ab wann soll eine Früherkennung für Sekundärneoplasien stattfinden? Wie und durch wen soll diese Früherkennung stattfinden (klinisch/bildgebend)?

- Wie häufig und ab wann soll eine Früherkennung für Organtoxizitäten stattfinden? Wie und durch wen soll diese Früherkennung stattfinden (klinisch/bildgebend)?

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
AER	Absolutes Exzess-Risiko
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AMH	Anti-Müller-Hormon
AML	Akute myeloische Leukämie
Ann Oncol	Annual Meeting of the German and Austrian and Swiss Association for Haematology and Oncology
anti-Hbc	Hepatitis B Antikörper
anti-Hbs	Hepatitis B Antikörper
anti-HCV	Heaptitis C Antikörper
AP	Alkalische Phoshatase
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
ASH	American Society of Haematology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BÄK	Bundesärztekammer
BAM	Busulfan, Ara-C (Cytarabin), Melphalan
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison
BEAM	Carmustin (BICNU), Etoposid, Cytarabin (Arabinosid), Melphalan
BNLI	British National Lymphoma Investigation
Br J Haematol	British Journal of Haematology
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CA Cancer J Clin	A Cancer Journal for Clinicians
Cancer Res	American Association for Cancer Research
cART	Antiretrovirale Kombinationstherapie

Abkürzung	Bedeutung
CBV	Cyclophosphamid, BCNU (Carmustin), VP-16 (Etoposid)
CBV-Mx	Cyclophosphamid, BCNU (Carmustin), VP-16 (Etoposid), Mitoxantron
CD4	cluster of differentiation 4
CDR	Clinical Decision Rule
cHL	Klassisches Hodgkin Lymphom
CHMG	Cochrane Haematological Malignancies Group
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin-Sulfat (Oncovin), Procarbazin Hydrochlorid und Prednison
CR	Complete response
CR-Rate	Complete response rate
CS	Clinical Stages
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGE-BV	Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DHAP	Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DLH	Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe
DNEBM	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EF-Technik	Extended-Field-Technik
EK	Expertenkonsens
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Abkürzung	Bedeutung
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire
EPO	Erythropoetin
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESPEN	European Society for Nutrition and Metabolism
Eur J Haematol	European Journal of Haematology
FACT-F	Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue
FDG	Fluorodesoxyglucose
FFTF	Freedom from treatment failure
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GELA	Groupe d'Etude des Lymphome de l'Adulte
GHSg	Deutsche Hodgkin Studiengruppe
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GvHD	Graft versus host disease
Gy	Gray, unit of absorbed radiation
HIV	Human immunodeficiency virus
HIV-HL	HIV-assoziiertes Hodgkin Lymphom
HL	Hodgkin Lymphom
HTA	Health Technology Assessments
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
ICSI	intrazytoplasmatische Sperma Injektion

Abkürzung	Bedeutung
IF-RT	Involved-Field-Radiotherapie
IGEV	Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
IN	Involved Node
Int J Radiat Oncol Biol Phys	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
J Clin Oncol	Journal of Clinical Oncology
J Nucl Med	Journal of Nuclear Medicine
KHK	Koronare Herzerkrankung
KML	Kompetenznetz Maligne Lymphome
KOK	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
Lancet Oncol	Lancet Oncology
LD	Lymphozytenarmer Typ
LDH	Laktatdehydrogenase
LH	Luteinisierendes Hormon
LL	Leitlinien
LPHD	Noduläres lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom
LR	Lymphozytenreicher Typ
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MC	Mischtyp
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory
mini-BEAM	BCNU (Carmustin), Etoposid, Ara-C (Cytarabin), Melphalan
MOPP	Mechlorethamin-Hydrochlorid, Vincristin-Sulfat (Oncovin), Procarbazin-Hydrochlorid und Prednison
MOPPEBVCAD	Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Prednison, Epidoxirubicin, Bleomycin, Vinblastin, Lomustin, Doxorubicin und Vindesin
MRD	Minimal residual disease
MRT	Magnetresonanztomographie
N Engl J Med / NEJM	The New England Journal of Medicine

Abkürzung	Bedeutung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NLPHL	Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin Lymphom
NMR	Nuclear magnetic resonance
NNT	Number needed to treat
NPV	Negativ prädiktiver Wert
NS	Nodulär-sklerosierender Typ
OL-Methodik	Onkologische Leitlinien-Methodik
OS	Overall survival
PET	Positronen-Emissions-Tomographie; in dieser Leitlinie ist immer die Untersuchung mit dem Radiopharmakon F-18-FDG (Fluor-desoxyglucose) gemeint, außer wenn explizit ein anderes Radiopharmakon angegeben wurde
PFS	Progression-free survival
PNP	Periphere Polyneuropathie
PoBaDo	Psychoonkologische Basisdokumentation
POF	Premature ovarian failure
PR	Partielle Remission
PRO	Patient reported outcomes
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie
PVAG	Prednison, Vinblastin, Adriamycin, Gemcitabin
Radiother Oncol	Radiotherapy and Oncology
RCT	Randomised Clinical Trial
RIC	Reduced intensity conditioning
RKI	Robert Koch-Institut
RT	Radiotherapie
SFGM	Société Francaise de Greffe de Moelle
SR	Systematic Review
β-HCG-Test	Humanes Chorion-Gonadotropin
TBI	Total body irradiation / Ganzkörperbestrahlung
TESE	Testikuläre Spermien Extraktion

Abkürzung	Bedeutung
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
Tx	Transplantation
VEBEP	Vinorelbin, Epirubicin, Bleomycin, Cyclophosphamid, Prednison
WHO	Weltgesundheitsorganisation

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

3.1. Leitliniensteuergruppe

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

- Prof. Dr. Dietlein (Köln, Nuklearmediziner)
- Prof. Dr. Eich (Köln, Strahlentherapeut)
- Prof. Dr. Engert (Köln, Hämatologe)
- Herr Fuchs (Köln, German Hodgkin Study Group)
- Prof. Dr. Schmidberger (Mainz, Radioonkologe, Strahlentherapeut)
- Prof. Dr. Schmutzler (Köln, Gynäkologin)
- Dr. Skoetz (Köln, Cochrane Haematological Malignancies Group)

3.2. Fachgesellschaften

Federführende Fachgesellschaft bei der Leitlinienerstellung ist die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Herausgeber der Leitlinie ist das Onkologische Leitlinienprogramm. Jede beteiligte Fachgesellschaft und Arbeitsgemeinschaft hat einen Mandatsträger und einen Vertreter benannt, die schriftlich vom jeweiligen Vorstand bestätigt wurden.

- Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV), Mandat: PD Dr. med. Ana Barreiros
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Mandat: Prof. Dr. med. Ralph Naumann
- Deutsche Leukämie und Lymphomhilfe, Mandat: Dr. med. Ulrike Holtkamp
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Mandat: Prof. Dr. med. Andreas Buck
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Mandat: Prof. Dr. Dr. h. c. Martin-Leo Hansmann
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), Mandat: Prof. Dr. med. Hans-Theodor Eich
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), Prof. Dr. med. Reinhard Kubale
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG):
 - Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO), Mandat: PD Dr. med. Ulrich Ruffer
 - Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Mandat: Prof. Dr. med. Ralph Naumann
 - Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Mandat: Prof. Dr. med. Jens Huober
 - Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO), Mandat: Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger

- Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK), Mandat: Dr. rer. medic. Patrick Jahn
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Mandat: Prof. Dr. med. Gerald Antoch

3.3. Andere Institutionen

- Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG)
- Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG)
- Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML)

3.4. Patienten

Bei der Leitlinienerstellung ist ein Vertreter der Selbsthilfeorganisation Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH) aktiv und stimmberechtigt integriert, um die Perspektive der Patienten adäquat zu berücksichtigen. Er war in den Arbeitsgruppen vertreten und in den Prozess der Erstellung von Empfehlungen und Hintergrundtexten eingebunden. Der Mandatsträger der DLH gestaltete außerdem die Patientenleitlinie mit.

3.5. Arbeitsgruppen

Zur Ausarbeitung der einzelnen Schlüsselfragen der Leitlinie wurden themenspezifische Arbeitsgruppen gebildet, deren Mitglieder im Rahmen des ersten Konsensusverfahrens nach dem Prinzip der Fach- und Sachkompetenz ausgewählt und benannt wurden. Der Leiter jeder Arbeitsgruppe war der primäre Ansprechpartner für die Steuergruppe und hauptverantwortlich für folgende Aufgaben:

- Ausarbeitung des medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes zum Arbeitsgruppenthema
- Einhaltung der methodischen Vorgaben
- Präsentation der Arbeitsgruppenergebnisse
- Präsentation der Kernaussagen und Empfehlungen auf den Konsensuskonferenzen
- Finalisierung des Leitlinientextes in Abstimmung mit der jeweiligen Arbeitsgruppe.

Die Arbeitsgruppen wurden von den wissenschaftlichen Mitarbeitern der CHMG bei der Evidenzaufbereitung unterstützt. Sie wirkten bei der Studienauswahl, Datenextraktion und Erstellung der Evidenztabellen mit und unterstützten die Arbeitsgruppen methodisch.

4. Fragestellung und Gliederung

Die Leitlinie gliedert sich in die unten aufgeführten Themenkomplexe. Bei der ersten Konsensuskonferenz am 12.11.2010 wurden die Schlüsselfragen je Themenkomplex definiert und die zunächst jeweils angestrebte Aufarbeitung der Evidenzgrundlage (De novo, Leitlinienadaptation oder primär Expertenkonsens durch die Mandatsträger konsentiert. De novo Recherche bedeutet in diesem Zusammenhang, dass nach systematischen Reviews und randomisiert kontrollierten Studien gesucht wurde. Bei einem Arbeitstreffen im März 2011 wurde entschieden, die de novo Recherche für PET-Fragestellungen (diagnostische Studien), zur Rezidivtherapie (nicht-randomisierte Studien) und zur Nachsorge (Kohortenstudien) auszuweiten. Das entsprechende Vorgehen und die Suchstrategien sind im Kapitel 5.1.2.1 dargestellt.

4.1. Diagnostik / Staging / Interim-Untersuchungen

Schlüsselfragen	Evidenzquellen
Typische Symptome?	Expertenkonsens
Anforderungen an die pathologische Diagnostik (Referenzpathologie notwendig?)	Expertenkonsens
Anforderungen an die Diagnostik?	Expertenkonsens
Soll zum Staging eine PET-Untersuchung erfolgen?	systematische Recherche
Psycho-onkologische Diagnostik?	Leitlinienadaptation

4.2. Frühe Stadien

Schlüsselfragen	Evidenzquellen
Alleinige Strahlentherapie?	Expertenkonsens
Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen?	systematische Recherche
Rolle des PET zur weiteren Therapieentscheidung?	systematische Recherche
Ergänzende Strahlentherapie oder keine zusätzliche Strahlentherapie? Falls ergänzende Strahlentherapie: Feld und Dosis und Technik (IMRT, Protonentherapie)?	systematische Recherche

4.3. Mittlere Stadien

Schlüsselfragen	Evidenzquellen
Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen?	Systematic Review-Adaptation
Rolle des PET zur weiteren Therapieentscheidung?	IQWiG-Bericht-Adaptation
Ergänzende Strahlentherapie oder keine zusätzliche	systematische Recherche

Schlüsselfragen	Evidenzquellen
Strahlentherapie? Falls ergänzende Strahlentherapie: Feld, Dosis und Technik (IMRT, Protonentherapie)?	

4.4. Fortgeschrittene Stadien

Schlüsselfragen	Evidenzquellen
Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen?	Systematic Review-Adaptation
Rolle des PET zur weiteren Therapieentscheidung?	IQWIG-Bericht-Adaptation
Rolle des PET nach Therapie?	IQWIG-Bericht-Adaptation
Ergänzende Strahlentherapie oder keine zusätzliche Strahlentherapie? Falls ergänzende Strahlentherapie: Feld, Dosis und Technik (IMRT, Protonentherapie)?	systematische Recherche (Aktualisierungsrecherche ab Rechercheschluss Meta-Analyse Prof. Löffler)

4.5. Subgruppen

Schlüsselfragen	Evidenzquellen
Therapieempfehlungen bei bestimmten Patientengruppen (ältere Patienten, Komorbiditäten, Geschlecht, NLPHL)	Leitlinienadaption/Expertenkonsens

4.6. Rezidivtherapie

Schlüsselfragen	Evidenzquellen
Welcher Patient im Rezidiv soll transplantiert werden? Welche Alternativtherapie soll angewendet werden?	systematische Recherche/Expertenkonsens
Welches Konditionierungsschema soll bei einer autologen Transplantation eingesetzt werden?	systematische Recherche
Rolle des PET im Rezidiv (Diagnostik, vor Tx, nach Tx und Follow-up)?	IQWIG-Bericht-Adaptation
Erhaltungstherapie nach Transplantation bei Hochrisikopatienten?	Expertenkonsens
Stellenwert der allogenen Transplantation im Rezidiv?	IQWIG-Bericht-Adaptation

4.7. Verhalten während/nach der Erkrankung

Schlüsselfragen	Evidenzquellen
Ist eine bestimmte Ernährung zu empfehlen (z.B. Vitaminzusätze)?	Leitlinienadaptation
Wie ist der Stellenwert alternativer Heilmethoden zu beurteilen?	Expertenkonsens
Ist Sport empfehlenswert? Falls ja: welche Sportart?	systematische Recherche
Supportivtherapie? <ul style="list-style-type: none"> • Antibiose / Infektionsprophylaxe • Wachstumsfaktoren • Antiemese • Blutprodukte • Schmerztherapie • Polyneuropathie • Mukositis 	Leitlinienadaptation wenn möglich, sonst Expertenkonsens
Welche Verhütungsmaßnahme sollte während der Therapie erfolgen? Wie lange im Anschluss an die Therapie?	Leitlinienadaptation, wenn möglich, sonst Expertenkonsens
Welche fertilitätserhaltenden Maßnahmen sollen bei welcher Therapie angewendet werden?	Leitlinienadaptation
Welche psycho-onkologischen Interventionen sollten empfohlen werden?	Leitlinienadaptation
Arzt-Pflege-Patienten-Kommunikation?	Leitlinienadaptation, wenn möglich, sonst Expertenkonsens
Verhaltensempfehlungen für den Patienten?	Expertenkonsens

4.8. Nachsorge

Schlüsselfragen	Evidenzquellen
Wie häufig soll eine Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung stattfinden? Wie soll diese Nachsorge stattfinden (klinisch/bildgebend)?	systematische Recherche, Expertenkonsens
Wie häufig und ab wann soll eine Früherkennung für Sekundärneoplasien stattfinden? Wie und durch wen soll diese Früherkennung stattfinden (klinisch/bildgebend)?	systematische Recherche, Expertenkonsens
Wie häufig und ab wann soll eine Früherkennung für Organtoxizitäten stattfinden? Wie und durch wen soll diese Früherkennung stattfinden (klinisch/bildgebend)?	systematische Recherche, Expertenkonsens
Wie häufig soll eine Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung	systematische Recherche,

Schlüsselfragen	Evidenzquellen
stattfinden? Wie soll diese Nachsorge stattfinden? (klinisch/bildgebend)?	Expertenkonsens

5. Methodik

5.1. Evidenzbasierung

Der aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Kenntnisstand, bestehend aus wissenschaftlicher Evidenz und klinischer Expertise, wird transparent dargestellt und unterstützt somit die anwendenden Ärzte durch evidenzbasierte und formal konsentierten Empfehlungen. Hierzu werden nach vorab definierter Methodik und unter Berücksichtigung klinischer Aspekte das jeweilige diagnostische oder therapeutische Verfahren bewertet, gegensätzliche Standpunkte offen dargelegt und unter einer Nutzen-Risikoabwägung das derzeitige optimale Vorgehen definiert. Dieses Konzept sichert eine hochqualifizierte, interdisziplinäre und flächendeckende Versorgung von Patienten mit einem Hodgkin Lymphom.

Gemäß den Kriterien der evidenzbasierten Medizin werden folgende Quellen als besonders relevant für die Leitlinienerstellung eingestuft: Ergebnisse aus Sekundärquellen aufbereiteter Evidenz (evidenzbasierte Leitlinien, systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen, HTA-Berichte) und aus Primärpublikationen in Form von randomisierten klinischen Studien. Demgegenüber werden Daten aus nicht-randomisierten Studien (z.B. Beobachtungsstudien, Kohortenstudien) nur berücksichtigt, wenn keine RCTs verfügbar sind, da nicht-randomisierte Studien ein höheres Verzerrungsrisiko aufweisen. Die exakten Einschlusskriterien wurden bei der Formulierung der jeweiligen Schlüsselfragen konkretisiert.

Für die Beantwortung einer spezifischen Schlüsselfrage wurden publizierte, evidenzbasierte Leitlinien hinzugezogen, sofern die Mandatsträger bei der ersten Konsensuskonferenz für eine Leitlinienadaptation oder für einen Expertenkonsens votierten. Die Leitlinien, die bei der Leitlinienrecherche als potentiell relevant klassifiziert wurden, wurden hinsichtlich der Übertragbarkeit der Empfehlungen auf die hier vorliegenden Schlüsselfragen bei Hodgkin Lymphom Patienten evaluiert. Bei inhaltlicher Adaptationsmöglichkeit wurden die Leitlinien gemäß den DELBI-Kriterien auf ihre methodische Qualität untersucht. Wie im Kapitel 5.1.1 dargestellt, konnte keine der identifizierten Leitlinien für die hier berichtete Leitlinie adaptiert werden.

Systematische Übersichtsarbeiten, zu denen auch Cochrane Reviews gehören, haben einen hohen Stellenwert in der evidenzbasierten Medizin. Mittels Meta-Analysen werden in den Übersichtsarbeiten die Resultate bereits durchgeführter randomisierter klinischer Studien übersichtlich dargestellt, um Wirkungen und Nebenwirkungen aufzuzeigen, die in einzelnen klinischen Studien nicht zu erkennen oder widersprüchlich sind. Konsentierten die Mandatsträger die Anwendung systematischer Übersichtsarbeiten als Evidenzgrundlage zur Beantwortung einer Schlüsselfrage, wurde nach diesen systematisch recherchiert. Das Vorgehen bei dieser Rechercheart und die Ergebnisse dieser Recherche sind in Kapitel 5.1.2.1 dargestellt.

Randomisierte klinische Studien sind aufgrund ihrer zufallsgesteuerten Gruppenzuweisung der teilnehmenden Patienten für die überwiegende Mehrheit klinischer Fragestellungen das Studiendesign, welches das geringste Risiko für Fehleinschätzungen bei der vergleichenden Bewertung medizinischer Interventionen birgt (O'Connor 2011). Sofern eine de novo Recherche erfolgen sollte, wurde primär nach diesem Studientyp zu der jeweiligen Fragestellung recherchiert (siehe auch Kapitel 5.1.2.).

5.1.1. Leitlinienadaptation

5.1.1.1. Recherche

Am 01.02.2011 wurde in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net) und MEDLINE (www.pubmed.org) mit den Suchbegriffen „hodgkin“ sowie „lymphoma“ nach relevanten Leitlinien gesucht.

5.1.1.2. Auswahl der Leitlinien

Die Einschlusskriterien für die detaillierte Betrachtung einer Leitlinie waren, dass sie evidenzbasierte Empfehlungen für die Diagnose oder Therapie des erwachsenen Patienten mit einem Hodgkin Lymphom geben sollten. Ausgeschlossen wurden Leitlinien, die nicht das Hodgkin Lymphom thematisierten, und/oder Kinder als Patientenkollektiv einschlossen.

5.1.1.3. Leitlinienbewertung

Insgesamt wurden die folgenden 32 potentiell relevante Leitlinien und Quellen aggregierter Evidenz über die Datenbank des Guideline International Networks und MEDLINE mit den Suchworten „Hodgkin“ und „Lymphoma“ identifiziert, zudem eine Leitlinie im Entwicklungsstadium.

(NICE - National Institute for Health + Clinical Excellence 2004; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2005; SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2005; ACCC - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres 2006; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2006e; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2006a; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2006b; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2006c; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2006d; ASCO - American Society of Clinical Oncology 2006b; ASCO - American Society of Clinical Oncology 2006c; ASCO - American Society of Clinical Oncology 2006a; ACCC - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres 2007; ADA - American Dietetic Association 2007; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2007a; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2007d; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2007b; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2007c; ASCO - American Society of Clinical Oncology 2007; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008a; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008d; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008i; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008e; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008h; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008f; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008g; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008c; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008b; ASCO - American Society of Clinical Oncology 2008; NICE - National Institute for Health + Clinical Excellence 2008; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2009; AWMF - Association of Scientific Medical Societies 2011)

5.1.1.4. Leitliniensynopsen / Extraktionen

Bei dem ersten Arbeitsgruppenmeeting am 10.03.2011 in Köln wurde festgestellt, dass keine der Leitlinien geeignet ist, die spezifischen Fragestellungen für erwachsene Patienten mit einem Hodgkin Lymphom zu beantworten.

Neunzehn Leitlinien geben generelle Empfehlungen für Patienten mit einer Krebserkrankung oder einem malignen Lymphom und sind nicht für Patienten mit einem Hodgkin Lymphom zu adaptieren (NICE - National Institute for Health + Clinical

Excellence 2004; ACCC - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres 2006; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2006e; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2006b; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2006c; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2006d; ASCO - American Society of Clinical Oncology 2006b; ASCO - American Society of Clinical Oncology 2006c; ASCO - American Society of Clinical Oncology 2006a; ACCC - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres 2007; ADA - American Dietetic Association 2007; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2007d; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2007b; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2007c; ASCO - American Society of Clinical Oncology 2007; ASCO - American Society of Clinical Oncology 2008; NICE - National Institute for Health + Clinical Excellence 2008; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2009; ASCO - American Society of Clinical Oncology 2010).

Neun Leitlinien fokussieren auf therapiebedingte Spätfolgen bei Kindern mit Krebserkrankungen. Die dort gegebenen Empfehlungen sind nicht direkt auf erwachsene Patienten übertragbar (SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2005; ASCO - American Society of Clinical Oncology 2007; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008d; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008e; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008h; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008f; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008g; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008c; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008b).

Vier weitere Leitlinien schildern beispielhaft, wie ein Patient mit einem Hodgkin Lymphom therapiert werden könnte. Keine dieser Leitlinien ist evidenzbasiert, insbesondere fehlen Angaben der Evidenzgrundlage, der Empfehlungsgenerierung und Literaturangaben (AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2006a; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2007a; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2008a; AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality 2009).

Eine Leitlinie zur psychoonkologischen Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten befindet sich in einem Entwicklungsstadium, eine finale Version ist nicht publiziert. Es wurde der direkte Kontakt mit den Leitlinienautoren gesucht, um diesbezügliche Empfehlungen für Patienten, die an einem Hodgkin Lymphom erkrankt sind, zu generieren (AWMF - Association of Scientific Medical Societies 2011).

5.1.1.5. Adaptierungsprozess

Da keine Leitlinie sowohl inhaltlich als auch methodisch geeignet ist, eine der Schlüsselfragen der S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom zu beantworten, wurde keine Leitlinienadaption vorgenommen.

5.1.1.6. Weitere, genutzte Quellen aggregierter Evidenz

Sollte nach Ansicht der Mandatsträger die entsprechende Fragestellung mit Hilfe eines Berichtes des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beantwortet werden, wurde nach diesen Berichten auf der Website des Institutes www.iqwig.de recherchiert. Zwei Berichte wurden als relevant für die vorliegende Leitlinie erachtet, allerdings beziehen sich beide Berichte auf Fragestellungen, zu denen bis dato wenig oder keine randomisiert kontrollierten Studien durchgeführt wurden. In beiden Berichten sind daher die Folgerungen für Hodgkin Lymphom Patienten von nur eingeschränkter Aussagekraft. Die Suchstrategien dieser beiden Berichte wurden für Aktualisierungsrecherchen der

Leitlinie genutzt, um potentiell neuere Studien höherer Qualität sicher zu identifizieren.

5.1.2. De Novo Literaturrecherche

5.1.2.1. Recherche

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 durchsuchende Datenbank umgesetzt. Für alle Suchstrategien wurden neben dem Datum der Suche auch die Anzahl der erzielten Treffer dokumentiert.

Bei der de novo Recherche fand ein stufenweises Vorgehen Anwendung: Sollte nach Ansicht der Mandatsträger die entsprechende Fragestellung mit Hilfe eines Berichtes des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beantwortet werden, wurde nach diesen Berichten auf der Website des Institutes www.iqwig.de recherchiert. Bei der Frage nach einem systematischen Review wurde in der Cochrane Library recherchiert. Diese Recherche hatte sowohl Cochrane Reviews zum Ergebnis, als auch HTA-Berichte und systematische Übersichtsarbeiten anderer Anbieter (Suche am 30.09.2010; Update-Suche am 25.02.2011, insgesamt 105 Übersichtsarbeiten). Konnte mit dieser Evidenz die Schlüsselfrage nicht ausreichend beantwortet werden, wurde im nächsten Schritt nach Volltextpublikationen randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) gesucht (Update-Suche vom 01.12.2011; insgesamt 4351 Treffer in MEDLINE und 3354 Treffer in CENTRAL, davon 736 RCTs). Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Die so ermittelte Literatur wurde bei dem Arbeitsgruppenmeeting am 10.03.2011 vorgestellt. Dabei wurden folgende zusätzliche Recherchen empfohlen: Für einige Fragestellungen, für die noch keine ausreichende Evidenz vorlag, eine Nachrecherche unter Berücksichtigung nicht-randomisierter Studien. Insbesondere sollten weitere Studien zu diagnostischen Prozeduren oder zum Staging über spezifische adaptierte Suchfilter bestimmt werden. Hier stand die Fragestellung nach dem Nutzen einer PET-Untersuchung im Vordergrund. Für diese Fragestellung wurde die Suche des IQWiG-Berichtes aktualisiert, die zu 938 Treffern führte. Außerdem sollte mittels Kohortenstudien die Inzidenz von Sekundärneoplasien und Organtoxizitäten ermittelt werden (insgesamt 4194 Treffer).

Folgende Suchfilter fanden Anwendung:

Randomised Controlled Trial-Filter (Lefebvre 2011)

Cohort- Filters: Medline cohort and case-control strategy (The InterTASC Information Specialists' Sub-Group. Search Filter Resource. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/intertasc/>)

Observational Studies search filter (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search Filters <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html> - obs)

Die spezifischen Suchstrategien sind im Anhang aufgeführt (Siehe Kapitel 12.1). Es wurden krankheitsspezifische Filter (Hodgkin Lymphom) mit Filtern für die Suche nach randomisiert kontrollierten Studien, Kohortenstudien oder nach Beobachtungsstudien kombiniert. Außerdem wurden Filter aus einem IQWiG-Bericht adaptiert, um aktuelle,

hochwertige Studien zum Stellenwert einer PET-Untersuchung zu identifizieren (IQWiG 2009).

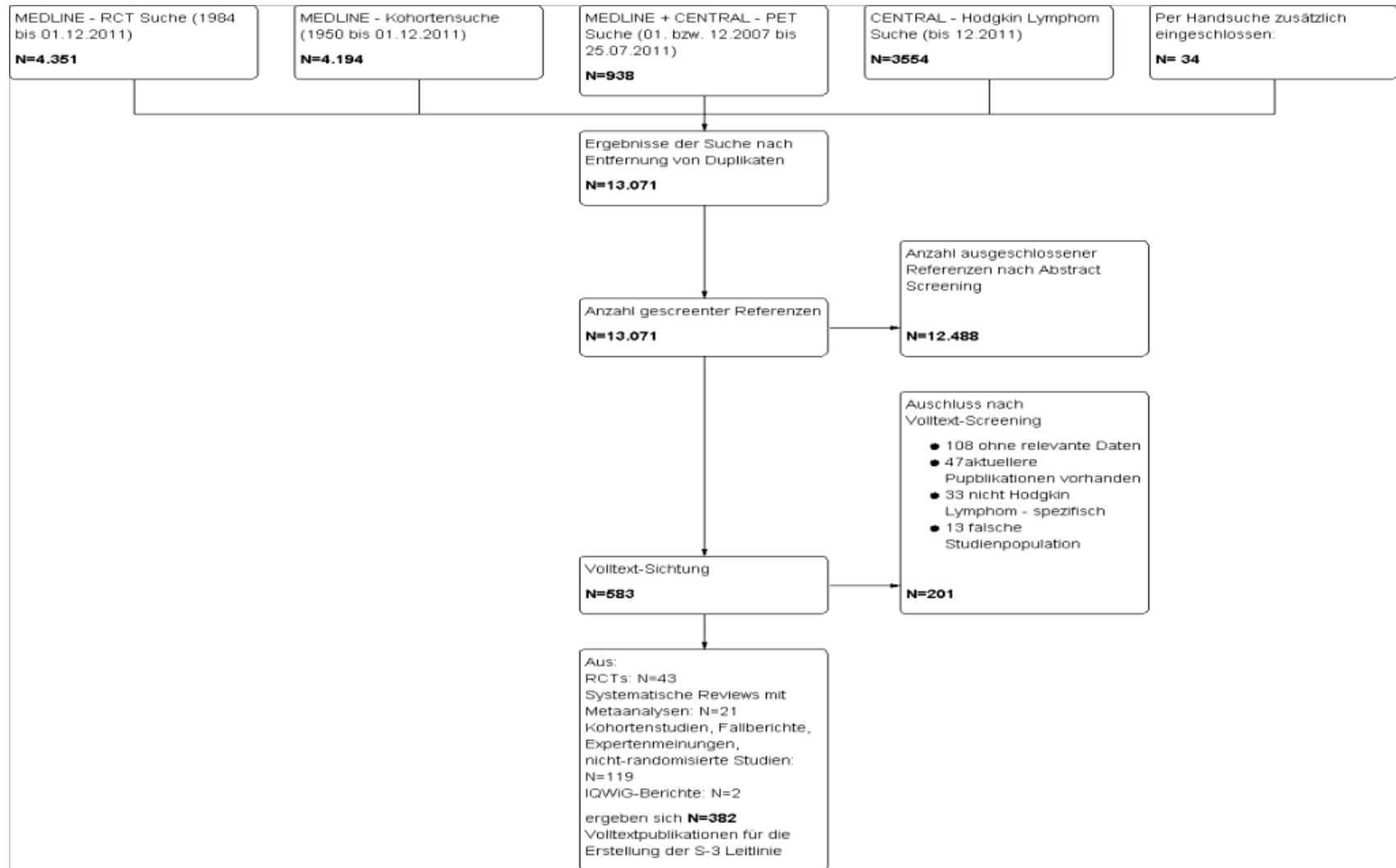
5.1.2.2. Auswahl der Evidenz

Einschlusskriterien:

- RCT (bzw. bei der Nachrecherche auch nicht randomisiert kontrollierte Studien, diagnostische Studien)
- Erkrankung: Hodgkin Lymphom
- Alter der Patienten: ≥ 18 Jahre

Alle Referenzen dieser umfassenden Suchen, die durch die Suchstrategien identifiziert wurden, sind in einem Literaturverwaltungsprogramm erfasst. Sie wurden durch einen wissenschaftlichen Mitarbeiter der CHMG auf die potentielle Relevanz für die Leitlinie ausgewählt und von einem weiteren Mitarbeiter überprüft. Unstimmigkeiten in der Vorauswahl der Referenzen wurden gelöst und die so ermittelten Publikationen in einer Literaturdatenbank als PDF-Volltexte abgelegt. Die Trefferzahlen der Suchen sind in dem Kapitel 5.1.2.1 und im folgenden Flowchart dargestellt. In einem Arbeitsgruppentreffen wurden alle so identifizierten Studien vorgestellt, anschließend die Studien, die als Volltext publiziert wurden und zur Beantwortung einer der Schlüsselfragen beitragen in Evidenztabelle extrahiert.

Abbildung 1: Flow-Chart der Suche



5.1.2.3. Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach einem formalisierten Verfahren durch die Cochrane Haematological Malignancies Group entsprechend den Kriterien der EbM. Die in den systematischen Suchrecherchen identifizierte Literatur wurde von zwei Methodikerinnen (Dr. Nicole Skoetz, Michaela Rancea) in Evidenztabelle extrahiert, Unstimmigkeiten geklärt, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines dritten Experten (Prof. Dr. med Andreas Engert). Die formalmethodische Bewertung der Evidenz erfolgte zunächst nach den Kriterien der Evidenzgraduierung nach Oxford. Die Evidenzgraduierung nach Oxford beurteilt neben dem Studiendesign auch die Qualität der Studiendurchführung auf Einzelstudienbasis.

Die Resultate der Bewertung sind im Anhang in Form von Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt und bieten die Diskussionsgrundlage zur internen Validität der Studienergebnisse im Hinblick auf die zu beantwortende Frage (siehe Kapitel 12.3). Für die S3-Leitlinie relevante Studien wurden direkt in Evidenztabelle extrahiert. Anschließend wurden die Studien zusammen mit den formal standardisierten Evidenztabelle als Evidenzgrundlage für die Empfehlungen den Experten der Arbeitsgruppen zur Verfügung gestellt. Die Studien wurden von einem Methodiker unabhängig extrahiert und von einem weiteren Methodiker geprüft. Weiterhin wurden Teilaspekte des GRADE-Systems angewendet, um die gesamte Evidenz, die einer Empfehlung zugrunde lag standardisiert und formalisiert zu bewerten (siehe Kapitel 5.2.2).

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic	SR (with homogeneity) of 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
		cohort studies or untreated control groups in RCTs	studies		studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

5.2. Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung

5.2.1. Empfehlungsgraduierung

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 wurden adaptierte Aspekte des GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment,

Development and Evaluation) angewendet. Hierbei handelt es sich um eine speziell entwickeltes Tool, mittels der die Qualität der Evidenz formalisiert bewertet und die Güte der aus der Evidenz abgeleiteten Empfehlungen eingeschätzt und mithilfe einer Software übersichtlich dargestellt werden kann. Dieses System kann sowohl für diagnostische als auch therapeutische Empfehlungen angewendet werden (Schünemann 2011). Abweichend von dem GRADE-System wurde in dieser Leitlinie allerdings eine 3-stufige Empfehlungsstärke vergeben (soll, sollte, kann).

5.2.2. Grading

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-System (Guyatt 2008). Dazu wurden zunächst die Endpunkte für die jeweilige Fragestellung beim Kick-Off Meeting priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen die als wichtig und patienten-relevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein. Die Gesamtqualität der für die Fragestellung zugrundeliegenden Evidenz ergibt sich aus der Qualität des am niedrigsten bewerteten kritischen Endpunktes.

Zur Abwertung des Evidenzgrades führten folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika:

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien
- Ein impräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist

Folgende Charakteristika führten zur Aufwertung der Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers

- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung oder ein sehr ausgeprägter Effekt

Bedeutung der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group (<http://www.gradeworkinggroup.org/>):

GRADE	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Es ist sehr unwahrscheinlich, dass weitere forschung das Vertrauen in den Behandlungseffekt verändert	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Weitere Forschung wird sich vermutlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Behandlungseffekt.	⊕⊕⊕⊖
Niedrige Qualität	Weitere Forschung wird sich sehr wahrscheinlich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken. Wahrscheinlich ändert sich der Behandlungseffekt.	⊕⊕⊖⊖
Sehr niedrige Qualität	Der beobachtete Behandlungseffekt ist mit sehr großer Unsicherheit behaftet.	⊕⊖⊖⊖

5.2.3. Formale Konsensusverfahren

Die Leitlinienentwicklung für die S3-Leitlinie erfolgte in Anlehnung an das AWMF-Regelwerk zur Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie (Kopp 2008). Im Anschluss an die systematische Recherche wurde das verfügbare Wissen bewertet und über einen strukturierten interdisziplinären Konsens Handlungsempfehlungen abgeleitet, die eine kontinuierliche Versorgungsverbesserung ermöglichten. Der Prozess der Konsensusfindung wurde unter Beratung und Mitwirkung von zwei neutralen, in den Konsensustechniken geschulten und erfahrenen Moderatoren geführt (Frau Prof. Ina Kopp, AWMF und Herr Dr. Markus Follmann, Deutsche Krebsgesellschaft). Hierbei wurden die Techniken des nominalen Gruppenprozesses und der formalen Konsensuskonferenzen eingesetzt.

Jede teilnehmende Fachgesellschaft/Organisation hatte im Konsensusverfahren eine Stimme. Die federführende Fachgesellschaft war mit zwei Stimmen vertreten. Das Mandat wurde schriftlich von der Organisation erklärt. Ausschließlich die benannten Mandatsträger waren in den Abstimmungsprozessen stimmberechtigt. Die übrigen Mitglieder der Steuergruppe und eventuell hinzugeladene Experten haben lediglich beratende Funktion und waren nicht stimmberechtigt.

Eine Empfehlung gilt ab einer Zustimmung von mindestens 75% als angenommen. Ab einer Zustimmung von mindestens 95% wurde der Konsens als starker Konsens bezeichnet. Wurde im Rahmen der Abstimmung kein Konsens erreicht, so wurde in der Plenumsrunde die Empfehlung bearbeitet und erneut abgestimmt, bis 75% Zustimmung erreicht wurde.

5.2.3.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Die in der Leitlinie generierten Empfehlungen und wesentlichen Aussagen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge des HL bei erwachsenen Patienten sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie. In der OL-Methodik ist eine Vergabe von festgelegten Empfehlungsgraden (A, B, O) durch die Leitlinienautoren vor. Bei der Graduierung der Empfehlungen werden neben den Ergebnissen der zugrundeliegenden Studien auch klinische Relevanz der Effektivitätsmaße; beobachtete Effektstärken, Validität und Variabilität der Ergebnisse. Weiterhin wurde der Empfehlungsgrad von den generierten Teilaspekten der GRADE-Methodik beeinflusst (siehe Kapitel 7.2.2). Es wurden weiterhin Statements zu Fragestellungen gebildet, bei denen keine randomisierten Studien oder heterogene Evidenz vorhanden war. Die Statements wurden auf Grundlage von Expertenmeinungen oder Studienergebnissen gebildet und entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet.

Dies soll im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens erfolgen. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt, bei dem alle Empfehlungen entsprechend der Empfehlungsgraduierung A, B, 0 konsentiert wurden.

5.2.4. Konsensuskonferenzen

Die 1. Konsensuskonferenz fand am 12.11.2010 in Köln statt und wurde von Herrn Dr. Follmann und Frau Prof. Kopp moderiert.

Folgender Ablauf wurde befolgt (gemäß AWMF Regelwerk):

- stille Generierung von Änderungsvorschlägen;
- Registrierung der Ideen im Einzel- Umlaufverfahren;
- Reihendiskussion;
- Vorabstimmung;
- Debattieren und Diskutieren;
- endgültige (Vor-)Abstimmung.

Im Rahmen der Konferenz wurde die Repräsentativität der Gruppe zur Erstellung der S3-Leitlinie durch die Mandatsträger geprüft und Vertreter der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin und Deutsche Radiologische Gesellschaft nachnominiert. In einem nominalen Gruppenprozess, bei dem zunächst potentiell mögliche Themengebiete vorgestellt wurden, wurden Schwerpunkte und Fragestellungen der Leitlinie im Konsens festgelegt. Anschließend wurden die Schlüsselfragen formuliert und durch die Mandatsträger konsentiert. Außerdem wurde festgelegt, welche Literaturart (Leitlinienadaptation, Systematic Review Adaptation, de novo Recherche nach randomisiert kontrollierten Studien, Expertenkonsens) zur Beantwortung der Fragen anzuwenden ist. Zur Ausarbeitung der Fragestellungen wurden themenspezifische Arbeitsgruppen gebildet und jeweils ein Arbeitsgruppenleiter und ein Vertreter mit den entsprechend benötigten Kompetenzen benannt. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen bereiten die für die jeweilige Fragestellung ausgewählten Studien auf, stellen die Evidenzstärke dar und formulieren Kernaussagen und Empfehlungen.

Teilnehmer der 1. Konsensuskonferenz:

- Hr. Dr. Böll
- Hr. Prof. Buck (Mandatsträger DGN)
- Hr. Prof. Dietlein (Steuergruppe)
- Hr. Prof. Dr. Eich (Mandatsträger DEGRO)
- Hr. Dr. Eichenauer
- Hr. Prof. Engert (Mandatsträger DGHO)
- Hr. Dr. Follmann MPH MSc

- Hr. Fuchs (Steuergruppe)
- Fr. Dr. Holtkamp (Mandatsträger DLH)
- Hr. Dr. Jahn (Mandatsträger KOK)
- Fr. Prof. Kopp
- Hr. Prof. Naumann (Mandatsträger AIO, Mandatsträger DGIM)
- Hr. PD Dr. Ruffer (Mandatsträger PSO)
- Fr. Schmidtke
- Fr. Dr. Skoetz (Steuergruppe)

Entschuldigt:

- Hr. PD Dr. Will (Mandatsträger DGEVB)
- Hr. Dr. Hr. Prof. Rosenwald (Mandatsträger DGP)
- Hr. Prof. Dr. Schmidberger (Mandatsträger ARO)
- Fr. Prof. Dr. Schmutzler (Steuergruppe)

Die 2. Konsensuskonferenz fand am 10.02.2012 in Köln statt und wurde von einem geschulten und erfahrenen AWMF-zertifizierten Leitlinienberater (M Follmann) moderiert.

Die definitive Abstimmung erfolgte im Plenum in Form einer strukturierten Konsensuskonferenz in Anlehnung an die vom amerikanischen National Institut of Health entwickelte Methode.

- Vorstellung der Empfehlungsvorschläge vor dem Plenum;
- Gelegenheit zu Rückfragen, zur Klärung der Evidenzgrundlage durch das Plenum;
- Vorabstimmung über die Empfehlungen und ihre Graduierung;
- bei fehlendem Konsens Diskussion;
- endgültige Abstimmung.

Jede Fachgesellschaft konnte mit einer Stimme die Empfehlungen konsentieren. Ausschließlich die DGHO war als federführende Fachgesellschaft mit zwei stimmberechtigten Mandatsträgern vertreten. Die Konsentierung erfolgte mithilfe eines TED Gerätes je stimmberechtigtem Mandatsräger. Die Konsensusstärke wurde anhand der Einteilung in der Tabelle bewertet. Entstand kein Konsens (Zustimmung von mindestens 75%) nach der Abstimmung, wurde die entsprechende Frage erneut im Plenum diskutiert und neue Vorschläge generiert. Diese Vorschläge wurden anschließend erneut konsentiert. Sämtliche Empfehlungen, Änderungsvorschläge und die jeweilige Zustimmung zu einer Empfehlung sind ausführlich dokumentiert und auf Anfrage im Leitliniensekretariat einsehbar.

Einstufung

Konsensusstärke

starker Konsens	Zustimmung von $\geq 95\%$ der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von $\geq 75 - 94\%$ der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von $\geq 50 - 74\%$ der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von $< 49\%$ der Teilnehmer

Quelle: Hoffmann JC et al. 2004: Methodological basis for the development of consensus recommendations

Teilnehmer der Konsensuskonferenz:

Moderator:

- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc

Stimmberechtigte Mandatsträger:

- Prof. Dr. med. Gerald Antoch; PD Dr. med. Jörg Stattaus (DRG)
- PD Dr. med. Ana Barreiros (DGE-BV)
- Prof. Dr. med. Peter Borchmann (DGHO)
- Prof. Dr. med. Andreas Buck (DGN)
- Prof. Dr. med. Hans-Theodor Eich (DEGRO)
- Prof. Dr. med. Andreas Engert (DGHO)
- Prof. Dr. Dr. h.c. Martin-Leo Hansmann (DGP)
- Dr. med. Ulrike Holtkamp (DLH)
- Prof. Dr. med. Jens Huober (AGO)
- Dr. rer. medic. Patrick Jahn (KOK)
- Prof. Dr. med. Reinhard Kubale (DEGUM)
- Prof. Dr. med. Ralph Naumann (DGIM, AIO, DGHO)
- PD Dr. med. Jens Ulrich Rüffer (PSO)
- Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger (ARO)

Nicht-stimmberechtigte Teilnehmer:

- Dr. med. Karolin Behringer
- Dr. med. Boris Böll
- Prof. Dr. med. Markus Dietlein
- Dr. med. Dennis Eichenauer
- Dr. med. Teresa Halbsguth

- PD Dr. med. Markus Hentrich
- Dr. med. Beate Klimm
- PD Dr. med. Carsten Kobe
- Dr. med. Julia Köpp
- Dr. med. Jan Kriz
- Dr. med. Reinhard Lorenz
- Michaela Rancea
- Dr. med. Nicole Skoetz
- Indra Thielen
- Dr. med. Bastian von Tresckow
- Andrea Will
- Diana Wongso
- Dr. med. Christoph Wyen

Entschuldigt:

- Prof. Dr. med. Hens-Henning Flechtner
- Orif. Dr. med Christian Goerg
- Prof. Dr. med. Michael Herold
- Dr. med. Michael Hocke
- Prof. Dr. med. Ina Kopp
- Prof. Dr. med. Rolf-Peter Müller
- Dr. Horst Müller
- Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald
- Prof. Dr. med. Holger Strunk

6. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrundeliegenden Strukturen, Prozessen bzw. Ergebnisse dient. [Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Gramsch E, Hoppe JD, Jonitz G, Köhler A, Ollenschläger G, Thomeczek C, (eds.). Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 3rd ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2008.]. 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.

Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren orientiert sich an der Methodik der Nationalen Versorgungsleitlinien (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. Berlin: ÄZQ; 2009. (äzq Schriftenreihe; 36). Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienten alle starken Empfehlungen (Empfehlungsgrad A) der Leitlinie Hodgkin Lymphom. Sie wurden durch das ÄZQ in 72 potentielle Indikatoren überführt. Anschließend wurde in einer Sitzung der AG Qualitätsindikatoren ein zu bewertendes Set bestimmt. In der Sitzung waren klinische Experten der Leitliniengruppe Hodgkin Lymphom anwesend und die AWMF, das Leitlinienprogramm Onkologie, Zertifizierungsstellen und das ÄZQ repräsentiert. Um eine einheitliche Formulierung und konsekutiv eine vergleichbare Erfassung der Indikatoren anzustreben, die dieselbe Versorgungssituation erheben sollen, waren in der Sitzung auch das Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML) und das klinische Krebsregister vertreten. Sowohl das KML, als auch das klinische Krebsregister erfassen bereits Qualitätsindikatoren.

Die Gesamtheit der Indikatoren wurde in einem ersten Schritt hinsichtlich ihrer grundsätzlichen Eignung als Qualitätsindikatoren bewertet.

Als Ausschlussgründe galten hierbei:

- der Indikator ist technisch nicht messbar
- der Indikator besitzt kein definiertes Verbesserungspotential im Versorgungskontext
- der Ausschlussgrund ist im Freitext begründet (Redundanz etc.)

In der Sitzung wurde der Wortlaut der Indikatoren an den Wortlaut der klinischen Krebsregister angepasst, um eine einheitliche Erhebung zu gewährleisten.

Im nächsten Schritt wurden die nach der ersten Sitzung verbliebenen 14 Indikatoren von den klinischen Experten der AG Qualitätsindikatoren im schriftlichen Umlaufverfahren nach folgenden definierten Kriterien bewertet:

- Bedeutung des Indikators für das Versorgungssystem: hat die durch den Indikator gemessene Maßnahme aufgrund einer hohen Fallzahl, einer großen Versorgungsvariabilität, einer bekannten Unter- oder Überversorgung eine wichtige Bedeutung? Kann dadurch z.B. die Morbidität oder auch Letalität bzw. die Lebensqualität verbessert werden? Trägt der Einsatz des Indikators wesentlich zur Abbildung von guter Qualität bei?
- Klarheit der Definition: Ist der mögliche Indikator klar und eindeutig bezüglich Nenner und Zähler definiert bzw. können benötigte Definitionen eindeutig aus

der Leitlinie entnommen werden? Nur bei klarer Definition ist eine Messbarkeit gegeben.

- Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung: kann der bewertete Aspekt vom Leistungserbringer beeinflusst werden?
- Risiken zur Fehlsteuerung: Hier wurde bewertet, ob durch den Indikator ein Risiko zur Fehlsteuerung gesetzt wird, das nicht ausgeglichen werden kann durch einen Gegenindikator oder andere Informationen.

Darüber hinaus haben die Experten die Indikatoren auch folgende Kriterien kommentiert:

- Risikoadjustierung (gilt der Indikator für alle Patienten oder nur für eine Gruppe?)
- Implementationsbarrieren (gibt es schwerwiegende Hindernisse bspw. struktureller oder finanzieller Natur für eine Umsetzung?)
- Datenverfügbarkeit (werden die geforderten Daten derzeit noch nicht erhoben, sehen Sie Schwierigkeiten bei der Datenerfassung?)

Die Auswertung der 6 eingegangenen Bewertungen erfolgte durch das ÄZQ. Als angenommen galten Indikatoren mit mind. 75% Zustimmung bei jedem Kriterium. Formal wurden 12 Indikatoren angenommen und zwei abgelehnt. Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte in einer Telefonkonferenz die Diskussion sowohl der angenommenen als auch der formal nicht angenommenen Indikatoren mit einer abschließenden Konsentierung (Annahme oder Ablehnung) der Indikatoren, dabei wurde die Formulierung einiger Indikatoren aufgrund der Diskussion modifiziert. Indikatoren galten als angenommen, wenn keiner der Anwesenden einen Widerspruch bzw. Veto eingelegt hat. Nach der Diskussion sind 12 Indikatoren verbleiben. Zwei Indikatoren wurden in der Telefonkonferenz abgelehnt.

Die Qualitätsindikatoren für das Hodgkin Lymphom sind als vorläufig bewertete Vorschläge zu verstehen. Ihre abschließende Einschätzung kann erst nach ihrer Pilotierung mit einer Datenerhebung und anschließender Bestimmung der Referenzbereiche erfolgen. Dabei stellen patientenindividuelle Krankheitssituationen, Wünsche (z. B. Ablehnung der Untersuchung) sowie Komorbiditäten Einflussgrößen dar, die im Sinne der Risikoadjustierung bei der späteren Festlegung der Referenzbereiche mit zu berücksichtigen sind.

Die konsentierten Qualitätsindikatoren finden sich sowohl in der Lang- als auch in der Kurzversion der Leitlinie.

7. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Nach der Konsensuskonferenz war eine externe Kommentierung der Leitlinie vorgesehen. Die Leitlinie war zu diesem Zweck für vier Wochen auf der Website der DGHO einsehbar (April 2012). Außerdem wurden alle an der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften und Autoren per Email auf die Leitlinie aufmerksam gemacht und um Kommentare gebeten. Diese Kommentare waren an das Leitliniensekretariat zu richten. Dort wurden sämtliche eingehende Kommentare dokumentiert und klassifiziert (redaktionelle Änderungen; Änderungen die der Zustimmung der Mandatsträger bedürfen). Insgesamt gingen acht Kommentare ein, von denen sieben redaktioneller Art waren, ein Kommentar wurde in der Steuergruppe diskutiert, führte aber zu keiner inhaltlichen Änderung der Leitlinie. Auf Anfrage sind diese Dokumente im Leitliniensekretariat einsehbar.

8. Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Leitlinie wird finanziell ausschließlich im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert. Insbesondere die Projektkoordination, die Evidenzsuche und -Aufbereitung, sowie anfallende Reisekosten sind über diese Finanzierung abgedeckt.

Potentielle Interessenskonflikte aller an der Leitlinie Beteiligten (Koordinator, Mandatsträger, Steuergruppenmitglieder, Autoren) wurden schriftlich abgefragt und dokumentiert und sind im Kapitel 12.2 tabellarisch, nach Vorlage des AWMF-Regelwerks vollständig dargestellt. Die Erklärung, inwiefern durch die jeweiligen Interessenskonflikte die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, erfolgte im Rahmen einer Selbsteinschätzung der Experten. Es wurden keine Experten bei der Erstellung der Erstfassung dieser Leitlinie ausgeschlossen.

Die mögliche unangemessene Beeinflussung durch Interessenskonflikte wurde dadurch reduziert, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur durch Methodikerinnen der CHMG erfolgte, die sämtlich keine Interessenkonflikte aufweisen. Die formale Konsensbildung, die interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung der Leitlinie bilden weitere Aspekte zur Reduktion von Verzerrungen und unangemessener Einflussnahme.

9. Verbreitung und Implementierung

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

- Kurzfassung in deutscher Sprache
- Langfassung in deutscher Sprache
- Patientenleitlinie
- Leitlinienreport

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

- AWMF (www.leitlinien.net),
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>),
- Krebsgesellschaft (http://www.krebsgesellschaft.de/wub_evidenzbasiert_120884.html)
- Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.de/>)
- „Guidelines International Network“ (www.g-i-n.net)

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

Die Leitlinie wurde bereits in 2012 als Posterpräsentation und als Vortrag bei folgenden Kongressen vorgestellt:

- American Society of Hematology Kongress, Atlanta, USA
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Kongress, Stuttgart, Deutschland
- European Hematology Association Kongress, Amsterdam, Niederlande
- Guidelines International Network Kongress, Berlin, Deutschland
- Newsletter Kompetenznetz Maligne Lymphome

Weiterhin wird sie 2013 im Deutschen Ärzteblatt publiziert.

10. Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die S3-Leitlinie ist 2 Jahre ab Erscheinungsdatum gültig. Ein halbes Jahr nach Erstellung der Leitlinie wird begonnen, sie zu aktualisieren, so dass sie weitere 1,5 Jahre später in einer aktuellen Fassung vorliegen wird. Ansprechpartner ist der Koordinator Herr Prof. Engert.

Unabhängig von der geplanten Aktualisierung nach 2 Jahren werden kontinuierlich neu erscheinende wissenschaftliche Erkenntnisse von den Mitgliedern der Leitliniengruppe beobachtet und einzelne Themenkomplexe gegebenenfalls vorzeitig überarbeitet. Diese Aktualisierungen werden als Addendum zur Internetversion und je nach Relevanz in Fachzeitschriften publiziert und anschließend in die Volltextversion der Leitlinie eingearbeitet.

11. Literaturverzeichnis

.Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 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* 2011 47:8-32.

ACCC - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres (2006). "Maligne lymfomen. National nutrition consensus guideline." from http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=484.

ACCC - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres (2007). "Orale mucositis. National evidence-based guideline." from http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=565.

ADA - American Dietetic Association and AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2007). "Oncology (Onc). Evidence-based Nutrition Practice Guideline." from <http://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=2819>.

Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril* 2004 81:342-348.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2005). "ACR Appropriateness Criteria® follow-up of Hodgkin's disease. American College of Radiology. NGC:004638." from http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=8306&nbr=4638.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2006a). "ACR Appropriateness Criteria® Hodgkin's Disease—unfavorable clinical stage I and II. American College of Radiology. NGC:005555." from http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=10613&nbr=5555.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2006b). "Comparative Effectiveness of Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment (AHRQ Research Review)." from <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productID=33>.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2006c). "Diagnostic imaging in lymphoma. Program in Evidence-based Care. NGC:005231." from http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=9766&nbr=5231.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2006d). "Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer (AHRQ/EPC Evidence Report 113)." from <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/o3cantp.htm>.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2006e). "Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: An American Cancer Society guide for informed choices. American Cancer Society. NGC:006079." from .

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2007a). "ACR Appropriateness Criteria® Hodgkin's lymphoma-stage III and IV. American College of Radiology. NGC:007144." from http://guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=14250&nbr=7144.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2007b). "Staging laparoscopy for lymphoma. In: Diagnostic laparoscopy guidelines. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. NGC:006837." from http://guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=13426&nbr=6837.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2007c). "Treatment for anemia with erythropoietic agents in patients with non-myeloid haematological malignancies: a clinical practice guideline. Program in Evidence-based Care. NGC:005525." from http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=10583&nbr=5525.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2007d). "Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. International Society for Oral Oncology - Disease Specific Society. Multinational Association of Supportive Care in Cancer. NGC:006223." from http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=12094&nbr=6223.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2008a). "ACR Appropriateness Criteria® Hodgkin's lymphoma-favorable prognosis stage I and II. American College of Radiology. NGC:007143." from http://guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=14249&nbr=7143.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2008b). "Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Sections 1-2: any cancer experience. Children's Oncology Group. NGC:007567." from <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=15467>.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2008c). "Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Sections 3-5: blood/serum products. Children's Oncology Group. NGC:007568." from <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=15468>.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2008d). "Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Sections 6-37: chemotherapy. Children's Oncology Group. NGC:007569." from <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=15469>.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2008e). "Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Sections 38-91: radiation. Children's Oncology Group. NGC:007570." from <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=15470>.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2008f). "Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Sections 92-106: haematopoietic cell transplant. Children's Oncology Group. NGC:007571." from <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=15471>.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2008g). "Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Sections 133-136: other therapeutic modalities. Children's Oncology Group. NGC:007573." from <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=15473>.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2008h). "Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Sections 137-146: cancer and general health screening. Children's Oncology Group. NGC:007574." from <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=15474>.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2008i). "Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. American Academy of Pediatrics. NGC:006847." from http://guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=13436&nbr=6847.

AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2009). "Stem cell transplantation in adults: recommendations. Program in Evidence-based Care. NGC:007225." from http://guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=14435&nbr=7225.

Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, Baaijens MH, Bortolus R, Lybeert ML, et al. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 67:19-30.

Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008 23:2266-2272.

Anderson JE, Litzow MR, Appelbaum FR, Schoch G, Fisher LD, Buckner CD, et al. Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21-year Seattle experience. *J Clin Oncol* 1993 11:2342-2350.

Arakelyan N, Berthou C, Desablens B, de Guibert S, Delwail V, Moles MP, et al. Early versus late intensification for patients with high-risk Hodgkin lymphoma-3 cycles of intensive chemotherapy plus low-dose lymph node radiation therapy versus 4 cycles of combined doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus myeloablative chemotherapy with autologous stem cell transplantation: five-year results of a randomized trial on behalf of the GOELAMS Group. *Cancer* 2008 113:3323-3330.

ASCO - American Society of Clinical Oncology (2006a). "American Society of Clinical Oncology 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline." from <http://www.asco.org/portal/site/asco/menuitem.c543a013502b2a89de912310320041a0/?vgnextoid=f7af8c393c458010VgnVCM100000ed730ad1RCRD>.

ASCO - American Society of Clinical Oncology (2006b). "American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006." from <http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.c543a013502b2a89de912310320041a0/?vgnextoid=cf6f8c393c458010VgnVCM100000ed730ad1RCRD>.

ASCO - American Society of Clinical Oncology (2006c). "American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in People Treated for Cancer." from <http://www.asco.org/ASCO/Quality+Care+%26+Guidelines/Practice+Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines/Survivorship>.

ASCO - American Society of Clinical Oncology (2007). "American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects." from <http://www.asco.org/ASCO/Quality+Care+%26+Guidelines/Practice+Guidelines/Clinical+Evidence+Review>.

ASCO - American Society of Clinical Oncology (2010). "American Society of Clinical Oncology-American Society of Haematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer." from <http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines/American+Society+of+Clinical+Oncology-American+Society+of+Haematology+Clinical+Practice+Guideline+Update+on+the+Use+of+Epoetin+and+Darbepoetin+in+Adult+Patients+With>.

ASCO - American Society of Clinical Oncology and AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2008). "American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update: Use of Chemotherapy and Radiation Therapy Protectants." from <http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/JCO.2008.17.2627v1>.

AWMF - Association of Scientific Medical Societies (2011). "Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten. S3-LL (DKG)." from <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/032-051OL.html>.

Bauer K, Skoetz N, Monsef I, Engert A, Brillant C. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 CD007941.

Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update* 2008 14:553-561.

Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol* 2010 21:2052-2060.

- Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2008 89:166-173.
- Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2008 14:543-552.
- Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 CD003189.
- Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer--meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 CD007303.
- Bonetti TC, Pasqualotto FF, Queiroz P, Iaconelli A, Jr., Borges E, Jr. Sperm banking for male cancer patients: social and semen profiles. *Int Braz J Urol* 2009 35:190-197; discussion 197-198.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group. *Croat Med J* 2003 44(5): 639-50
- Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992 327:1478-1484.
- Castelo-Branco C, Nomdedeu B, Camus A, Mercadal S, Martinez de Osaba MJ, Balasch J. Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in patients with Hodgkin's disease for preservation of ovarian function and reduction of gonadotoxicity related to chemotherapy. *Fertil Steril* 2007 87:702-705.
- Chao NJ, Schriber JR, Long GD, Negrin RS, Catolico M, Brown BW, et al. A randomized study of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus placebo and G-CSF for patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1994 83:2823-2828.
- Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 11:CD008018.
- Chung K, Irani J, Knee G, Efyomow B, Blasco L, Patrizio P. Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 113 Suppl 1:S7-11.
- Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, McNeely ML, Peddle CJ, Friedenreich CM, et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2009 27:4605-4612.
- Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 2007 12:1437-1442.
- Donnez J, Dolmans MM. Preservation of fertility in females with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2011 154:175-184.
- Dryver ET, Jernstrom H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *Br J Cancer* 2003 89:482-486.

- Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. 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* 2010 28:4199-4206.
- El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P, Specht L, Christiansen I, Munksgaard L, et al. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission is associated with low positive predictive value and high costs. *Haematologica* 2011.
- Engert A, Bredenfeld H, Dohner H, Ho AD, Schmitz N, Berger D, et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Haematologica* 2006 91:546-549.
- Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. 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* 2007 25:3495-3502.
- Engert A, Josting A, Haverkamp H, Villalobos M, Lohri A, Sokler M, et al. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J Clin Oncol* 2010 28:2239-2245.
- Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010 363:640-652.
- Evens AM, Cillely J, Ortiz T, Gounder M, Hou N, Rademaker A, et al. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol* 2007 137:545-552.
- Faber E, Pytlik R, Slaby J, Zapletalova J, Kozak T, Raida L, et al. Individually determined dosing of filgrastim after autologous peripheral stem cell transplantation in patients with malignant lymphoma--results of a prospective multicentre controlled trial. *Eur J Haematol* 2006 77:493-500.
- Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007 357:1916-1927.
- Ferme C, Divine M, Vranovsky A, Morschhauser F, Bouabdallah R, Gabarre J, et al. Four ABVD and Involved-Field Radiotherapy in Unfavorable Supradiaphragmatic Clinical Stages (CS) I-II Hodgkin's Lymphoma (HL): Preliminary Results of the EORTC-GELA H9-U Trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2005 106:813-.
- Ferme C, Mounier N, Casasnovas O, Brice P, Divine M, Sonet A, et al. Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006 107:4636-4642.
- Franklin JG, Paus MD, Plutschow A, Specht L. Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 CD003187.
- Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 CD004386.
- Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, Armitage JO, Gale RP, Champlin RE, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996 14:572-578.
- Gandini L, Lombardo F, Salacone P, Paoli D, Anselmo AP, Culasso F, et al. Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality. *Hum Reprod* 2003 18:796-801.

- Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, Loredana G, Cristina L, Vincenzo L. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). *Hematology* 2007 12:141-147.
- Glossmann JP, Engert A, Wassmer G, Flechtner H, Ko Y, Rudolph C, et al. Recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in patients with relapsed lymphoma treated with aggressive sequential salvage chemotherapy--results of a randomized trial. *Ann Hematol* 2003 82:469-475.
- Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003 42:589-604.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 336(7650): 924-6
- Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991 325:599-605.
- Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 CD007110.
- Hoffmann JC, Fischer I, Höhne W, Zeitz M, Selbmann HK. Methodological basis for the development of consensus recommendations. *Z Gastroenterol* 2004 42(9):984-6.
- Holoch P, Wald M. Current options for preservation of fertility in the male. *Fertil Steril* 2011 96:286-290.
- Hoskin PJ, Smith P, Maughan TS, Gilson D, Vernon C, Syndikus I, et al. Long-term results of a randomised trial of involved field radiotherapy vs extended field radiotherapy in stage I and II Hodgkin lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005 17:47-53.
- Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, et al. Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. *J Clin Oncol* 2011 29:1607-1611.
- Huser M, Crha I, Ventruba P, Hudecek R, Zakova J, Smardova L, et al. Prevention of ovarian function damage by a GnRH analogue during chemotherapy in Hodgkin lymphoma patients. *Hum Reprod* 2008 23:863-868.
- IQWiG - Institute for Quality + Efficiency in Health Care (2009). "Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei malignen Lymphomen." from http://www.iqwig.de/download/D06-01A_Abschlussbericht_PET_bei_malignen_Lymphomen.pdf.
- IQWiG - Institute for Quality + Efficiency in Health Care (2010). "Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom." from http://www.iqwig.de/download/N05-03F_Abschlussbericht_Allogene_Stammzelltransplantation_beim_Hodgkin-Lymphom.pdf.
- Jabbour E, Hosing C, Ayers G, Nunez R, Anderlini P, Pro B, et al. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007 109:2481-2489.
- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003 14:123-130.
- Josting A, Muller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Dohner H, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010 28:5074-5080.

- Klimm B, Engert A. Differences in hematotoxicity between male and female patients with Hodgkin lymphoma and other malignancies. *Nat Clin Pract Oncol* 2008 5:316-323.
- Klimm B, Schnell R, Diehl V, Engert A. Current treatment and immunotherapy of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2005 90:1680-1692.
- Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, et al. 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* 2008 112:3989-3994.
- Kopp I. Principles of the developmental process and implementation of guidelines. An update. *Radiologe*. 2008 Nov;48(11):1015-6, 1018-21. doi: 10.1007/s00117-008-1780-0.
- Kupeli S, Hazirolan T, Varan A, Akata D, Alehan D, Hayran M, et al. Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009 28:1025-1030.
- Lee AI, Zuckerman DS, Van den Abbeele AD, Aquino SL, Crowley D, Toomey C, et al. Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis. *Cancer* 2010 116:3835-3842.
- Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993 341:1051-1054.
- Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, Sextro M, Assouline D, Bartolucci AA, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol* 1998 16:818-829.
- Meirow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod* 2008 23:1007-1013.
- Milpied N, Fielding AK, Pearce RM, Ernst P, Goldstone AH. 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* 1996 14:1291-1296.
- Minuk LA, Monkman K, Chin-Yee IH, Lazo-Langner A, Bhagirath V, Chin-Yee BH, et al. Treatment of Hodgkin lymphoma with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine without routine granulocyte-colony stimulating factor support does not increase the risk of febrile neutropenia: a prospective cohort study. *Leuk Lymphoma* 2011.
- Mocikova H, Obrtlikova P, Vackova B, Trnny M. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Ann Oncol* 2010 21:1222-1227.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009 62(10): 1006-12
- Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010 116:4934-4937.
- Ng AK, Li S, Neuberg D, Chi R, Fisher DC, Silver B, et al. A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2008 19:1754-1758.
- NICE - National Institute for Health + Clinical Excellence (2004). "Improving supportive and palliative care for adults with cancer (CSGSP)." from <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=110005>.

NICE - National Institute for Health + Clinical Excellence and AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2008). "Erythropoetin (alpha and beta) and darbepoetin for the treatment of cancer-treatment induced anaemia (TA142)." from <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11990>.

Nitzschke M, Raddatz J, Bohlmann MK, Stute P, Strowitzki T, von Wolff M. GnRH analogs do not protect ovaries from chemotherapy-induced ultrastructural injury in Hodgkin's lymphoma patients. *Arch Gynecol Obstet* 2010 282:83-88.

Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol AD, Kluin-Nelemans JC, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006 24:3128-3135.

O'Connor D, Green S, Higgins JPT (2011). Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). JPT Higgins and S Green, The Cochrane Collaboration.

Oldervoll LM, Kaasa S, Knobel H, Loge JH. Exercise reduces fatigue in chronic fatigued Hodgkins disease survivors--results from a pilot study. *Eur J Cancer* 2003 39:57-63.

Palmer J, Goggins T, Broadwater G, Chao N, Horwitz M, Beaven A, et al. 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* 2011 46:847-851.

Petrausch U, Samaras P, Veit-Haibach P, Tschopp A, Soyka JD, Knuth A, et al. Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up? *Ann Oncol* 2010 21:1053-1057.

Picardi M, De Renzo A, Pane F, Nicolai E, Pacelli R, Salvatore M, et al. Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leuk Lymphoma* 2007 48:1721-1727.

Poulou LS, Karianakis G, Ziakas PD. FDG PET scan strategies and long-term outcomes after first-line therapy in Hodgkin's disease. *Eur J Radiol* 2009 70:499-506.

Rademaker J, Schoder H, Ariaratnam NS, Strauss HW, Yahalom J, Steingart R, et al. Coronary artery disease after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma: coronary CT angiography findings and calcium scores in nine asymptomatic patients. *AJR Am J Roentgenol* 2008 191:32-37.

Radford JA, Eardley A, Woodman C, Crowther D. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. *BMJ* 1997 314:343.

Rueffer U, Breuer K, Josting A, Lathan B, Sieber M, Manzke O, et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol* 2001a 12:1307-1311.

Ruffer JU, Ballova V, Glossmann J, Sieber M, Franklin J, Nogova L, et al. 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* 2005 46:1561-1567.

Ruffer JU, Flechtner H, Tralls P, Josting A, Sieber M, Lathan B, et al. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Cancer* 2003 39:2179-2186.

Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002 359:2065-2071.

- Schünemann H J, Oxman AD, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Guyatt GH (2011). Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings tables'. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). J. P. T. Higgins and S. Green, The Cochrane Collaboration.
- Seshadri T, Gook D, Lade S, Spencer A, Grigg A, Tiedemann K, et al. Lack of evidence of disease contamination in ovarian tissue harvested for cryopreservation from patients with Hodgkin lymphoma and analysis of factors predictive of oocyte yield. *Br J Cancer* 2006 94:1007-1010.
- Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol* 2008 19:1795-1801.
- SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2005). "Long term follow up of survivors of childhood cancer (SIGN CPG 76)." from <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign76.pdf>.
- Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. 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* 1998 16:830-843.
- Sucak GT, Ozkurt ZN, Suyani E, Yasar DG, Akdemir OU, Aki Z, et al. Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival. *Ann Hematol* 2011 90:1329-1336.
- Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood* 2004 104:3483-3489.
- Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009 117:561-567.
- Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000 18:498-509.
- Terasawa T, Nagai H. Current clinical evidence on interim fluorine-18 fluorodeoxy glucose positron emission tomography for advanced-stage Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma to predict treatment outcomes. *Leuk Lymphoma* 2009 50:1750-1752.
- Terasawa T, Nishashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2008 49:13-21.
- Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2009 27:1906-1914.
- Torrey MJ, Poen JC, Hoppe RT. Detection of relapse in early-stage Hodgkin's disease: role of routine follow-up studies. *Journal of Clinical Oncology* 1997 15:1123-1130.
- van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000 18:487-497.
- Vanstraelen G, Frere P, Ngirabacu MC, Willems E, Fillet G, Beguin Y. Pegfilgrastim compared with Filgrastim after autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2006 34:382-388.

- Villani F, Viola G, Vismara C, Laffranchi A, Di Russo A, Viviani S, et al. Lung function and serum concentrations of different cytokines in patients submitted to radiotherapy and intermediate/high dose chemotherapy for Hodgkin's disease. *Anticancer research* 2002 22:2403-2408.
- Viviani S, Ragni G, Santoro A, Perotti L, Caccamo E, Negretti E, et al. Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. *Eur J Cancer* 1991 27: p1389-1392.
- von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, Keros V, Maltaris T, Montag M, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy--a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer* 2009a 45:1547-1553.
- von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009b 92:1360-1365.
- Waxman JH, Ahmed R, Smith D, Wrigley PF, Gregory W, Shalet S, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987 19:159-162.
- Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Hoppe RT. Management of breast cancer after Hodgkin's disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000 18:765-772.
- Zinzani PL, Tani M, Trisolini R, Fanti S, Stefoni V, Alifano M, et al. Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. *Haematologica* 2007 92:771-777.

12. Anhänge

12.1. Suchstrategien

12.1.1. MEDLINE

MEDLINE (OVID) (January 1984 to 01.12.2011)

RCT-Suche Hodgkin Lymphom allgemein

#	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	randomized controlled trial.pt.
9	controlled clinical trial.pt.
10	randomized.ab.
11	placebo.ab.
12	clinical trials as topic.sh.
13	randomly.ab.
14	trial.ti.
15	or/8-14
16	humans.sh.
17	15 and 16
18	7 and 17
19	limit 18 to ed=19840101-20111201

Trefferzahl 4351

MEDLINE (January 1950 to 01.12.2011)

Kohortensuche Hodgkin Lymphom

#	Searches
1	*LYMPHOMA/
2	exp HODGKIN DISEASE/

#	Searches
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	randomized controlled trial.pt.
9	controlled clinical trial.pt.
10	randomized.ab.
11	placebo.ab.
12	clinical trials as topic.sh.
13	randomly.ab.
14	trial.ti.
15	or/8-14
16	humans.sh.
17	15 and 16
18	7 and 17
19	exp COHORT STUDIES/
20	cohort\$.tw.
21	controlled clinical trial.pt.
22	epidemiologic methods/
23	limit 22 to yr=1966-1989
24	exp CASE-CONTROL STUDIES/
25	(case\$ and control\$).tw.
26	19 or 20 or 21 or 23 or 24 or 25
27	7 and 26
28	EPIDEMIOLOGIC STUDIES/
29	exp CASE CONTROL STUDIES/
30	exp COHORT STUDIES/
31	Case control.tw.
32	(cohort adj (study or studies)).tw.
33	Cohort analy\$.tw.
34	(Follow up adj (study or studies)).tw.
35	(observational adj (study or studies)).tw.
36	Longitudinal.tw.
37	Retrospective.tw.
38	Cross sectional.tw.
39	CROSS-SECTIONAL STUDIES/
40	or/28-39
41	7 and 40

Trefferzahl: 4194

PET-Update Suche

MEDLINE (January bzw. December 2007 –25. July 2011)

#	Searches
1	Positron-Emission Tomography/ 1. Suche
2	(pet\$ or petscan\$ or (Positron\$ and emission\$) or (Positron\$ and tomography\$)).ti,ab.
3	lymphoma/
4	lymphom\$.ti,ab.
5	1 or 2
6	3 or 4
7	5 and 6
8	limit 7 to ed=20071201-20110725
9	Deoxyglucose/
10	(deoxyglucose\$ or desoxyglucose\$ or deoxy-glucose\$ or desoxy-glucose\$ or deoxy-d-glucose\$ or desoxy-d-glucose\$ or 2deoxyglucose\$ or 2deoxy-d-glucose\$ or fluorodeoxyglucose\$ or fluorodesoxyglucose\$ or fludeoxyglucose\$ or fluordeoxyglucose\$ or fluordesoxyglucose\$ or 18fluorodeoxyglucose\$ or 18fluorodesoxyglucose\$ or 18fluorodeoxyglucose\$ or fdg\$ or 18fdg\$ or 18f-dg\$).tw.
11	(fluor\$ or 2fluor\$ or fluoro\$ or fluorodeoxy\$ or fludeoxy\$ or fluorine\$ or 18f\$ or 18flu\$).tw.
12	glucose\$.tw.
13	11 and 12
14	pet/
15	tomography, emission-computed/
16	(pet\$ or petscan\$).tw.
17	or/14-16
18	(tomograph\$ or tomographs\$ or tomographic\$ or tomography\$ or tomographies\$).tw.
19	emission\$.tw.
20	18 and 19
21	9 or 10
22	13 or 17 or 20 or 21
23	22 and 6
24	(22 and 6) or 7
25	limit 24 to ed=20071201-20110725
26	Positron-Emission Tomography/
27	Tomography, Emission-Computed/
28	(pet or petscan\$ or (Positron\$ and emission\$) or (Positron\$ and tomography\$)).ab,ti.
29	(pet\$ and (deoxy\$ or fluor\$ or 18fluor\$ or fdg\$ or 18fdg\$ or fludeoxy\$)).ti,ab.
30	or/26-29
31	exp lymphoma/
32	(lymphom\$ or lymphoid).ab,ti.
33	(hodgkin\$ or non-hodgkin\$ or nonhodgkin\$).ab,ti.

#	Searches
34	((prolympho\$ or myelo\$) adj6 leukem\$).ab,ti.
35	((hemato\$ or haemato\$ or plasma cell or nonlymphoid\$) adj6 (malign\$ or neoplas\$)).ab,ti.
36	(hair\$ adj6 cell\$ adj6 leu\$).ab,ti.
37	or/31-36
38	and/30,37
39	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.
40	CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.
41	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC/
42	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/
43	RANDOM ALLOCATION/
44	DOUBLE BLIND METHOD/
45	SINGLE BLIND METHOD/
46	or/39-45
47	ANIMAL/ not HUMAN/
48	46 not 47
49	CLINICAL TRIAL.pt.
50	exp CLINICAL TRIALS AS TOPIC/
51	(clinic\$ adj25 trial\$).tw.
52	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).tw.
53	PLACEBOS/
54	placebo\$.tw.
55	random\$.tw.
56	RESEARCH DESIGN/
57	(latin adj square).tw.
58	or/49-57
59	58 not 47
60	59 not 48
61	COMPARATIVE STUDY.pt.
62	exp EVALUATION STUDIES AS TOPIC/
63	exp EVALUATION STUDIES/
64	FOLLOW UP STUDIES/
65	PROSPECTIVE STUDIES/
66	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw.
67	Cross-Over Studies/
68	or/61-67
69	68 not 47
70	69 not (48 or 60)
71	48 or 60 or 70
72	and/38,71
73	limit 72 to ed=20080601-20110725

#	Searches
74	Positron-Emission Tomography/ 2. Suchstrategy
75	(pet\$ or petscan\$ or (Positron\$ and emission\$) or (Positron\$ and tomography\$)).ti,ab.
76	lymphoma/
77	lymphom\$.ti,ab.
78	74 or 75
79	76 or 77
80	78 and 79
81	limit 80 to ed=20070101-20110725
82	Deoxyglucose/
83	(deoxyglucose\$ or desoxyglucose\$ or deoxy-glucose\$ or desoxy-glucose\$ or deoxy-d-glucose\$ or desoxy-d-glucose\$ or 2deoxyglucose\$ or 2deoxy-d-glucose\$ or fluorodeoxyglucose\$ or fluorodesoxyglucose\$ or fludeoxyglucose\$ or fluordeoxyglucose\$ or fluordesoxyglucose\$ or 18fluorodeoxyglucose\$ or 18fluorodesoxyglucose\$ or 18fluorodeoxyglucose\$ or fdg\$ or 18fdg\$ or 18f-dg\$).tw.
84	(fluor\$ or 2fluor\$ or fluoro\$ or fluorodeoxy\$ or fludeoxy\$ or fluorine\$ or 18f\$ or 18flu\$).tw.
85	glucose\$.tw.
86	84 and 85
87	pet/
88	tomography, emission-computed/
89	(pet\$ or petscan\$).tw.
90	or/87-89
91	(tomograph\$ or tomographs\$ or tomographic\$ or tomography\$ or tomographies\$).tw.
92	emission\$.tw.
93	91 and 92
94	82 or 83
95	86 or 90 or 93 or 94
96	95 and 79
97	(95 and 79) or 80
98	limit 97 to ed=20080601-20110725
99	Positron-Emission Tomography/ 3. Suche
100	(pet or petscan or (positron and emission) or (positron and tomography)).ti,ab.
101	lymphoma/
102	lymphoma.ti,ab.
103	99 or 100
104	101 or 102
105	103 and 104
106	systemati\$.tw,kf,ot.
107	105 and 106
108	limit 107 to ed=20071201-20110725
109	73 or 98 or 108

#	Searches
110	25 and 71
111	73 or 98 or 108 or 110

Trefferzahl (gemeinsam mit CENTRAL PET-Suche , Dubletten entfernt): 938

12.1.2. CENTRAL

Hodgkin Lymphom RCTs
CENTRAL (Cochrane Library Issue 12 2011)

#	Searches
1	MeSH descriptor Lymphoma explode all trees
2	MeSH descriptor Hodgkin Disease explode all trees
3	(germinoblastom*)
4	(reticulolymphosarcom*)
5	(Hodgkin*)
6	(malignan* near/2 lymphogranulom*)
7	(malignan* near/2 granulom*)
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)

Trefferzahl: 3554

PET-Update Suche

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Library 2011 Issue 3) Update 2008 bis July 2011

#	Searches
1	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography explode all trees
2	MeSH descriptor Tomography, Emission-Computed explode all trees
3	(pet) or (petscan*) or (Positron* and emission*) :ti or (Positron* and tomography*)
4	pet* and (deoxy* or fluor* or 18fluor* or fdg* or 18fdg* or fludeoxy*)
5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
6	MeSH descriptor Lymphoma explode all trees
7	(lymphom* or lymphoid)
8	(hodgkin* or non-hodgkin* or nonhodgkin*)
9	(prolympho* NEAR/6 leukem*) or (myelo* NEAR/6 leukem*) or (prolympho* NEAR/6 leukaem*) or (myelo* NEAR/6 leukaem*)
10	(hemato* NEAR/6 malign*) or (haemato* NEAR/6 malign*) or (plasma cell NAER/6 malign*) or (nonlymphoid* NEAR/6 malign*)
11	(hemato* NEAR/6 neoplas*) or (haemato* NEAR/6 neoplas*) or (plasma cell NEAR/6 neoplas*) or (nonlymphoid* NEAR/j6 neoplas*)
12	(hair* NEAR/6 cell* NEAR/6 leu*)
13	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)
14	(#5 AND #13)

15 (#14), from 2008 to 2011

16 "accession number" near pubmed

17 (#15 AND NOT #16)

Trefferzahl (gemeinsam mit MEDLINE PET-Suche , Dubletten entfernt): 938

12.2. Potentielle Interessenskonflikte

	Frage	Prof. Andreas Engert	Dr. Dr. Nicole Skoetz	Bettina Schmidtke	Ina Monsef
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	Ja Novartis, Millenium	Nein	Nein	Nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Ja Novartis, Millenium, Seattle Genetics	Nein	Nein	Nein
3	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	Ja Johnson & Johnson	Nein	Nein	Nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein	Nein	Nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Prof. Andreas Engert	Dr. Dr. Nicole Skoetz	Bettina Schmidtke	Ina Monsef
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Nein	Nein	Nein	Nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Michaela Rancea	PD Dr. Jens Ulrich Ruffer	Dr. Reinhard Lorenz	Prof. Dr. H.-Flechner
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	Nein	Ja Berater eines pharmazeutischen Unternehmens	Nein	Nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Ja verschiedene Unternehmen und Verlage	k.A.	Nein
3	Finanzielle Zuwendungen für (Drittmittel)	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Michaela Rancea	PD Dr. Jens Ulrich Ruffer	Dr. Reinhard Lorenz	Prof. Dr. H.-Flechtner
	Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung				
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein	Nein	Nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Nein	Ja Aktien	Ja Aktienbesitz: Bayer AG, Morphosys AG, Siemens AG	Nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Nein	Ja AIO PSO	Ja Deutsche Gesellschaft für Nuklear- medizin (DGN); Europäische Gesellschaft für Nuklear- medizin (EANM)	Ja Vertreter der PSO
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Prof. Dr. Andreas Rosenwald	Michael Fuchs	Prof. Dr. Markus Dietlein	Dr. Teresa Halbsguth
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	Nein	Nein	Nein	Nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Ja Vortragshonorare Chugai, Sigma-Tau, Amgen	Nein	Nein
3	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	Nein	Nein	Nein	Nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Prof. Dr. Andreas Rosenwald	Michael Fuchs	Prof. Dr. Markus Dietlein	Dr. Teresa Halbsguth
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsv erbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Nein	Nein	Nein	Nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Dr. Indra Thielen	Diana Wongso	Dr. Beate Klimm	Prof. Dr. R.-P. Müller
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	Nein	Nein	Nein	Nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Dr. Indra Thielen	Diana Wongso	Dr. Beate Klimm	Prof. Dr. R.-P. Müller
	orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung				
3	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	Nein	Nein	Nein	Nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein	Nein	Nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsvorbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Nein	Nein	Ja Mitglied DGHO	Nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Prof. Dr. Andreas Buck	Dr. Ulrike Holtkamp	Dr. Patrick Jahn	Prof. Dr. Dr. h.c. M.-L. Hansmann
1	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Nein	Nein	Nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Ja Altana pharma (2009); Covidien (2010)	Nein	Nein	Nein
3	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	Nein	Nein	Nein	Nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein	Nein	Nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Ja Surgiceye GmbH (seit 2009)	Nein	Nein	Nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Prof. Dr. Andreas Buck	Dr. Ulrike Holtkamp	Dr. Patrick Jahn	Prof. Dr. Dr. h.c. M.-L. Hansmann
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsv erbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Ja Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	Ja DGHO-Mitglied	Ja KOK (Konferenz der Onkologischen Kranken- und Kinderkrankenpflege Deutsche Krebsgesellschaft e.V.)	Nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Prof. Dr. H. Strunk	Prof. Dr. Ralph Naumann	Dr. Bastian von Tresckow	Prof. Dr. Gerald Antoch
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	Nein	Ja Beratung der GMIHO mbH (Gesellschaft für medizinische Innovation Hämatologie und Onkologie); Advisory Boards Multiples Myelom: (Celgene/ Pharmion, Ortho Biotech)	Nein	Nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Ja Dresden International University; Vortrags-honorare für Celgene, Mundipharma Ortho Biotech, Pfizer, Pharmion,	Nein	Ja Vortrags-tätigkeit für Siemens Medical Solutions, Bayer-Shering Pharma, Novartis Pharma, NDS-Nordion,

	Frage	Prof. Dr. H. Strunk	Prof. Dr. Ralph Naumann	Dr. Bastian von Tresckow	Prof. Dr. Gerald Antoch
			Roche; GCP-Schulungen und-Workshops im Auftrag von Lymphomstudien-gruppen (GHSG, DSHNHL) und Unternehmen (Bayer, Celgene)		Guerbet
3	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	Nein	Nein	Nein	Ja Forschungs-kooperation mit Siemens Medical Solutions und Novartis Pharma
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein	Nein	Nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Ja Aktien: Novartis	Nein	Nein	Nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsv erbänden, Mandatsträger im Rahmen der	Ja DEGUM DRG	Ja Mitautor von Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie	Ja Mitglied Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Ja Deutsche Röntgen-gesellschaft

	Frage	Prof. Dr. H. Strunk	Prof. Dr. Ralph Naumann	Dr. Bastian von Tresckow	Prof. Dr. Gerald Antoch
	Leitlinienentwicklung		und Onkologie für Hodgkin-Lymphom, multiples Myelom und MGUS		
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Priv.-Doz. Dr. H.-Th. Eich	Prof. Dr. Uwe Will	Prof. Dr. M. Herold	Dr. Dennis A. Eichenauer
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	Nein	Nein	Ja Roche Pharma AG, Celgene	Nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Nein	Ja Roche Pharma AG, Celgene, Novartis, Mundipharma	Nein
3	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	Nein	Nein	Ja Roche Pharma AG	Nein

	Frage	Priv.-Doz. Dr. H.-Th. Eich	Prof. Dr. Uwe Will	Prof. Dr. M. Herold	Dr. Dennis A. Eichenauer
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein	Nein	Nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsvorbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Ja Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Nein	Ja	Nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Prof. Dr. Heinz Schmidberger	Dr. Boris Böll	Dr. Jörg Stattaus	PD Dr. Ana Barreiros
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	Nein	Nein	Nein	Ja Pfizer Pharma GmbH

	Frage	Prof. Dr. Heinz Schmidberger	Dr. Boris Böll	Dr. Jörg Stattaus	PD Dr. Ana Barreiros
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Nein	Ja 2010: Vortrag „Therapy monitoring with CT and MRI“ für Bayer Healthcare	Ja Pfizer Pharma GmbH, MSD, Falk Pharma
3	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	Nein	Nein	Ja 2008: Forschungsprojekt DCE-MRI bei NSCLC und ASA404 (Novartis)	Nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein	Nein	Nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsvorbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Nein	Nein	Ja Mitgliedschaft DRG, DKG	Nein

	Frage	Prof. Dr. Heinz Schmidberger	Dr. Boris Böll	Dr. Jörg Stattaus	PD Dr. Ana Barreiros
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Prof. Dr. Peter Borchmann	Prof. Dr. Reinhard Kubale	Dr. Christoph Wyen	PD Dr. Carsten Kobe
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	Nein	Nein	Nein	Nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Nein	Ja BMS, Viiv, Boehringer, MSD, Johnsson- Cilag, Abbott, Pfizer, Gilead	Nein
3	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	Nein	Nein	Nein	Nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Prof. Dr. Peter Borchmann	Prof. Reinhard Kubale	Dr. Christoph Wyen	PD Carsten Kobe	Dr.
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein	
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein	
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsv erbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Nein	Ja DEGUM	Nein	Nein	
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Nein	Nein	Nein	Nein	

	Frage	Dr. Karolin Behringer	Dr. Horst Müller	Dr. Jan Kriz	Prof. Dr. Jens Huober
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	Nein	Nein	Nein	Ja Advisory boards: Roche, GSK, BWS, Novartis, Sanofi-Aventis, Amgen
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder	Nein	Nein	Nein	Ja Honorare für Vorträge: Sanofi-Aventis, Janssen, Novartis, Artra-Jeneca, Amgen

	Frage	Dr. Karolin Behringer	Dr. Horst Müller	Dr. Jan Kriz	Prof. Dr. Jens Huober
	einer Versicherung				
3	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	Nein	Nein	Nein	Ja Research Grant GSK
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein	Nein	Nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsvorbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Nein	Nein	Nein	Ja AGO, Kommission Mamma, DGGG, DKG
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Nein	Nein	Nein	Nein

	Frage	Dr. Hocke	PD Dr. Marcus Hentrich
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	Nein	Ja Advisory Board Takeda Pharma
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Ja Hitachi Med. Sys., Falk Foundation	Ja Honorare für Vorträge von Boehringer Ingelheim, Novartis, MSD
3	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	Nein	Nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein

	Frage	Dr. Hocke	PD Dr. Marcus Hentrich
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsv erbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Ja DEGUM, EFSUMB, DGVS	Ja DKG, DGHO, AIO
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Nein	Nein

12.3. Evidenztabelle und Qualitätsprofile

12.3.1. Evidenztabelle frühe Stadien

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Canellos 1992	RCT 1b	N=361	Arm A: MOPP (n=123) Arm B: MOPP alternating with ABVD (n=123) Arm C: ABVD (n=115)	Pts with biopsy- proven advanced HL in stages IIIA, IIIB, IVA or IVB Age: 16 yrs or older Pts newly diagnosed or with recurrent disease	Yes Insufficient infor- mation available on allocation conceal- ment to permit judgement	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Not reported	Median follow-up = 6 yrs	CR Failure-free survival OS	CR: Arm A = 67% Arm B = 83% Arm C = 82% Failure free survival at 5 yrs: Arm A=50% Arm B=65% Arm C=61% OS at 5 yrs: Arm A=66% Arm B=75% Arm C=73% Adverse events/Toxicity: MOPP and MOPP/ABVD led to more toxic effects on bone marrow than ABVD	Not reported

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Engert 2003	RCT 1b	Randomly assigned to treatment N=1,204 Eligible for comparison N=1,064	Arm A: COPP ABVD 30 Gy EF + 10 Gy bulk (n=532) Arm B: COPP ABVD 30 Gy IF + 10 Gy bulk (n=532)	Pts. with newly diagnosed HL in clinical stage I and II with one or more risk factors / stage IIIA without any risk factors Age 16 - 75 years	Yes Stratified random allocation by compute- rized random number generator according Pocock	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes	Median follow-up = 54 months	OS FFTF	OS (N=1,064): Arm A = 90.8% Arm B = 92.4% P = 0.235 FFTF (N=1,064) Arm A = 85.8% Arm B = 84.2% P = 0.562 CR (N=1,064) Arm A = 98.5% Arm B = 97.2% No differences between arms A and B in terms of progressive disease, relapse, death and secondary neoplasia Acute side effects/toxicity (N=914) were more frequent in the EF arm	Deutsche Krebshilfe, Swiss Group for Clinical Cancer Research

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Engert 2007	RCT multicentre trial 1b	N=650 were randomly assigned N=627 patients were randomised	EFIF n=311 2xABVD + EFIF n=316	Newly diagnosed Histology- proven HL IA-IIb without risk factors	Yes "Randomly assigned centrally at a ratio of 1:1" Reported that randomisati on was performed centrally Insufficient information available on allocation conceal- ment to permit judgement	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	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	87 months (n=23 patients were excluded from analysis; n=8 in treatment arm and n=22 dropped out)	OS CRR FFTF Toxicity Grade 3/4 TRD PFS CR	OS: EFIF: 92% ; P=0.43 ABVD:94% ; P=0.43 CRR : EFIF:95% ; ABVD:94% P: nr FFTF: EFIF: 67% (95%CI, 61%-73%) ABVD: 88% (95%CI; 84%-92%; P<0.0001) ABVD-toxicity: leukopenia: 11% thrombopenia: 0.4% RT-toxicity: leukopenia 2.6 TRD: EFIF: 4.2% ABVD: 2.5%	Deutsche Krebshilfe Swiss Group for Clinical Cancer Research

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Engert 2010	RCT 1b	N=1190	A: 4xABVD +30Gy n=298 B: 4xABVD + 20Gy n=298 C: 2xABVD + 30Gy n=295 D: 2xABVD + 20Gy n= 299	Newly diagnosed untreated 16 to 75 years Favourable prognosis Confirmed histologic exami- nation No clinical risk factors	Yes "randomly assigned centrally in a 1:1:1:1 ratio" Reported that randomisati on was performed centrally Insufficient infor- mation available on allocation conceal- ment to permit judgement	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes Intention- to-treat principle was used on the basis of the treatment actually received	Yes 77 months (B/D) 80 month (A/C)	FFTF OS PFS CR Toxicity	FFTF: A/B: 93%; P=0.39 C/D: 91.1%; P=0.39 A/C: 93.4%; P=0.39 B/D: 97.5% ; P=0.39 OS: A/B:97.1%; P=0.61 C/D:96.6%; P=0.61 A/C: 97.7%; P=0.61 B/D:97.5%; P=0.61 CR: A/B:96.5%; P=nr C/D:96,8%; P=nr A/C:99%; P=nr B/D:97.4%; P=nr Toxicity grade 3/4: A/B: 51.7%; C/D: 33.2%; P<0.001 Secondary neoplasia: A/B: 4.5%; C/D: 4.7% TRD: A/B:1.5%;	Deutsche Krebshilfe Swiss Federal Government

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung	
										C/D: 2.3%		
Ferne 2007	RCT 1b	N=1 538	<p>H8-F trial: Arm A: subtotal nodal RT (n=272)</p> <p>Arm B: 3 cycles of MOPP-ABV + IF-RT (n=270)</p> <p>H8-U trial: Arm A: 6 cycles of MOPP-ABV + IF-RT (n=336)</p> <p>Arm B: 4 cycles of MOPP-ABV + IF-RT (n=333)</p> <p>Arm C: 4 cycles of MOPP-ABV + subtotal nodal RT (n=327)</p>	<p>Pts between 15 and 70 years with untreated clinical stage I or II supradiaphragmatic Hodgkin's lymphoma</p> <p>H8-F trial: favourable prognostic features</p> <p>H8 U trial: unfavourable prognostic features</p>	<p>Yes</p> <p>“Randomization, and data collection were performed at the Clinical Research Unit”</p> <p>Insufficient information available on allocation concealment to permit judgement</p>	No	Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes	“All analyses were performed according to the intention-to-treat principle”	<p>median follow-up = 92 months</p> <p>EFS</p> <p>OS</p> <p>Incidence of late severe complications</p>	<p>H8-F trial: EFS at 5 yrs (% (95% CI)): Arm A: 74 (68–79) Arm B: 98 (96–99)</p> <p>EFS at 10 yrs (P<0.001): Arm A: 68 (64–76) Arm B: 93 (85–97)</p> <p>OS at 5 yrs (% (95% CI)): Arm A: 94 (91–97) Arm B: 99 (97–100)</p> <p>OS at 10 yrs (P=0.001): Arm A: 92 (87–95) Arm B: 97 (92–99)</p> <p>H8-U trial: EFS at 5 yrs: (% (95% CI)): Arm A: 84 (80–88) Arm B: 88 (84–91) Arm C: 87 (83–90)</p> <p>EFS at 10 yrs: (% (95% CI))(P=0.80): Arm A: 82 (77–</p>	<p>“Supported by grants from the French Ministry of Health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique 1994) and from the French National League against Cancer”</p>

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patientencharakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										86) Arm B: 80 (75-85) Arm C: 80 (71-86) OS at 5 yrs (% (95% CI)): Arm A: 89 (85-92) Arm B: 93 (89-95) Arm C: 92 (88-94) OS at 10 yrs (% (95% CI))(P=0.93): Arm A: 88 (84-91) Arm B: 85 (78-90) Arm C: 84 (74-90) Incidence of late complications: comparison between trials: 10-year cumulative estimates for the development of second cancer (after adjustment for sex and age at diagnosis) (P = 0.08): H8-F trial: 1.5% (95% CI, 0 to 4.5) H8-U trial: 2.4% (95% CI, 0.4	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patientencharakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										to 5.2)	
Herbst 2011	Systematic Review 1a	5 trials analysed	1. ChT 2. ChT+RT	Pts of all ages, with newly confirmed diagnosis of early stage HL (CS I and II) without any prior treatment for HL	Yes "We included RCTs comparing CT-alone with combined modality treatment".	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes "For the predefined subgroup analyses we used a strict definition of intention-to-treat analysis"	Median follow-up = 5 yrs	OS tumour control complete response rate	Improvement of OS by addition of RT: n=1245(5 trials) HR (95%CI)=0.40 (0.27 to 0.6) Improvement of tumour control by addition of RT: n=1202(4 trials), HR (95%CI)=0.41 (0.25 to 0.66) No evidence for improvement of complete response rate by addition of RT: n=653(4trials), RR (95%CI)=1.07 (0.98 to 1.17)	Internal sources: Funding programme "Köln Fortune", Medical Faculty University of Cologne External sources: Federal Ministry of Education and Research (BMBF)

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Hoskin 2005	RCT 1b	N=603	Stage IA/IIA A: IF-RT n=262 B: EF-RT n=280 Stage IB/IIB C: EF-RT n=36 D: TNI n=25	Stage I/II HL > 15 years confirmed histo- pathology	Unclear patients were rando- mised Insufficient infor- mation about the sequence- generation process to permit judgement	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Unclear no intention- to-treat was reported	25.2 yrs (median) 3.3% loss to follow-up	CR PR OS TTF	CR: A: 92.4%; P>0.1 B: 94.4%, P>0.1 C: 77%, P>0.1 D: 55%, P>0.1 OS: 50% at 25 years TTF: A:5.8%; P=0.01 B:4.7%; P=0.01 C:8.0%; P=0.0066 D:8.2%; P=0.0066 TRD: (P: nr) A: 6% B:10% 2nd malignancies (P: nr): A: 18% B:25%	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Noordik 2005	RCT 1b	N = 1,519	H9-F trial, N=619 A, B, C: 6xEBVP A: 36 Gy IFRT B: 20 Gy IFRT C: no RT in pts in CR(u) H9-U trial N=808 D: 6xABVD+ 30Gy IFRT E: 4xABVD+ 30Gy IFRT F: 4xBEACOPP baseline + 30Gy IFRT	Pts with HL stage I to II	Yes	No	Yes	Median: 33 months	Toxicity EFS OS	H9-F trial: Arm C: inclusion in this arm stopped, as > 20% events 4-yrs EFS: A: 87% B: 84% C: 70%, P<0.001 4-yrs OS: A: 98% B: 98% C: 98% H9-U trial: 4-yrs EFS: D: 94% E: 89% F: 91%, P=0.23 4-yrs OS: D: 96% E: 95% F: 93%, P=0.89 ChT-related toxicity was higher with BEACOPP than with ABVD	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Noordijk 2006	RCT 1b	N=722	H7-F: Arm A: subtotal nodal RT (n=165) Arm B: EBVP + IF- RT (n=168) H7-U: Arm A: EBVP + IF- RT (n=194) Arm B: six cycles of MOPP/ABV + IF-RT (n=195)	Pts between 15 and 70 years of age with previously untreated stage I or II supradia- phragma- tic HL H7-F: favourable prognostic factors H7-U: unfavour- able prognostic factors	Yes Random assign- ment was stratified by center and carried out by telephone call or fax Insufficient infor- mation available on allocation conceal- ment to permit judgement	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes "All analyses were performed on the intent-to- treat basis"	Median follow-up time = 9 yrs	EFS OS	H7-F: difference in both arms between EFS 3 yrs and 10 yrs: P=0.0113 <u>EFS at 3 yrs</u> (%(95% CI)): H7-F: Arm A: 83(76 to 88) Arm B: 92(87 to 95) H7-U: Arm A: 72(65 to 78) Arm B: 90(85 to 94) <u>EFS at 10 yrs</u> (%(95% CI)): H7-F: Arm A: 78(70 to 83) Arm B: 88(82 to 92) H7-U: Arm A: 68(61 to 74) Arm B: 88(82 to 92) <u>OS at 10-yrs</u> (%(95% CI)): H7-F: Arm A: 92(85 to 95) Arm B: 92(84 to 95)	The following authors received financial support (source not specified): Patrice Carde, Houchingue Eghbali, Michel Henry-Amar

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patientencharakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
Specht 1998	Retrospective analysis, meta-analysis of 8 RCTs 1a	N=3662	8 trials of more vs less extensive RT (N=1974) 13 trials of ChT + RT vs RT alone (N=1688)	Pts with early-stage HL	Yes Allocation concealment: "Trials were included only if they were believed to have been randomised in a manner that precluded prior knowledge of the next treatment assigned."	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes "All patients were evaluated according to the treatment assigned to them at randomization"	Follow-up periods are varying from trial to trial	Risk of treatment failure OS	H7-U: Arm A: 79(72 to 84) Arm B: 87(81-91) More vs less extensive RT: Risk of treatment failure (resistant or recurrent disease) at 10 yrs (P < .00001): more extensive RT=31.3% less extensive RT= 43.4% OS at 10 yrs: more extensive RT =77.1% less extensive RT= 77.0% ChT + RT vs RT alone: Risk of treatment failure (resistant or recurrent disease) at 10 yrs (P < .00001): ChT+RT=15.8% RT alone=32.7% OS at 10 yrs: ChT+RT=79.4% RT alone=76.5%	"Supported by the United Kingdom Imperial Cancer Research Fund; the Danish Medical Research Council; the European Community's BIOMED program; and the United Kingdom Medical Research Council"

ABVD: adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung (Federal Ministry of Education and Research); CI: confidence interval; ChT: chemotherapy; COPP: cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone; CS: Clinical Stages; CT: controlled trial; CR / CRR: complete remission /

complete response rate; EBVP: epirubicin, bleomycin, vinblastine, and prednisone; EFIF: extended field / involved field; FTF: freedom from treatment failure; EF-RT: extended field radiotherapy; EFS: event-free survival; Gy: gray (unit) unit of absorbed radiation; HL: Hodgkin's lymphoma; HR: hazard ratio; IF-RT: involved field radiotherapy; ITT: intention to treat analysis; MOPP: mechlorethamine, oncovin, procarbazine, prednisone; MOPP-ABV: mechlorethamine, oncovin, procarbazine, prednisone, adriamycin, bleomycin, vinblastine; nr: not reported; n: size of a group; OS: overall survival (=overall survival rate); pts: patients; P: p-value; PFS: progression free survival; RCT: randomised controlled trial; RT: radiotherapy; RR: risk ratio; yrs: years; TNI: total nodal irradiation; TTF: Time from randomisation to one of the following events; TRD: treatment-related deaths; TTF: time to treatment failure

12.3.2. Qualitätsprofile auf GRADE-Basis: frühe Stadien

Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressions-freies Überleben, Nebenwirkungen, Lebensqualität (nicht berichtet)

Empfehlung	Design	Endpunkte	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.1 a	RCT, Meta-analysis	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	hoch
11.1 b	Meta-analysis	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	hoch
11.2 a	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	hoch
11.2 b	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	hoch

Empfehlung	Design	Endpunkte	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.4 a	RCT, Meta-analysis	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	- - -	- + -	- - -	+ - +	- - -	moderat
11.4 b	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	- - -	- + -	- - -	+ - +	- - -	moderat
11.4 c	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	hoch

12.3.3. Evidenztabelle intermediäre Stadien

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Bauer 2011	SR with meta- analysis 1a	N=2868	Patients from 4 trials BEACOPP vs. ABVD N=1623 N=727 N=321 N=197	16 to 60 years early unfavour-able or advanced stage HL	Yes "Randomisati on was inclusion criteria for SR"	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes HD 2000 and GHSG HD9 reported missing data in detail	< 5 years One trial (GHSD HD9) > 5 years	PFS OS Toxicity	PFS BEACOPP: HR: 0.53 (95% CI (0.44, 0.64)) OS no statistically significant difference in OS between the comparators: HR = 0.80 (95% CI (0.59, 1.09)) Toxicity BEACOPP: anaemia P<0.00001, neutropenia P=0.007, thrombocytopenia P<0.00001 no differences between both regimens for secondary malignancies, treatment-related mortality or infertility	BMBF funded

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Eich 2010	RCT 1b	N=1395	A: 4xABVD+ 30Gy IF-RT n=395 B: 4xABVD+ 20 Gy IFRT n=395 C: 4xBEACOPP +30Gy IFRT n=386 D: 4xBEACOPP + 20Gy IFRT n=394	16 to 75 years Newly diagnosed Early unfavorable HL	Yes "randomly assigned centrally by telephone according to the minimi- zation method"	nr	Yes Intention-to- treat was used	5 years	FFTF PFS OS TRT	FFTF: 85% B vs D: 5.7% difference; 95% CI, 0.1% to 11.3% (D more effective) A vs C: no difference B vs A: HR=1.39 95%CI, 0.98 to 1.97; P=0.06 PFS: 86% B vs A: HR=1.49; 95%CI, 1.04 to 2.15; P=0.03 OS: 84.5% TRT AB: 51.5%, P<0.001 CD: 73.8% P<0.001 neoplasia (2nd) AB: 7.4%, CD: 7.5% TRD: AB: 0.1% CD: 1%	Deutsche Krebshilfe e.V. Swiss Federal Government

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Franklin 2005	SR with meta- analysis 1a	N=32 trials (N=9312 patients)	A: RT C: RT E: RT G: IF-RT B: CRT D: CRT F: ChT H: EF-RT	Newly diagnosed HL patients	Yes SR of RCTs	nr	Unclear loss to follow-up in several studies reported	*4 to 9 years *10 to 19 years *20 to 32 years	SM risk OS PFS SM	<u>CRT vs. RT:</u> OS: (OR=0.76, 95% CI 0.66 to 0.89, P=0.0004) PFS: (OR=0.49, 95%CI 0.43 to 0.56, P=<0.0001), SM (OR=0.78, 95% CI 0.62 to 0.98, P=0.03) <u>CRT vs. ChT:</u> OS: (OR=0.62, 95% CI 0.44 to 0.88, P=0.006) PFS: (OR=0.77, 95%, 95% CI 0.68 to 0.77, P=0.0001) SM: (OR=1.38, 95% CI 1.00 to 1.89, P=0.05) <u>EF-RT vs. IF-RT</u> PFS: (OR=0.81, 95% CI 0.68 to 0.95, P=0.009)	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Ferne 2005	RCT 1b	N=808	<p>Arm A: N=276 6x ABVD+IF- RT</p> <p>Arm B: N=277 4xABVD+IF- RT</p> <p>Arm C: N=255 4xBEACOPP+I F-RT</p>	Pts in stage I to II HL	Yes	No	Yes	Median 57 months (range 33 to 81 months)	EFS OS Toxicity	<p>4-yr EFS: A: 91% B: 87% C: 90% P=0.380</p> <p>4-yr OS: A: 95% B: 94% C: 93% P=0.978</p> <p>Toxicity</p> <p>Grade 3/4 ChT-related hematological</p> <p>A: 74% B: 70% C: 63%</p> <p>Grade 1-3 RT-related hematological</p> <p>A: 10% B: 12% C: 17%</p> <p>Deaths: 42</p> <p>TR complications: A: 7, B: 5, C: 2</p>	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Gustavsson 2003	SR 1a	12 randomised trials, 2 meta- analyses, 3 prospective studies, 29 retrospec- tive studies, 58 other articles N=27,280	Radiation therapy for HL patients	All stages	Yes	nr	nr	15 to 20 years	OS FFP FFFS FFTF RFS TF TFFS	"In patients with HL more than 80% in the early stages and 60- 70% of younger patients in advanced stages of disease are now cured by the development of RT and combination ChT"	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Loeffler 1998	Meta-analysis of RCTs 1a	N=1740	Additional RT A: ChT (n=434) B: ChT+RT (n=569) Parallel RT C: ChT (n=460) D: ChT+RT (n=479)	All stages	Unclear "Rando- misation took place initially" Insufficient information about the sequence- generation process to permit judgement	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes Intention-to- treat analysis were used for outcomes	10 years	OS TCR CR survival after TF TRD	OS A: P=0.045 (95%CI, 1% to 15%) B: P=0.57 (95% CI, 10% to -4%) TCR A vs. B: 11% improvement TCR in B P<0.0001; (95%CI, 4% to 18%) C vs. D: 8%, P=0.43; (95%CI, 1% to 15%) CR A: 87% B: 86% C: 83% D: 82% TF A: reduced by 40% Survival after TF A: no difference in OS, sign. more fatal events after RT B: OS 8% better without RT P=0.045 TRD (RR): Sign. more leukaemia related deaths after combined treatment P=0.038	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Picardi 2007	RCT 1b	N=160	ChT: n=80 ChT+RT: n=80	Patients in complete remission after induction ChT with negative residual mass	Yes	nr	Yes	Median: 40 months	EFS Toxicity	Progression: ChT: 14%, P=0.03 ChT+RT: 4%, P=0.03 Toxicity: haematological: ChT: 20% ChT+RT: 22%	Associa-zione Italiana contro le Leucemie
Straus 2004	RCT 1b	N=160	A: ABVD+RT n=76 B: ABVD n=76	Stages I, II, IIIA; non-bulky HL Further randomisa-tion after ChT	Randomi-sation at beginning of treatment, stratifica-tion according to SR	nr	A: n=11 patients did not receive treatment, out of which n=2 were lost to follow up	Median: 67 months	CR FFP OS	CR: A: 94%, B:94% FFP A:86%, B:81% (P=0.61) OS A:97%, B:90% (P=0.08)	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Terasawa 2008	SR 2a	N=474 HL N=254 NHL pts	Patients from 19 studies PET 1 to 3 months after therapy	Patients after therapy, for clinical follow-up; without pathologic confirma-tion	No randomised studies included Studies were prospective or retro- spective	No blinding	SR	nr	Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET	18F-FDG-PET seems to have good diagnostic accuracy for residual HL Studies with heterogeneity and suboptimal methodologic quality	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Sher 2009	Cohort study 2b	N= 73	A: PET - N=60 B: PET + N=13	Pts with ABVD-based chemo- therapy and RT and a postchemo- therapy PET or PET-CT	No	No	Yes	Median: 3.4 years (range 2.3 to 5.6) for surviving pts	FFS	<p>PET-: 84% (N=60) PET+: 13% (N=13) P<0.01</p> <p>Post-ChT PET positivity: PET-: 97% no evidence of disease PET+: 69% no evidence of disease</p> <p>2yrs FFS: 95% PET-, 69% PET+, P<0.01</p> <p>Interim PET positivity (N=46): 2yrs FFS: PET-:92%, PET+: 96%, P=0.01</p> <p>Post-ABVD positivity was predictive of disease recurrence after controlling for bulky disease (HR 4.8, P=0.05)</p>	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzie- rung
von Tresckow 2012	RCT 1b	N=1623	Arm A: 4x ABVD + 30 Gy involved- field radio- therapy (IFRT) n = 818 Arm B: 2x BEACOPP + 2x ABVD + 30 Gy IFRT n = 805	Newly diagnosed early unfavorable HL 18 to 60 years	Yes Pts were registered at the GHSG central trial office by telephone and then randomly assigned	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	ITT N=1623 PP N=1431	Median follow-up of 43 months	FFTF OS PFS AE TRM	FFTF: Arm A: 87.7% Arm B: 94.8% P<0.001 OS: Arm A: 96.8% Arm B: 97.2 % P=0.731 PFS: Arm A: 89.1% Arm B: 95.4% P<0.001 AE: (N=1,501) SAE hematological (WHO III/IV): Arm A: 50.7%, Arm B: 87.1% P<0.001 TRM Arm A: nr Arm B: 0.52%	Deutsche Krebshilfe, Swiss Federal Government Bundes- ministerium für Bildung und Forschung

ABVD: doxorubicin hydrochloride (adriamycine), bleomycine sulfate, vinblastine sulfate, and dacarbazine; ABVPP: doxorubicin, bleomycin, vinblastine, procarbazine, prednisone; AE: adverse events; ASCT: autologe Stammzelltransplantation, BEACOPP=bleomycin sulfate, etoposide phosphate, doxorubicin hydrochloride (adriamycin), cyclophosphamide, vincristine sulfate (oncovin), procarbazine hydrochloride, and prednisone; BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung (Federal Ministry of Education and Research); CI: confidence interval; CR / CRR: complete response rate (=complete remission); CRT: combined chemo-radiotherapy (CRT); ChT: chemotherapy; CT: computer tomography; DFS: disease-free survival; EF-RT: extended field radiotherapy; EFS: event-free survival; FFP: freedom from progression; FFS: failure free survival; FFTF: freedom from treatment failure; FDG: Fluorodesoxyglucose; GHSG: German Hodgkin Study Group; GHSG HD9: trial name; GnRH: Gonadotropin-releasing hormone; Gy: gray (unit) unit of absorbed radiation; HD 2000: trial name; HL: Hodgkin's lymphoma; HR: hazard ratio; IF-RT: involved field radiotherapy; ITT: intention to treat analysis; MOPP: mechlorethamine hydrochloride, vincristine sulfate (Oncovin), procarbazine hydrochloride, and prednisone; N: size of overall data set; n: size of a group; nr: not reported; OR: odds ratio; OS: overall survival (=overall survival rate); P: p-value; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; POF: Premature ovarian failure; PFS: progression-free survival; PR: partial remission; RCT: randomised controlled trial; RFS: relapse-free survival; RT: radiotherapy; SAE: serious adverse events; SM: second malignancies; SR: systematic review; TCR: tumour control rate; TF: treatment failure; TFFS: treatment failure free survival; TRD: treatment-related deaths; TRM: treatment related mortality; TRT: treatment-related toxicity; WHO: World Health Organization

12.3.3.1. Qualitätsprofile auf GRADE-Basis: intermediäre Stadien

Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressions-freies Überleben, Nebenwirkungen, Lebensqualität (nicht berichtet)

Empfehlung	Design	Endpunkte	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
12.1 a	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	hoch
12.1 b	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	hoch
12.1 c	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	hoch
12.1 d	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	hoch
12.2	Meta-analysis, DTA, Non-RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	+	+	-	niedrig
			-	-	+	+	-	
			-	-	+	+	-	

Empfehlung	Design	Endpunkte	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
12.3 a	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	hoch
12.3 b	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	hoch
12.3 c	RCT; Meta-analysis	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	- - -	- - -	- - -	+ + +	- - -	moderat

13.1.1. Evidenztabelle fortgeschrittene Stadien

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgröße	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Aleman 2007	RCT 1b	N=649	CR: A: no treatment n=246 B: IF-RT n=176 PR: C: IF-RT n=227	15 to 70 years Untreated stage III-IV HL Treated with chemo- therapy for study means	Yes "Randomi- sation was done by telephone or facsimile" Insufficient information about the sequence- generation process to permit judgement	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes ITT principle was used, and all patients were included in the analysis	7.8 years (median) C: 9.1% loss to follow-up	EFS OS Toxicity grade 3/4 TRD	EFS A: 77% B: 73% C: 76% OS A: 85% B: 78% C: 84% ChT-toxicity: haematologic: A: 58%, P=0.01 B: 55%, P=0.01 C: 46%, P=0.01 neurological A: 4%, P=nr B: 9%, P= nr C: 4%, P= nr RT-toxicity: haematologic: A: - B: 18%, P= nr C: 15%, P=nr TRD: A: 1.2% B: 3.4% C: 0.8%	nr

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patientencharakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgröße	Hauptergebnis	Finanzierung
Arakelyan 2008	RCT phase 2 study 1b	N=158	A: 3X VABEM + RT n=82 B: 4X ABVD + BEAM n=76	HL stage IIb - IV High risk factors 18 to 60 years Seonegative HIV	Yes "Randomization tables were prepared by each center and by blocks of 6 patients"	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes ITT principle was used, and all patients were included in the analysis	64 months (median) 2.4% dropped out after randomisation	FFTF OS CRR	FFTF (P=nr) A: 79% B: 75% OS (P=nr) A: 87% B: 86% CRR (P=nr) A: 89% B: 88%	Association pour la Recherche sur les Maladies du Sang Paris
Bauer 2011	SR with meta-analysis 1a	N=2868	Patients from 4 trials BEACOPP vs. ABVD N=1623 N=727 N=321 N=197	16 to 60 years Early unfavourable or advanced HL	Yes "Randomisation was inclusion criteria for SR"	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes HD 2000 and GHSG HD9 reported missing data in detail	< 5 years one trial (GHSD HD9) > 5 years	PFS OS Toxicity	PFS BEACOPP: HR: 0.53 (95% CI [0.44, 0.64]) OS no statistically significant difference in OS between the comparators: HR was 0.80 (95% CI [0.59, 1.09]) Toxicity More haematological tox.BEACOPP arm: anaemia P<0.00001, neutropenia P=0.007, thrombocytopenia P<0.00001; no differences between both regimens for secondary malignancies, TRM or infertility	BMBF
Brincker 1994	Outcome research 2c	-	Retro-spective analysis	nr	-	-	-	-	Re-analysis of dose response	Dose of more than 32.5 Gy will not improve local control	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgröße	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Fermé 2006	RCT 1b	N=533	A: MOPP/ABV n=266 B: ABVPP n=267 Patients in CR C: ChT n=208 D: RT N=210	Stage IIIB/IV HL 15 to 65 years Untreated HL	Unclear "Patients were randomly assigned" Insufficient infor- mation about the sequence- generation process to permit judgement	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes ITT principle was used, and all patients were included in the analysis	115 months median 22% dropped out of study after induction therapy	OS DFS Toxicity TRD	10-year OS (P=0.03) A: 78%, B:90%, AD:82%, BD:82% 10-year DFS (P=0.09) A:76%, B:70%, AD:79%, BD:76% 10-year DFS (P=0.07) C: 73%, D:78% 10-year OS (P=0.29) C: 84%, D: 79% (P=0.29) TRD A : n=2 death due to 2 nd cancer A: n=6, B: n=2; AD: n=6; BD: n=3	Deutsche Forschungs- Gemein-schaft

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patientencharakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgröße	Hauptergebnis	Finanzierung
Franklin 2005	SR with meta-analysis 1a	N=32 trials (N=9312 patients)	A: RT C: RT E: RT G: IF-RT B: CRT D: CRT F: ChT H: EF-RT	Newly diagnosed HL patients	Yes SR of RCTs	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Unclear loss to follow-up in several studies reported	*4 to 9 years *10 to 19 years *20 to 32 years	SM risk OS PFS SM	<p><u>CRT vs. RT:</u> OS: (OR=0.76, 95% CI 0.66 to 0.89, P=0.0004) PFS: (OR=0.49, 95%CI 0.43 to 0.56, P=<0.0001) SM (OR=0.78, 95% CI 0.62 to 0.98, P=0.03)</p> <p><u>CRT vs. ChT:</u> OS: (OR=0.62, 95%CI 0.44 to 0.88, P=0.006) PFS: (OR=0.77, 95%, 95% CI 0.68 to 0.77, P=0.0001) SM: (OR=1.38, 95% CI 1.00 to 1.89, P=0.05)</p> <p><u>EF-RT vs. IF-RT</u> PFS: (OR=0.81, 95% CI 0.68 to 0.95, P=0.009)</p>	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgröße	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Gustavs-son 2003	SR 1a	12 RCTs 2 meta- analyses, 3 prospective studies, 29 retrospec- tive studies, 58 other N=27,280	Radiation therapy for HL	Early stages I/II Advanced stages III/IV	Yes in RCTs	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	nr	15 to 20 years	OS FFP FFTF RFS TF TFFS	In patients with HL more than 80% in the early stages and 60-70% of younger patients in advanced stages of disease are now cured by the development of RT and combination ChT	nr
Hutchings 2009	Expert opinion 5	-	PET/CT for therapy response assessment	HL and NHL	-	-	-	-	18-F-FDG PET in reponse assess-ment	"It is still not proven that use of interim 18F-FDG PET can improve patients outcome" "Little evidence to support use of 18F-FDG PET for monitoring of the treatment of indolent lymphoma"	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgröße	Hauptergebnis	Finanzie- rung
IQWiG- Bericht	IQWiG Bericht SR 1a	11 HTA reports, SR and meta- analyses of 100 primary trials				No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Unclear		Benefit of PET and/or PET/CT Diagnostic and prognostic accuracy of PET and/or PET/CT	<p>Benefit of PET; PET/CT N=160 pts, 1 trial PET-guided radiation therapy might result in treatment advantage (very low quality)</p> <p>Diagnostic/ prognostic accuracy of PET staging: High diagnostic accuracy in staging and restaging (very low quality)</p> <p>Diagnostic/ prognostic accuracy of interim PET: Ability to differentiate between responders and non-responders</p> <p>PET for restaging: PET superior to gallium scintigraphy and CT</p> <p>PET for identifying recurrences: no trials found</p>	nr

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patientencharakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgröße	Hauptergebnis	Finanzierung
Kobe 2008	RCT 1b	N=817 included in the analysis set 1 (AS1) n=311 (38% of AS1) =analysis set 2 (AS2) of the GHSG HD15 trial	Arm A: 8 X BEACOPP escalated (n=95) Arm B: 6 X BEACOPP escalated (n=117) Arm C: 8 X time-condensed BEACOPP14 (n=99) PET was performed at a median of 21 days after the last administration of chemotherapy	AS1 (N=817): 18 to 60 years, newly diagnosed HL (clinical stages IIB (with extranodal disease and/or large mediastinal mass), III and IV) AS2 (n=311): all AS1 pts qualified for PET in whom PET had been performed and reviewed by PET panel AS3 (n=275): AS2 patients with at least 12 months follow-up or an event AS3 B (n=216): AS3 pts	Yes "Patients were randomly assigned" Allocation concealment: Insufficient information available on allocation concealment to permit judgement	Pts and clinicians: Blinding not possible because no placebo was used in control group Review panel: "A multidisciplinary panel [...] reviewed PET and CT scans blinded to the treatment arm"	No Analysis is based on different patient subgroups of the randomised trial	AS3: 12 months after PET median observation time =18 months	Negative predictive value (NPV) of positron emission tomography (PET)	AS2 (n=311): PET: positive: n=66 (21%) negative: n=245(79%) AS3 (n=275): PET-negative pts: PFS=96% (95% CI 94%-99%) PET-positive pts: PFS=86% (95% CI 78%-95%) AS3 B (n=216): NPV for PET= 94% (95% CI, 91%-97%)	Deutsche Krebshilfe

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patientencharakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgröße	Hauptergebnis	Finanzierung
Loeffler 1998	Meta-analysis of RCTs 1a	N=1740	Additional RT A: ChT (n=434) B : ChT+RT (n=569) Parallel RT C: ChT (n=460) D: ChT+RT (n=479)	with PET negative residual mass Newly diagnosed HL patients	Unclear "Randomisation took place initially" Insufficient information about the sequence-generation process to permit judgement	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes Intention-to-treat analysis	10 years	OS TCR CR survival after TF TRD	OS A: P=0.045 (95% CI, 1% to 15%) B : P=0.57 (95% CI, -10% to -4%) TCR A vs B: 11% improvement TCR in B P<0.000; (95% CI, 4% to 18%) C vs D: 8%, P=0.43; (95%CI, 1% to 15%) CR A: 87% 1.64 (95% CI for RR, 0.94 to 2.85; P=0.08) B:86%; C: 83%; D: 82% TF A: reduced by 40% Survival after TF A: no difference in OS, sign. more fatal events after RT B: OS 8% better without RT; P=0.045 TRD (RR): B: sign. more leukaemia related deaths after combined treatment; P=0.038	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgröße	Hauptergebnis	Finanzie- rung
Vijaya- kumar 1992	Outcome research 2c	nr	Re- evaluation of dose control	nr	No	No	-	-	Dose control for subclinical disease, < 6 cm and > 6 cm	In-field control with 37.5 Gy Doses required for 98% in-field control:	nr

ABVD: doxorubicin hydrochloride (adriamycine), bleomycine sulfate, vinblastine sulfate, and dacarbazine; ABVPP: doxorubicin, bleomycin, vinblastine, procarbazine, prednisone; AS: analysis set; BEACOPP=bleomycin sulfate, etoposide phosphate, doxorubicin hydrochloride (adriamycin), cyclophosphamide, vincristine sulfate (oncovin), procarbazine hydrochloride, and prednisone; BEAM: Carmustin (BiCNU), Etoposid, Cytarabin (Arabinosid), Melphalan; BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung (Federal Ministry of Education and Research); CI: confidence interval; CR / CRR: complete response rate (=complete remission); CRT: combined chemo-radiotherapy; ChT: chemotherapy; CT: computer tomography; DFS: disease-free survival; EF-RT: extended field radiotherapy; FDG: Fluorodesoxyglucose; FFP: freedom from progression; FFS: failure free survival; FFTF: freedom from treatment failure; Gy: gray (unit) unit of absorbed radiation; HSG HD9: trial name; HTA: Health Technology Assessment; HD 2000: trial name; HL: Hodgkin's lymphoma; HR: hazard ratio; IF-RT: involved field radiotherapy; ITT: intention to treat analysis; MOPP: mechlorethamine hydrochloride, vincristine sulfate (Oncovin), procarbazine hydrochloride, and prednisone; NHL: non-Hodgkin's lymphoma; N: size of overall data set; n: size of a group; nr: not reported; OR: odds ratio; OS: overall survival (=overall survival rate); P: p-value; PET: positron emission tomography; PFS: progression-free survival; PR: partial remission; RCT: randomised controlled trial; RFS: relapse-free survival; RR: relative risk; RT: radiotherapy; SM:second malignancies; SR: systematic review; TCR: tumour control rate; TF: treatment failure; TFFS: treatment failure free survival; TRD: treatment-related deaths; VABEM: vindesine, doxorubicin, carmustine (BCNU), etoposide, methylprednisolone

13.1.1.1. Qualitätsprofile auf GRADE-Basis: fortgeschrittene Stadien

Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressions-freies Überleben, Nebenwirkungen, Lebensqualität (nicht berichtet)

Empfehlung	Design	Endpunkte	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
13.1	RCT, Meta-analysis	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	- - -	- - -	- - -	+ + +	- - Zu kurzes follow-up für Sekundärneoplasien	moderat
13.2a	Systematische Übersichtsarbeit, keine RCTs	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	+ + +-	- - -	- - -	+ + +		niedrig
13.2 b	Systematische Übersichtsarbeit, keine RCTs	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	+ + +-	- - -	- - -	+ + +		niedrig
13.3 b	RCT	Testgütekriterien berichtet	-	-	-	-	Studie nicht für den Endpunkt randomisiert; langes und sehr umfassendes follow up für prognostische Studie	moderat

Empfehlung	Design	Endpunkte	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
13. 4 a	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	hoch
13.4 b	Kein RCT	Nur Ansprechen berichtet	+	-	+	-	-	niedrig

13.1.2. Evidenztabelle Subgruppen

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrö- ßen	Hauptergebnis	Finan- zierung
Klimm 2005	Retro- spective analysis from GHSG database 2b	N=4626	A: female HL n=2050 B: male HL n=2576	All stages 15 to 75 years	No	No	Yes ITT principle was used	5.5 years	FFTF (at 66 months) Toxicity grade 3/4 TRD	FFTF A: 81% (95% CI, 79% to 82%) B: 75% (95% CI, 72% to 76%) Toxicity overall: 81.2% vs 71% leucopenia: 69.9% vs 55.2%, P<0.0001 thrombopenia 11.4% vs 11% alopecia 43.8% vs 36.6% TRD 2 nd malignancy 15.6% vs 17.6% 1st th 9.9% vs 6.9% 2nd th 8.5% vs 8.5%	Deutsche Krebshilfe e.V. Kompe-tenz- netz-werk Maligne Lym- phome Bundes- ministe-rium für Bildung und For- schung

Referenz	Design Evidenz-grad	Studien-größe	Studien-arme	Patienten-charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
Engert 2010	RCT 1b	N=1190	A: 4x ABVD + 30Gy n=298 B: 4x ABVD + 20Gy n=298 C: 2x ABVD + 30Gy n=295 D: 2x ABVD + 20Gy n= 299	Newly diagnosed 16 to 75 years Favourable prognosis, no clinical risk factors	Yes "Randomly assigned centrally in a 1:1:1:1 ratio" "Centrally" Insufficient information available on allocation concealment to permit judgement	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes Intention-to-treat principle was used on the basis of the treatment actually received	Yes 77 months (B/D) 80 month (A/C)	FFTF OS PFS CR Toxicity	FFTF: A/B: 93%; P=0.39 C/D: 91.1%; P=0.39 A/C: 93.4%; P=0.39 B/D: 97.5%; P=0.39 OS: A/B:97.1%; P=0.61 C/D:96.6%; P=0.61 A/C: 97.7%; P=0.61 B/D:97.5%; P=0.61 PFS: A/B: 93.5%; P=1.00 C/D: 91.2%; P=1.00 A/C: 93.7%; P=1.00 B/D: 93.2%; P=1.00 Toxicity grade 3/4: A/B: 51.7%; C/D: 33.2%; P<0.001 Secondary neoplasia: A/B: 4.5% C/D: 4.7% TRD: A/B:1.5%; C/D:2.3%	Deutsche Krebshilfe Swiss Federal Government

ABVD: doxorubicin hydrochloride (adriamycine), bleomycine sulfate, vinblastine sulfate, and dacarbazine; AML: acute myeloid leukemia; CI: confidence interval; CR / CRR: complete response rate (=complete remission); FFTF: freedom from treatment failure; GHSG: German Hodgkin Study Group; Gy: gray (unit) unit of absorbed radiation; HL: Hodgkin's lymphoma; ITT: intention to treat analysis; MDS: myelodysplastic syndromes; N: size of overall data set; n: size of a group; NHL: non-Hodgkin lymphoma; OS: overall survival (=overall survival rate); P: p-value; PFS: progression-free survival; RCT: randomised controlled trial; TOT: toxicity of treatment; TRD: treatment-related deaths

13.1.2.1. Qualitätsprofile auf GRADE-Basis: Subgruppen

Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressions-freies Überleben, Nebenwirkungen, Lebensqualität (nicht berichtet)

Empfehlung	Design	Endpunkte	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
14.1 a	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	hoch

13.1.3. Evidenztabelle Rezidiv

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finan- zierung
Anderson 1993	Cohort study 2b	N=127	HDCT with or without total body irradiation followed by marrow transplan- tation (auto- logous marrow n=68, syngeneic marrow n=6, allogeneic marrow n=53)	Pts with relapsed or refractory HL	No	No	No	nr	5-year actuarial probability (APB) of survival / EFS / relapse / nonrelapse mortality	<p>5-year actuarial probability (APB) of: survival = 21% EFS = 18% relapse = 65% nonrelapse mortality= 49%</p> <p>HLA-identical allogeneic transplantations with statistically lower relapse rate compared to ASCT, but survival, EFS, and non-relapse mortality rates were not significantly different</p> <p>Prognostic factors for improved EFS/ lower relapse rate: higher performance status and absence of bulky disease</p>	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finan- zierung
Akpek 2001	Cohort study 2b	N=157	N=53 alloSCT N=104 autoBMT	Pts with relapsed/refr actory HL	No	No	Yes	Median: 5.1 years (range 1 to 13.8)	EFS OS Toxicity	<p>Probability of EFS: 26% HR 1.32, P=0.16 (allo vs auto)</p> <p>Probability of relapse: 53% (allo), 60% (auto), HR 0.91, P=0.76</p> <p>Probability of OS: 30% (allo), 37% (auto), HR 1.6, P=0.2</p> <p>Toxicity: TRM Sensitive: Allo: 8/32% Auto: 16/24% AML: N=3 death: N=2</p> <p>Resistant: Allo: 15/53% Auto: 11/28% AML:0</p>	Support in part by National Institutes of Health; Grant no. P01CA153 96

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finan- zierung
Anderlini 2008	Cohort study 2b	N=58	Fludarabine- melphalan as preparative regimen N=25 RIC alloSCT from MRD N=33 RIC and alloSCT from MUD	Pts with relapsed/refr actory HL	No	No	Yes	Median: 24 (range 4 to 78)	TrRM GvHD	TrRM: Overall: 15% MRD:13%, MUD:16%, P=0.7 GvHD in 100 days: MRD:12%, MUD: 39%, P=0.04 Fludarabine-melphalan is associated with significant reduction in TrRM Death: N=22/38% TRM day 100: 7% TRM 2 yrs: 15%	nr
Burroughs 2008	Cohort study 2b	N=152	N=90 non- myelo- ablative + alloHSCT from MRD N=38 non-myeloab- lative + alloHSCT from MUD N=24 non-myelo- ablative + alloHSCT from HLA- haplo- identical related	Pts with relapsed/ refractory HL	No	No	Yes	Median: 25 months	OS PFS Incidence of PD Non-relapse mortality	MRD: OS: 53% PFS: 23% PD: 56% MUD: OS: 58% PFS: 29% PD: 63% HLA-identical: OS: 58% PFS: 51% PD: 40% NRM: lower for HLA, P=0.02 NRM: N=60	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finan- zierung
Castagna 2009	Outcome research 2c	N=24	A: IGEV as first-line salvage and FDG-PET as baseline B: IGEV as first-line salvage and FDG-PET after 2 nd course of IGEVE C: IGEV as first-line salvage and FDG-PET after 4 th course of IGEVE	Pts with relapsed/refr actory HL treated with IGEVE	No	No	Yes	24 months	Predictive interim value of FDG-PET after HDCT PFS OS	PET-: 58%, all but one pts remained in CR PET+: 42%, 90% of PET+ relapsed after HDCT PFS: PET-: 95% PET+: 10%, P<0.001 OS: PET-: 93% PET+: 32%, P=0.024 Interim PET can predict outcome after HDCT	Yes, funding provided, but not reported
Corradini 2007	Outcome research 2c	N=170 of which N=32 HL	AlloSCT from HLA-identical	Pts with relapsed HL or NHL	No	No	Yes	Median: 33 months (range 12 to 82)	NRM OS PFS	NRM: Death of transplant- related cause: N=22; cumulative NRM: 14% OS: 32% (P=0.058) Relapse incidence at 3 years: 81%, P<0.001	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finan- zierung
Crump 1993	Cohort study 2b	N=73	Pre-treatment with: MOPP, ABVD, or MOPP/ABV Salvage with chemotherapy and radiation High-dose etoposide, melphalan, and ABMT, 3 months after transplantation	Pts with relapse after front-line Pts without remission after front-line	No	No	Yes	Median: 30 months	DFS Response Toxicity	DFS: 38.6% CR rate: 75% Toxicity: no SAE/AE (III/IV) Deaths: N= 7	Support by grants from the National Cancer Institute of Canada and the Medical Research Council of Canada
Devetten 2009	Outcome research 2c	N=143	N=143 Pts with MUD alloHSCT after RIC and non-myeloablative conditioning	Pts with relapsed/refractory HL	No	No	Yes	25 months	TRM PFS OS	TRM at day 100: 25% TRM at 2 yrs: 33% PFS at 1 yr: 30% OS at 1 yr: 56% OS at 2 yrs: 37%	nr

Referenz	Design Evidenz-grad	Studien-größe	Studien-arme	Patienten-charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
El-Galaly 2011	Retro-spective analysis of hospital records 2c	N=161 211 routine PET/CTs 88 clinically indicated PET/CTs	Routine PET/CT when patients showed no signs of relapse or clinically indicated PET/CT when relapse was suspected	Newly diagnosed HL in at least a partial remission after first-line therapy with PET/CT surveillance during follow-up	No	No	No	Median follow-up 34 months Time of PET/CTs during follow-up: first year: 47% second year: 27% third year: 14% fourth year: 12%	Diagnostic accuracy of PET/CT Positive predictive value Negative predictive value Costs	PET/CT as primary tool for relapse detection: N=10 (of 22 relapsed pts) Diagnostic accuracy PET/CTs: true positive: 21 false positive: 55 Routine PET/CT: true positive = 5% false positive = 17%. PPV = 22% NPV = 100% Clinically indicated PET/CT: true positive = 13% false positive = 22% positive predictive value = 37% negative predictive value = 100% Costs: price per routine PET/CT diagnosed relapse=50.778 USD; price per PET/CT confirmed relapse in patients with suspected relapse= 19.344 USD	nr

Referenz	Design Evidenz-grad	Studien-größe	Studien-arme	Patienten-charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
Gajewski 1996	Retro-spective analysis of cancer registry 2c	N=100	HLA-identical sibling bone marrow transplants	HL pts	No	No	No	Median follow-up 43 months	GVHD Relapse rate Survival rate Disease free survival rate	100-day probability of acute GvHD 35% (95% CI, 26% to 46%) 3-year probability of: chronic GVHD 45% (95% CI, 31% to 59%) Relapse 65% (95% CI, 50% to 78%) Survival 21% (95% CI, 14% to 30%) 3-year disease-free survival rate 15% (95% CI, 9% to 24%)	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finan- zierung
IQWiG 2010	Report 2c	8 studies 454 patients	Allogeneic SCT versus autologous SCT or chemo- therapy Related donor for allogeneic SCT versus unrelated donor	Adult HL pts	No	No	No		OS PFS AEs TRM Secondary cancer QoL	Further research is needed; studies of low quality Unrelated donor for aSCT versus ASCT or ChT: No studies found No difference in outcomes detectable for stem cells from related donors compared to unrelated donors RIC + aSCT compared to ChT or RT improves OS in relapsed/refractory HL patients TRM; Secondary cancer; QoL: nr in primary trials	nr

Referenz	Design Evidenz-grad	Studien-größe	Studien-arme	Patienten-charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
Jabbour 2007	Retro-spective analysis 2c	N=211 FIs before ASCT	PET scans (n=68), Gallium scans (n=144) before HDT+ASCT	Relapsed/refractory HL	nr	nr	Yes	Median 2.8 yrs	Prognostic value of functional imaging FI with PFS FI with OS CR	CR=51% PR=41% Stable or progressive disease=7% 3-year PFS-rate: negative FI: 69% positive FI: 23%, P<0.0001 3-year OS-rate: negative FI: 87% positive FI: 58%, P<0.0001 3-year PFS (pts only in PR): negative FI: 51% positive FI: 27%, P<0.0001 Pretransplant FI status predicts outcome. Positive FI confers a poor prognosis	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finan- zierung
Jerusalem 2003	Cohort study 2b	N=36	2 F-FDG PET at the end of treatment	Patients with histological verified HL after the end of polychemo- therapy and/or RT	No	No	Yes	2-3 years after the end of polychemo- therapy and/or radio- therapy 1 month after treatment CT and F-FDG PET Thereafter F- FDG PET studies every 4-6 months	Events detected by F-FDG PET Diagnostic success by clinical exami- nation/ laboratory findings or CT compared with F-FDG PET	5 events were correctly identified early by F-FDG PET Diagnostic success: Residual tumour or relapse was never first diagnosed based on clinical examination, laboratory findings or CT F-FDG PET studies incorrectly suggested possible relapse in 6 other patients, but the confirmatory PET was always negative	nr
Josting 2002	Cohort study 2b	N=102	2xDHAP salvage+G- CSF	Pts with relapses	No	No	Yes		Reponse AE	Reponse: 89% AE: WHO IV leukocytopenia: 43% WHO IV thrombocytopenia: 48% SAE: 0 TRM:0 DHAP can be used to mobilize stem cells	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finan- zierung
Josting 2005	Cohort study 2b	N=100 (from 4,754)	Pts treated with salvage radio- therapy at pro-gression or relapse	Pts with relapsed or primary progressive HL	No	No	Yes	Median: 52 months	FF2F OS	FF2F (5-yrs): 28% OS (5-yrs): 51% Toxicity: too little data provided	Grant from the Bundes- ministeriu m für For- schung und Techno- logie (BMFT); Deutsche Krebs-hilfe
Josting 2010	RCT multicenter 1b	N=241	HDCT n=119 SHDCT-HDCT n=122	histological confirmed relapsed HL	Yes "patients were centrally randomly assigned" "random assignment was stratified with respect to center, type/ stage of relaps and age"	No "No masking of centres" „Interim analysis were performed by an independ- ent statistician"	Yes For TOT : A (5%) and B (10%) missing	42 months median	FFTF CR PFS OS TOT grade 3/4	FFTF: 71% vs. 65% (P=0.557) CR: 83% vs 84% PFS: 72% vs. 67% (P=0.505) OS: 87% vs. 80% (P=0.816) TOT: 86% vs 98% anemia: 52% vs. 70% thrombopenia: 89% vs. 93% leukopenia: 87% vs. 89%	Deutsche Krebs-hilfe; Kompe- tenznetz- werk Maligne Lympho- me Bundes- minister- ium für Bildung und For- schung

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patientencharakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
Lee 2010	Outcome research 345 records of HL from the cancer registries of Dana-Farber Cancer Institute and Massachusetts General Hospital (2003 through 2006) 2c	N=192	PET/CT scans CT Scans	Adult patients with classic HL in first remission, no history of other active malignancy pts with surveillance imaging for patients in first remission	No Allocation concealment: insufficient information available on allocation to permit judgement	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	No Retrospective analysis	Median: 31 months (range, 6 to 66 months)	Positive predictive value (PPV) of surveillance PET/CT and CT scans in event detection costs of surveillance scans radiation exposures of surveillance scans	PPV (P=0.73): PET/CT = 22.9% CT=28.6% Detected events: n=16 (12 recurrent HL, 4 secondary Malignancies) False positive scan: PET/CT=approx. 7.8% (37 of 474) CT=approx. 3.1% (10 of 321) (P=0.009) Radiation exposures per scan: PET/CT=39.65 mSv (95% confidence interval [95% CI], 37.7-41.6) CT=33.64 mSv (95% CI, 30.74-36.54) Costs to detect a single event= approx. \$1 00,000	nr
Linch 1993	RCT 1b	N=40	A: BEAM+ ABMT n=20 B: mini-BEAM n=20	High risk disease	Yes: "Patients were randomly assigned by means of a central sealed card system"	nr	nr A: n=1 withdrew before treatment and was included in OS, but excluded from PFS	Median:34 months	EFS PFS	A vs B showed significant differences in favor of A: EFS: P=0.025 PFS: P=0.005	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finan- zierung
Milpied 1996	Outcome research 2c	N=90	(HLA)- identical sibling allogeneic bone marrow transplant (AlloBMT) autologous transplant (ASCT)	HL pts with relapsed or resistant disease who received a transplan- tation	No	No	No	AlloBMT: median = 31 months ASCT: median = 26 months	The 4-year actuarial probabili- ties of: survival / PFS / relapse / non- relapse mortality Toxicity GVHD	The 4-year actuarial probabilities of: survival: alloBMT: 25% ASCT: 37% PFS: alloBMT: 15% ASCT: 24% Relapse: alloBMT: 61% ASCT: 61% Non-relapse mortality: alloBMT: 48% ASCT: 27% Toxic death rate at 4 years: significantly higher for alloBMT (P =0.04) Acute GVHD associated with a significantly lower risk of relapse, but also with a lower overall survival (OS) rate	nr

Referenz	Design Evidenz-grad	Studien-größe	Studien-arme	Patienten-charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
Mocikova 2010	Cohort study, retrospective 2b	N=113	327 PET scans were evaluated in 113 pts (237 PET and 90 PET/CT studies)	HL pts at the end of therapy after first-line treatment	No	No	No	Median: 34 months (range 3 to 109 months)	Relapse / progression of disease during follow-up in relation to PET results	<p>NPV of CT and PET comparable: 91.2% versus 90.4%, statistically not significant</p> <p>CT (pts in CR) (n=57): 1. PET positive: n=7 (6.2%) (Follow-up:0% progression or relapse, 6.2% no relapse)</p> <p>2. PET negative: n=50 (44.2%) (Follow-up:4.4% relapse, 1.8% second tumors, 38% no relapse)</p> <p>CT (pts in partial remission/ stable disease) (n=56): 1. PET positive: n=12 (10.6%) (Follow-up:4.4% progression or relapse, 6.2% no relapse)</p> <p>2. PET negative: n=44 (38.9%) (Follow-up:3.5% relapse, 35.4% no relapse)</p> <p>Correctly identified tumor by follow-up PET scans in n=94 PET-negative pts: 1. Regular scans (N=67): 6 of 155 PET scans true</p>	Ministry of Public Health, Czech Republic

Referenz	Design Evidenz-grad	Studien-größe	Studien-arme	Patienten-charakteristika	Randomi-sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finan-zierung
Morsch-hauser 2008	Cohort study 2b	N=245	N=150 poor-risk pts: HD chemo-therapy plus ASCT1 (N=137), ASCT2 (N=105) N=95 inter-mediate-risk pts: HD chemo-therapy, ASCT1 (N=92)	Pts with primary refractory disease, relapse, no prior ASCT	No	No	Yes	Median: 51 months (range 20 to 110 months)	FF2F OS Toxicity	PET positive (3.9%) 2. Scans for clinically suspected relapse (N=27): 5 of 27 PET scans (18.5%) true PET positive	Support by grants from Amgen, Neully, and Chugai, Suresnes
										Poor risk (ASCT1): FF2F: 46% OS: 57% Poor risk (ASCT2), chemosensitive: FF2F: 64%, P=0.005 OS: 75%, P=0.002 Intermediate risk FF2F: 73% OS: 85% Toxicity: Death rate (poor risk): 4% Death: N=2 (intermediate risk pts)	

Referenz	Design Evidenz-grad	Studien-größe	Studien-arme	Patienten-charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
Moskowitz 2010a	Expert opinion 5	N=153	All pts: salvage: ICE (ifosfamide carboplatin etoposide)+A SCT	relapsed/refractory HL pts Chemo-sensitive pts after ICE	No	No	Yes	Median= 8.6 years (no range).	EFS OS	<p>EFS: EFS at 5 years: 63%</p> <p>Pre-salvage factors: normalization of FI (HR=3.74)</p> <p>5-year EFS for FI-: 75%, P<0.0001</p> <p>5-year EFS for FI+: 31%, P<0.0001</p> <p>Predictive factors: gallium pos/neg (P<0.0001) FDG-PET neg/pos: P=0.003</p> <p>OS: OS at 5 yrs: 71%</p> <p>Pre-salvage factors: normalization of FI (HR=3.37)</p>	nr

Referenz	Design Evidenz-grad	Studien-größe	Studien-arme	Patienten-charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
Moskowitz 2010b	Non-randomised trial 2c	N=105	Evaluation with both CT and functional imaging after salvage therapy Risk adapted salvage therapies: pts with no or one risk factor: standard-dose ICE Pts with two: augmented ICE Pts with three: high-dose ICE with stem cell support HDCT and ASCT: pts with chemo-sensitive disease	Transplant eligible patients with relapsed or primary refractory HL (biopsy confirmed)	No	No	No	Median: 7 years of surviving patients	Treatment related mortality EFS in relation to prognostic groups Significance of pre-transplant functional imaging	TRM: 0% Data suggest that normalisation of functional imaging pre-ASCT predicts outcome Detected risk factors: No risk factors: n=19 (18%) One risk factor: n=28 (27%) Two risk factors: n=43 Three risk factors: n=15 (14%) EFS: Compared to historical controls therapy eliminated difference in EFS between the three prognostic groups	
Ng 2004	Cohort study 2b	N=100	MOPP n=41 ABVD n=59	HL patients who relapsed after RT Stage I/II	nr	nr	nr	Median: 12 years after salvage	FFTF (10 years) OS (10 years) 2 nd malignancies	FFTF: 70% OS: 89% 2nd malignancies 22% vs. 14% Deaths: N=24	nr

Referenz	Design Evidenz-grad	Studien-größe	Studien-arme	Patienten-charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
Palmer 2011	Retro-spective analysis 3	N=90	PET scan following salvage ChT within 14 weeks of transplantation (pre-PET) and/or PET scan 6-14 weeks following transplantation (post-PET)	Pts who underwent either auto-SCT for relapsed or refractory HL or aggressive NHL (including all NHL except grade I-II follicular lymphoma)	No	No	No	Median follow-up =3.3 years, (range of 0.13-12.0 years)	Predictive value of pre-PET and post-PET and scans	Positive pre-PET scan did predict PFS and may help identify pts who would benefit from innovative post transplant therapies Post-PET scan did not predict PFS or OS in multivariate analysis	nr
Petrasch 2010	Retro-spective analysis of hospital records 3	N=134	FDG-PET/CT after first-line treatment	Pts with HL in complete remission after first-line treatment, with at least one FDG-PET/CT during follow-up	No	No	No	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)	PPV of FDG-PET/CT Relapse during follow-up Recurrence determined by FDG-PET/CT Significant risk factors for relapse	Positive predictive value of FDG-PET/CT 0.98 Relapse during follow-up: n=42 Recurrence determined by FDG-PET/CT: N=10 in asymptomatic group (n=83) N=32 in symptomatic group (n=51) Significant risk factors for relapse: Morphological residual mass (P = 0.0005, HR 3.4, 95% CI 1.7-6.6) symptoms (P < 0.0001, HR 4.9, 95% CI 2.4-9.9) Group of pts without relapse during follow-up: Pts with initial early-stage disease and without a residual mass	nr

Referenz	Design Evidenz-grad	Studien-größe	Studien-arme	Patienten-charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
Poulou 2009	SR and meta-analysis of cohort studies 2a	Not uniform study group: N=6 to N=211	A: PET-positive B: PET-negative	Relapsed/refractory HL receiving ASCT	nr	nr	nr	no uniform duration of follow-up	PFS OS	PFS A: HR 3.23, 95%CI 2.14 to 4.87 OS: A: HR 4.53, 95%CI 2.50 to 8.22	nr
Reece 1995	Cohort study 2b	N=30	High-dose BCNU, etoposide (VP16-213) with/without cisplatin plus ASCT (bone marrow, N=19), PBSC (N=8), or both (N=3)	Pts who failed CR after first-line	No	No	Yes	Median 3.6 years (range 0.2 to 8.2 years)	PFS Toxicity	Probability of developing progression: 49% PFS: 42% Actuarial OS at 5 years: 60% Toxicity: Non-relapse mortality: 18% Deaths: N=4 2nd malignancies: 0	nr
Robinson 2009	Cohort study 2b	N=285	RIC alloSCT	Pts who have undergone RIC alloSCT	No	No	Yes	Median: 26 months (range 3 to 94 months)	PFS OS GvHD	PFS: RR 2.1, P<0.001 OS: RR 1.8, P<0.001 N=159 have died GvHD N=132, 47%	NR

Referenz	Design Evidenz-grad	Studien-größe	Studien-arme	Patienten-charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
Rüffer 2005	Retro-spective analysis 2b	N=107	ChT or ChT+RT as salvage treatment Salvage therapies: 69% COPP/ABVD like regimens; 21% BEACOPP; 3% other regimens; 7% RT alone	Pts with early stage favourable HL who relapsed after EFRT	No	No	No	Median follow-up after relapse = 45 months	Treatment outcome Prognostic factors	OS: 89% Freedom from second treatment failure: 81% Prognostic factors for freedom from second treatment failure: Age (P<0.0001), B symptoms (P=0.05), salvage chemo-therapy (P=0.03) Prognostic factors for OS: Age (P<0.0001), B symptoms (P=0.03), extranodal involvement (P=0.02)	nr
Santoro 2000	Cohort study 2b	N=23	Gemcita-bine	Pts with relapse/refractory disease	No	No	Yes	Median: 10.7 months for OS (range 4 to 34.7+)	Response Toxicity	Response (N=22) CR: N=2/9% PR: N=7/30% ORR: N=39% Toxicity (N=23): TRM: N=0 SAE: N=1	nr
Santoro 2007	Cohort study 2b	N=91	Salvage regime: IGEV	Pts with relapsed/refractory HL	No	No	Yes	nr	Response Toxicity Stem cell mobilization	Response: 53.8% CR 27.5% PR Low toxicity High mobilization potential	Yes, supported, but not reported

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studien- arme	Patienten- charakte- ristika	Randomi- sierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finan- zierung
Schmitz 2002	RCT 1b	N=117 chemo- sensitive patients	A: Dexa- BEAM n=56 B: HDCT + BEAM-HSCT n=61	Received ChT for advanced HL Biopsy- proven relapsed HL 16 to 60 years	Yes „randomly assigned“	nr	No „analysis was per protocol“	39 months	Findings in chemo- sensitive patients: FFTF (at 3 years) OS (at 3 years) TOT CR	FFTF 34% vs 55%, P=0.019 OS 68%, no significant difference in groups (P=0.405) TOT TRD: 11% vs 2% secondary leukemia: 0% vs 2% CR: 55% of N=117	nr
Sienawski 2007	Cohort study 2b	N=42 (from N=1,129)	N=24 con- ventional salvage ChT N=14 HDCT+ASCT N=4 RT alone	Pts with treatment failure after ABVD + RT	No	No	Yes	Median: 36 months	FF2F OS Risk factors	FF2F: 52%, P<0.0001 OS: 67%, P<0.0001 TRM: N=6/14% Death: N=6 (progression), N=1 (sepsis)	nr
Sucak 2011	Retro- spective analysis 3	N=43	FDG PET pre- and/or post ASCT	Pts with relapsed/ refractory HL	No	No	No	Pts were followed at least 6 months after ASCT	Predictive value of FDG- PET/CT following salvage ChT within 6 weeks of ASCT and at first month after ASCT	FDG-PET positivity : Before ASCT: n=26 after ASCT: n=13 Pts with negative PET scan before or after ASCT had significantly better outcomes (OS, PFS) Pre- and post-ASCT FDG- PET positivity independently associated with PFS Post-ASCT FDG-PET independent factor for OS	nr

Referenz	Design Evidenz-grad	Studien-größe	Studien-arme	Patienten-charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
Terasawa 2009	SR and meta-analysis 2a	12 studies with N=630 pts	¹⁸ F-FDG PET following salvage ChT	Relapsed/refractory NHL (n=313) HL (n=187)	No	Poor	ITT	Median: between 13 and 34 months	Predictive value of ¹⁸ F-FDG-PET on PFS	PET sensitivity: 0.69 (95% CI, 0.56-0.81) PET specificity: 0.81 (95% CI, 0.73 to 0.87) PFS: ¹⁸ F-FDG PET scan associated with short PFS interval (HR=4.3, 95% CI, 3.1 to 6.0; P<0.0001)	Grant from National Center for Research Resources, Banyu Life Science Foundation
Younes 2010	Cohort study 2b	N=45	N=45 brentuxi-mab vedotin (SGN-35)	Pts with relapsed/refractory CD30-positive haematologic cancers Pts with median 3 previous ChT	No "phase 1"	No "open-label"	Yes	Median: 9.7 months for response	Response	Objective response: N=17 CR: N=11 Tumor regression: N=36/86% AE/SAE: only grade I/II no grade III/IV AE/SAE	Funded by Seattle Genetics; ClinicalTrials.gov number NCT00430846.

Referenz	Design Evidenz-grad	Studien-größe	Studien-arme	Patienten-charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
Zinzani 2007	Cohort study 2b	N=151	N=57 pts with N=94 with aggressive NHL)	Pts after front-line treatment underwent PET scans during follow-up	No	No	No	PET scans for restaging were performed 1 month after the end of ChT and 3 months after completion of RT	Suspicion of lymphoma relapse based on positive mediastinal PET scanning and histological confirmation Diagnostic accuracy of SUV _{max} values Patients with positive PET scan underwent CT scanning and surgical biopsy	Suspicion of lymphoma relapse based on positive mediastinal PET scanning: n=30 (21 HL and 9 NHL) (20%) Histology of these cases (n=30): 1. Confirmations: n=17 (10 HL and 7 NHL) (57%) 2. Non-confirmations: n=13 benign or unrelated neoplastic conditions (43%) SUV_{max} values: significantly higher among patients who had signs of relapse (17 true positive) than among those who stayed in remission (13 false positive)	nr
Zinzani 2009	Prospective Cohort study 2b	N=421: N=160 HL N=183 NHL N=78 IFNHL	Serial FDG-PET at 6, 12, 18, 24 months	Pts with lymphoma who achieved first complete remission	No	No	Yes	PET scans at 6, 12, 18, and 24 months	Value of serial FDG-PET in patients with CR	FDG-PET is a valid tool for follow-up of patients with HL and NHL	Partly by BolognAIL

¹⁸F-FDT-PET=Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography; ABMT: autologous bone-marrow transplantation; ABVD: doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacabazine; ABVPP: doxorubicin, bleomycin, vinblastine, procarbazine, prednisone; AE: adverse events; AlloBMT: allogeneic bone marrow transplant; ASCT: autologous stem cell transplantation; BEACOPP: bleomycin sulfate, etoposide phosphate, doxorubicin hydrochloride (adriamycin), cyclophosphamide, vincristine sulfate (oncovin), procarbazine hydrochloride, and prednisone; BEAM: carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan; BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung (Federal Ministry of Education and Research); CI=confidence interval; ChT: chemotherapy; CR / CRR=complete response rate (=complete remission); CRT: combined chemo-radiotherapy; CT: computer tomography; DFS: disease-free survival; EF-RT: extended field radiotherapy; EFS: event-free survival; FFP: freedom from progression; FFS: failure free survival; FTF: freedom from treatment failure; FDG: Fluorodesoxyglucose; FI=functional imaging; GHSG HD9=trial name; GVHD: Graft versus Host Disease; HD 2000=trial name; HDT: high-dose therapy; HDCT: high-dose chemotherapy; HL: Hodgkin's lymphoma; HLA: Health Technology Assessment; HR: hazard ratio; HSCT: haematopoietic stem cell transplantation; IF-RT=involved field radiotherapy; IGEV: Ifosfamide, Gemcitabine, Vinorelbine; ITT: intention to treat analysis; MOPP: mechlorethamine, oncovin, procarbazine, prednisone; MRD: matched related donor; MUD: matched unrelated donor; n: size of a group; N: size of data set; NRM: non-relapse mortality; NHL: non-Hodgkin's lymphoma; nr: not reported; OR: odds ratio; ORR: overall response rate; OS: overall survival; P: p-value; PET: positron emission tomography; PFS: progression-free survival; PR: partial remission; Pts: patients; RCT: randomised controlled trials; RFS: relapse-free survival; RIC: reduced-intensity treatment; RT: radiotherapy; SAE: serious adverse events; SHDCT: sequential high-dose chemotherapy; SM: second malignancies; SUV: Standardized Uptake Value; SR: systematic

review; TCR: tumour control rate; TF: treatment failure; TFFS: treatment failure free survival; TOT: toxicity of treatment; TRD: treatment-related death; TRM: treatment related mortality; TrRM: transplant-related mortality; USD: United States Dollars; Yrs: years

15.1.1.1. Qualitätsprofile auf GRADE-Basis: Rezidivtherapie

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
15.1.1 a	Non RCT	Gesamtüberleben PFS	++ ++	- -	- -	- -	- -	niedrig
15.1.1 b	Non RCT	Diagnose-sicherung	++	-	-	-	-	niedrig
15.1.1 c	Non RCT	Diagnose-sicherung	++	-	-	+	-	sehr niedrig
15.1.1 d	Non RCT	Testgütekriterien Nebenwirkungen	+ -	- -	- -	- -	- Strahlenbelastung klar dargestellt	moderat
15.1.2 a	Non RCT	Testgütekriterien PFS	+ ++	- -	- -	+ -	- -	niedrig

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
15.1.2 b	Non RCT	Testgütekriterien PFS	+ ++	- -	- -	+ -	- -	niedrig
15.1.3	Non RCT	Testgütekriterien	+	-	+	+	Nutzen/Risiken der PET- Untersuchung	sehr niedrig
15.2.1.1 a	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	- - -	- - -	- - -	+ - -	Schmitz per protocol Auswertung	moderat
15.2.1.2 a	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	- - -	- - -	- - -	+ - -	Per protocol Auswertung	moderat
15.2.1.2 b	Non RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	++ ++ ++	- - -	- - -	- - -	- - -	niedrig
15.2.1.2 c	Non RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	++ ++ ++	- - -	- - -	- - -	- - -	niedrig

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
15.2.1.2 d	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	-	-	Mehr Nebenwirkungen durch zwischengeschaltete Hochdosis ohne Überlebensvorteil	hoch
15.2.1.2 e	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	hoch
15.2.1.3 a	RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	- - -	- - -	- - -	+ - -	Linch kleine Studie, Schmitz per protocol Auswertung	moderat
15.2.1.3 b	Non RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	++ ++ ++	- - -	- - -	- - -	- - -	niedrig
15.2.1.3 c	Non RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	++ ++ ++	- - -	- - -	- - -	- - -	niedrig

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
15.2.1.5 a	Non RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	++ ++ ++	- - -	- - -	- - -	Nutzen/Schaden Abwägung inkonsistent	niedrig
15.2.1.5 b	Non RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	++ ++ ++	- - -	- - -	+ - -	- - -	sehr niedrig
15.2.1.5 c	Non RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	++ ++ ++	- - -	- - -	+ - -	- - -	sehr niedrig
15.2.2 a	Non RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	++ ++ ++	- - -	- - -	- - -	- - -	niedrig
15.2.2 b	Non RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	++ ++ ++	- - -	- - -	- - -	- - -	niedrig
15.2.2 c	Non RCT	Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen	++ ++ ++	- - -	- - -	- - -	- - -	niedrig

15.1.2. Evidenztabelle Verhalten während/nach der Erkrankung

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Aapro 2011	Guideline update	Several trials of different design	Differences between trials	Differences between trials	Differences between trials	<p>Patient-related adverse risk factors and neutrophil count should be evaluated in the overall assessment of FN risk before administering each cycle of chemotherapy</p> <p>Prophylactic G-CSF recommended for pts receiving a chemotherapy regimen with high risk of FN</p> <p>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,</p> <p>G-CSF have clinical efficacy and are recommended to prevent FN and FN-related complications where indicated</p>
Agarwal 2004	Prospective review 2a	N=29 men with cancer (n=12 HL)	Cyropreserved sperms before treatment during 1982 and 2011 and withdrew their samples for assisted reproduction (IUI, IVF, or intracytoplasmic sperm injection)	No control	<p>Pregnancy and births after reproduction techniques (ART) using cyropreserved semen</p> <p>Pre-freeze and post-thaw semen quality in pts with cancer before treatment for cancer</p>	<p>87 ART cycles (42 IUI, 26 IVF, and 19 ICSI) were performed</p> <p>Pregnancies: 18.3% (7% IUI, 23% IVF, 37% ICSI)</p> <p>Live births: 75% of pregnancies (100% IUI, 83% IVF, 57% ICSI)</p> <p>No significant difference in outcomes, when results were stratified by type of ART and malignancy.</p> <p>No congenital abnormalities in 11 born infants</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Andersen 2008	Case series 4	N=6 (A-F) pts with cancer Age: 26 to 35 Previous ChT: A: 8xCHOEP; RT B: 6xABVD, 4xBEACOPP, ASCT-1, RT C: 4xABVD (prior to freezing) + 3xBEACOPP, ASCT-2, RT (after freezing) D: 6xABVD, 2xMIME, RT (prior to freezing) + 3xDHAP, ASCT-3 (after freezing) E: 6xVIDE, surgery followed by 3x VAI F: 7xCEF, RT	Cryopreservation of ovarian cortex with subsequent autotransplantation Tissue from three of the pts was transported 4-5 h on ice prior to cryopreservation. After a period of 17-32 months, orthotopic autotransplantation was performed replacing 20-60% of the tissue. Two pts received additional heterotopic transplants	No	Pregnancies after cryopreservation	20 to 60% of cryopreserved tissue was transplanted. n=2 pregnancies n=4 conceived following assisted reproduction n=2 (who had the tissue transported 4-5 h prior to cryopreservation) each, based on the orthotopic transplanted tissue, delivered one healthy child n=1 miscarried in gestational week 7 n=1 had a positive hCG test but no clinical pregnancy n=2 did not become pregnant
Beck-Fruchter 2008	Systematic review of case-control studies 3a	N=579	A: N=345 ChT+GnRH-a	B: N=234 ChT without GnRH-a	Ovarian function after GnRH-a	Ovarian function preserved (P < 0.01): A: n=314 (91%), B:n=97 (41%) POF: A: n=31 (9%), B: n=137 (59%)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Behringer 2010	RCT 1b	N=23 Therapy regimen: All pts pretreated with BEACOPP esc Co-treatment: OC vs GnRH-a	Arm A (N=12): OC (levonorgestrel 0.15 mg + ethinyl estradiol 0.03 mg)	No control	Primary end point: protection of the ovarian reserve → determined by FSH levels and the anti- Mullerian hormone (AMH) levels (threshold 0.46 Ig/l) after at least 12 months Secondary end points: menstrual status/ childbearing after therapy Main goal of trial: Investigation of the use of GnRH-a and oral contraceptives (OC) in young women with advanced HL	Neither OC nor GnRH-a co-treatment is able to ensure protection of the ovarian reserve. Protection of the ovarian reserve as determined by AMH levels : Combining both treatment arms; ovarian follicle preservation rate: 0% (95% CI 0% to 12%) after minimally 12 months and thus significantly lower than assumed (50%). AMH levels: Remained at very low levels in all women in the follow-up period at least 12 months after therapy. N=14 pts with no detectable AMH concentration." Arm A: - before treatment: n=2 reduced AMH level Ovarian reserve preservation rate: 0% (95% CI 0% to 22%) Arm B: reduced AMH levels in all women before treatment. Ovarian reserve preservation rate: 0% (95% CI 0% to 24%) Menstrual status/childbearing after therapy : Arm A: n=3 with amenorrhea at last follow-up n=2 with menstrual irregularities n=3 with regular menstrual cycle Arm B: n=7 (70%) with a regular menstrual cycle after therapy Both arms: No woman gave birth to a child after HL treatment in both arms

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Blumenfeld 2008	RCT 1b	N=115 Therapy regimen: MOPP-ABV(D), BEACOPP (included procarbazine), ABVD (without procarbazine)	A: N=65 GnRH-a monthly/ChT 3.75 mg GnRH-a (D- TRP6-GnRH-a; Decapeptyl C.R.) parallel with chemotherapy ChT therapy: n=23: BEACOPP n=25: ABVD n=17: MOPP/ABV(D)	B: N= 46 ChT without GnRH-a ChT therapy: n=14: BEACOPP n=10: ABVD n=22: MOPP/ABV(D) n=20 historical control (treated between 1980 and 1990) n=26 concurrently treated (1990-2005) with similar chemotherapy	Minimization of gonadotoxic effects of chemotherapy by co- treatment with GnRH-a Cyclic ovarian function (COF) Premature ovarian failure (POF).	Ovarian function (P<0.001): → could be determined in 111 pts COF: A: n=63 (96.9%), B: n=29 (63%); P<0.001 COF in therapy subgroups: BEACOPP/escalated BEACOPP/(+GnRH-a co-treatment): A: n=21 (91.3%), B: n=9 (64%), P=0.08 Pts who resumed COF were significantly younger in the study group (P=0.002) ABVD/(+GnRH-a co-treatment): 100% resumed COF MOPP/ABV/(+GnRH-a co-treatment): A: n=17 (100%), B: n=11 (50%), P=0.001 No SD between populations Alkylating agents (BEACOPP or MOPP/ABV(D))/GnRH co- treatment (N=76; A: n=40, B n=36): A: n=38 (95%), B: n=20 (56%), P<0.001 no significant differences Pts suffering POF were significantly older than those suffering COF (P<0.05) POF: A: n=2 (3.1%), B: n=17 (37%); P<0.001 Pregnancies Spontaneous pregnancies in both groups: A: n=26, B: n=20 (NS) Age, ChT protocol containing alkylating agents, and GnRH-a administration are independent variables associated with POF vs COF (P<0.05)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Blumenfeld 2008b	Review 3a	N=9 trials with different pts population and use of GnRH-a N=4 trials pts used OC	A: ChT+GnRH-a B: ChT+OC	A2: Control group B2: Control group	Rate of POF following GnRH-a (experimental) compared to control as co-treatment during chemotherapy Rate of POF following OC as co-treatment during chemotherapy	POF (incidence) after GnRH-a: A: 11.1%, A2: 55.5% POF-rate after OC: B: 13.2%; B2: 29.8% 1) Rate of POF following GnRH-a (experimental) compared to control as co-treatment during chemotherapy: <u>Waxman et al. (1987) (Lymphoma):</u> A: (age: ?): 50.0% (4/8), A2: (age: ?) 66.7% (6/9) <u>Blumenfeld et al. (2000) (Systemic lupus erythaematosus):</u> A: (age: 18-35): 0% (0/8), A2: (age: 20-35): 55.6% (5/9) <u>Pereyra Pacheco et al. (2001) (Lymphoma, leukaemia, thymoma):</u> A: (age: 15-20): 0% (0/12), A2: (age: 16-20): 100% <u>Dann et al. (2005) (NHL):</u> A: (age: 18-40): 0% (0/7), A2: (age: 21-40): 17% (1/6) <u>Somers et al. (2005) (Systemic lupus erythaematosus):</u> A: (age: 24-28): 5.0% (1/20), A2: (age: 25-28): 30.0% (6/20) <u>Elis et al. (2006) (NHL):</u> A: (age: 17-40) 0% (0/3), A2: (age: 17-40): 8.7% (2/24) <u>Castelo-Branco et al. (2007) (Lymphoma)</u> A: (age: 14-45): 10.0% (3/30), A2: (age: 14-45): 76.9% (20/26) <u>Blumenfeld et al. (2008) (HL):</u> A: (age: 14-40): 3.1% (2/65), A2: (age: 14-40): 63.0% (29/46) <u>Huser et al. (2008) (HL):</u> A: (age: 18-35, median=32.5): 20.8% (15/72), A2: (age 18-35): 71.1% (32/45, median=29)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
----------	---------------------------------------	------------	--------------	-----------	------------	---------------

2) Rate of POF following OC as co-treatment during chemotherapy

Whitehead et al. (1983) (Lymphoma): Age: median=23; B: 44.4% (4/9), B2: 37.1% (13/35)

Longhi et al. (2003) (Osteosarcoma): B: 15.8% (3/19), B2: 4.2% (3/71)

Behringer et al. (2005): (HL, age: 15-40):
B: 10.1% (7/69), B2: 44.1% (64/145)

Elis et al. (2006) (NHL): Age: 17-40; B: 0% (0/9), B2: 8.7% (2/24)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Bohlius 2008	Systematic review 1a	13 trials, N=2607	Arm A: G-CSF orGM-CSF prophylaxis Arm B: placebo/no prophylaxis	Pts ≥16 years, NHL or HL confirmed by biopsy Exclusion: acute and chronic leukaemias, including chronic lymphatic leukaemia, multiple myeloma and human immunodeficiency virus (HIV) associated lymphoma	OS FFTF QoL Risk and duration of neutropenia/ febrile neutropenia Infection Mortality during chemotherapy Received dose intensity of chemotherapy Tumour response Adverse effects Risk and duration of parenteral antibiotic treatment Hospitalisation Risk and duration of thrombo-cytopenia and anaemia	OS (11 trials, n=2221): No improvement by prophylaxis (HR 0.97; 95% CI 0.87 to 1.09) FFTF (5 trials, n=718) : No improvement by prophylaxis (HR 1.11; 95% CI 0.91 to 1.35). Relative risk (RR) for severe neutropenia (8 trials, n=1013): Reduced by prophylaxis (RR 0.67; 95% CI 0.60 to 0.73) RR for febrile neutropenia (4 trials, n=360): Reduced by prophylaxis (RR 0.74; 95% CI 0.62 to 0.89) RR for infection (9 trials, n=1292): Reduced by prophylaxis (RR 0.74; 95% CI 0.64 to 0.85) 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) Infection related mortality (10 trials, n=1170): no evidence for improvement by prophylaxis (RR 0.93; 95% CI 0.51 to 1.71) Tumour response (11 trials, n=2368): no evidence for improvement by prophylaxis (RR 1.03; 95% CI 0.95 to 1.10) QoL (1 trial, n=132): no differences between treatment groups

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Bohlius 2009	Systematic review 1a	53 trials, N=13933	Arm A: short or long acting erythropoiesis-stimulating agents (ESA) to prevent or reduce anemia, alone or in combination with ChT, RT, combination therapy or no therapy Arm B: ChT, RT, combination therapy or no therapy	Pediatric and adult, male and female patients with clinically or histologically confirmed diagnosis of cancer, with or without ChT or RT or both	On study mortality (death from any cause) OS	On study mortality (53 trials, n=13933): Arm A (n=7634): n=865 Arm B (n=6299): n=665 Overall HR for Arm A vs Arm B: 1.17 (95%CI 1.06-1.30) On study mortality for ChT trials (38 trials, n=10441): Arm A (n=5676): n=605 Arm B (n=4765): n=490 Overall HR for Arm A vs Arm B: 1.10 (95% CI 0.98-1.24) OS (over longest available follow-up) (53 trials, n=13933): Arm A(n=7634): n=2643 Arm B(n=6299): n=2350 Overall HR for Arm A vs Arm B: 1.06; 95% CI 1.00-1.12) Os for ChT trials (38 trials, n=10441): Arm A (n=5676): n=1888 Arm B (n=4765): n=1667 HR for Arm A vs Arm B =1.04 (95% CI 0.97-1.11)
Bonetti 2009	Cohort study 2b	N=98 (9.2%, n=9 HL) Therapy regimen: High-dose chemotherapy and pelvic radiation prior to cryopreservation	Cryopreservation of semen	No control	Outcomes of semen samples after 12-year cryopreservation	Cancer of males: testicle (56.1%), prostate (15.3%), HL (9.2%), NHL (7.1%), leukemia (3.1%), other malignancies (9.2%) Sperm concentration was lowest in testicle cancer pts (P<0.001) No difference with percentage of normozoospermic pts among cancer groups (P=0.185) Shorter time between sperm banking for testicular and prostate cancer pts (P<0.001) Sperm banking was favoured by most pts as fertility preservation (89.5%)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Castelo-Branco 2007	Cohort Study (open, comparative, prospective study) 2b	N=56 ChT therapy: n=1: C-MOPP-ABV; n=5: C-MOPP-ABV+RT; n=3: C-MOPP- ABV+MINE- ESHAP+ASCT; n=3: C-MOPP + ABVD; n=20: ABVD; n=17: ABVD+RT; n=2: ABVD+MINE- ESHAP+ASCT; n=1: ABVD+RT+MINE+ ESHAP+ASCT; n=1 C-MOPP/ABV+RT+ ASCT; n=3: ABVD+C- MOPP+RT	A: N=30 IM+GnRH-a IM depot formulation of 3.75 mg of triptorelin (D-Trp-6- LHRH, Decapeptyl 3.75; Lasa-Ipsen, Barcelona, Spain) and GnRH-a immediately after diagnosis, 1-2 weeks before initiation of chemotherapy, and every 4 weeks	B: N=26 ChT (without GnRH-a-tiobolone)	Pregnancies Menstruation POF Bone mineral density Hormonal profile: FSH; LH; E2; SHGB; Androstenedione; DHEAS; Inhibin A; Inhibin ;	Resumed menstruation/pregnancy : n=27 pts menstruation 4-30 weeks after last injection of triptorelin A: n=1 pregnant after ABVD+RT+MINE+ ESHAP+ASCT POF: B: n=20 Hypergonadotropic state: n=2 with ABVD+RT n=1 C-MOPP-ABV + radiotherapy + MINE + ESHAP, high-dose aracytine, and methylprednisolone)+ASCT Hormonal profile (baseline, final): <u>FSH</u> (P=0.001) A: 6.34 ± 4.25, 14.91 ± 18.65; B: 5.97 ± 5.55, 79.85 ± 45.83 <u>LH</u> (P=0.001) A: 9.80 ± 12.94, 10.53 ± 15.19; B: 7.55 ± 9.99, 35.65 ± 40.25 <u>E2</u> (P=0.05) A: 98.97 ± 126.15, 59.74 ± 53.78; B: 86.22 ± 99.78, 25.71 ± 13.01 <u>SHBG</u> (NS) A: 73.26 ± 54.21, 63.68 ± 24.56; B: 66.29 ± 64.48, 43.82 ± 31.5 <u>Androstenedione</u> (P=0.05) A: 123.95 ± 51.58, 127.4 ± 50.69; B: 188.08 ± 78.52, 122.7 ± 84.26 <u>DHEAS</u> (NS) A: 1.64 ± 0.87, 1.75 ± 0.63; B: 2.54 ± 1.25, 2.01 ± 1.45 <u>Inhibin A</u> (P=0.01) A: 11.78 ± 11.64, 11.83 ± 6.52; B: 10.54 ± 9.57, 3.83 ± 5.87 <u>Inhibin B</u> (P=0.05) A: 42.26 ± 25.59, 30.45 ± 22.78; B: 36.94 ± 21.5, 15.45 ± 10.84 Bone mineral density: <u>BMD spine</u> (NS)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
						<p>A: $1,188 \pm 0.104$, $1,171 \pm 0.116$; B: $1,181 \pm 0.145$, $1,169 \pm 0.203$</p> <p><u>BMD total hip (NS)</u></p> <p>A: $1,028 \pm 0.141$, $1,023 \pm 0.165$; B: $1,031 \pm 0.157$, $1,029 \pm 0.133$</p>
Chao 1994	RCT 1b	N=35 Relapsed HL and NHL undergoing BMT (autologous bone marrow transplantation) Randomization blocked by disease history	A: n=18 EPO + G- CSF+BMT (600 U/kg three times per week)	B: n=17 placebo+G- CSF+BMT	No of red blood units transfused Total no platelet transfusions Toxicity	<p>No of red blood units transfused (A vs B): P=0.22</p> <p>Total no. of platelet transfusions (A vs B): P=0.14</p> <p>Engraftment of granulocytes (A vs B) 12 days, 10 days, P=0.7</p> <p>Time to platelet count $\geq 20.000/\mu\text{L}$ without further transfusions (A vs B): 22 days, 20 days, P=0.28</p> <p>Toxicity: A: no grade 4 toxicities n=1 superficial thrombophlebitis involving saphenous and brachial veins, A: n=0 systemic organ toxicity, A: n=2 and B: n=1 interstitial pneumonitis after transplantation (n=1 in A and B died), A: n=1 died of central nervous system bleeding due to refractory thrombocytopenia</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Chen 2011	Systematic review 1a	Four trials included, N=157	1. comparison: Arm A : Intramuscular or subcutaneous GnRH analogues Arm B: placebo/no treatment. 2.comparison: Arm C: Intranasal GnRH analogues Arm D: placebo/ no treatment.	Premenopausal women (confirmed by age, menstrual history, ovarian sonography and/or hormone levels such as FSH and estradiol) with malignant or non- malignant conditions, receiving GnRH analogues supplementation before or in parallel to chemotherapy	Menstruation: presence (normal or oligomenorrhoea) Pregnancy rate Ovarian sonography (size of ovary, follicle counts) Hormone levels (FSH, LH, estradiol, inhibins) Effects on anti-cancer efficacy (five-year survival rate). Adverse effects	Intramuscular/subcutaneous administration of GnRH agonists: Protecting menstruation and ovulation after chemotherapy: resumed menses: RR 1.90, 95% CI 1.30 to 2.79 amenorrhoea: RR 0.08, 95% CI 0.01 to 0.58 ovulation: RR 2.70, 95% CI 1.52 to 4.79) Intranasal administration of GnRH agonists: No protective effect on ovaries: resumed menses: RR 0.75, 95% CI 0.33 to 1.72 ovulation: RR 1.13, 95% CI 0.20 to 6.24 Pregnancy rates: Not significantly different between groups: intramuscular/subcutaneous GnRH agonist: RR 0.21, 95% CI 0.01 to 4.09 intranasal GnRH agonist: RR 0.41, 95%CI 0.02 to 8.84) Ultrasound antral follicular count: Not significantly different between groups (SMD 1.11, 95% CI 0.32 to 1.90).
Chung 2004	Epidemiological analysis (Review) 3a	N=164 cancer pts n=35 (21%) HL Therapy regimen: chemotherapy/RT	Semen banking	No control	Type of cancer Timing of collection Sperm quality Utilization for reproductive purpose	Less than 5% utilized their specimen for reproductive purpose n=7 inseminations did not yield to pregnancies n=1 (of 2) IVF yielded a pregnancy n=1 ICSI yielded a pregnancy

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Courneya 2009	RCT 1b	N=122	Arm A: 12 weeks supervised aerobic exercise training (n=60) Arm B: Usual care (n=62)	≥18 years old, histologically confirmed HL or NHL, and receiving chemotherapy or no treatments	Physical functioning (Trial Outcome Index- Anemia) Overall Qo Psychosocial functioning Cardiovascular fitness	Changes in patient-rated outcomes at post-intervention: Arm A superior in physical functioning (P = 0.012), overall QoL (P=0.021), fatigue (P=0.013), happiness (P=0.004), depression (P=0.005), general health improved (P< 0.001) Changes in objective fitness outcomes at postintervention: Arm A superior on all indicators of cardiovascular fitness (Pvalues<0.001) and lean body mass (P=0.008)
Cullen 2005	Randomized, double- blind, placebo- controlled trial 1b	N=1565 (patients who were receiving cyclic chemotherapy for solid tumors or lymphoma and who were at risk for temporary, severe neutropenia (fewer than 500 neutrophils/mm ³) Placebo N=784 Levofloxacin N=781	500 mg levofloxacin once daily for seven days during the expected neutropenic period	Placebo	Incidence of clinically documented febrile episodes (> 38°C) Incidence of all probable infections, severe infections, hospitalization	Febrile episodes: <u>First cycle of chemotherapy:</u> 3.5% vs. 7.9% in placebo group (P<0.001) <u>Entire chemotherapy course:</u> 10.8% vs. 15.2% in placebo group (P=0.01) Infection rate: <u>Probable infection:</u> 34.2% vs. 41.5% in placebo arm (P=0.004) <u>Severe infection:</u> 1.0% vs. 2.0% in placebo arm (P=0.15). Hospitalization due to infection 15.7% vs. 21.6% in placebo arm (P=0.004).

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Cullen 2009	Review summarising two, randomised controlled trials (Bucavene 2005; Cullen 2005), one meta-analysis (Gafter-Gvili 2005) and NCCN guideline recommendations (Segal 2008) Level 5	760 hospitalised adult patients in whom chemotherapy-induced neutropenia (below 1000 neutrophils per mm ³) was expected to last longer than 7 days (Bucavene) 1565 patients receiving cyclical, mainly outpatient chemotherapy for solid tumours (predominantly breast, lung and testicular) or lymphoma, who were at risk of temporary, severe neutropenia (below 500 neutrophils per mm ³) (Cullen) 95 randomised controlled trials conducted between 1973 and 2004 involving 9283 patients (Gafter-Gvili)	Fluoroquinolone (predominantly levofloxacin)	Placebo or no treatment	All-cause mortality, Infection-related death Febrile episodes, Bacteraemia Adverse events Emergence of bacterial resistance	All-cause mortality: 34% reduction in prophylaxis arm compared with placebo 45% reduction in mortality in fluoroquinolones arm For patients with solid tumours and lymphomas in first cycle of chemotherapy: RR 0.48 (0.26-0.88) in prophylaxis arm compared to placebo Death: AML patients with bone marrow transplantation: RR 0.67 (0.55-0.83) in prophylaxis arm compared to placebo Febrile episodes: Significant reduction in febrile episodes and hospitalisation in the levofloxacin group during all cycles of treatment. Thirty-day mortality was lower in the levofloxacin group (1.5%) compared with the placebo group (2.3%) Fluoroquinolone prophylaxis also significantly reduces FN in patients with solid tumours or lymphoma who are undergoing cyclical standard-dose myelosuppressive chemotherapy Lower incidence of fever in patients receiving levofloxacin compared with the placebo group (65 vs 85%, respectively, P=0.001)
Demeestere 2007	Case reports 4	N=1 31 year old woman 6x ABVD , 3xEVA +CBV+ BMT for HL	Ovarian tissue transplantation	No control	Cyropreservation of ovarian tissue	Confirms efficiency of ovarian tissue transplantation in restoring human natural fertility after oncological treatment

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Donnez 2011	Report 5		Intensive chemotherapy and/or total body irradiation before bone marrow transplantation Chemotherapy: cyclophosphamide/ busulfan	No control	Strategies for preserving fertility: Embryo cryopreservation Oocyte cryopreservation Ovarian tissue cryopreservation	Embryo cryopreservation is effective for pts with mature oocytes. Mature oocyte banking is limited by low success rate Ovarian tissue cryopreservation for pts who need immediate ChT. 15 live births obtained after autotransplantation of frozen-thawed ovarian tissue. Ovarian cortex banking should be offered before chemotherapy in cases where IVF is not possible
Engel 2000	RCT 1b	N=856 pts advance stage HL patients	A: BEACOPP baseline	B: BEACOPP escalated + G-CSF	Toxicity Dose-adherence	Dose adherence arm A: 1.0 for all drugs Dose-limiting toxicities in arm B: 25%, due to leukopenia and thrombopenia Adverse events grade III to IV: Arm A: 2.1% vs Arm B: 3.1%

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Engert 2006	RCT 1b	N=41	Arm A: BEACOPP-14] + pegfilgrastim on day 4 of each cycle Arm B: BEACOPP-14] + pegfilgrastim on day 8 of each cycle	Patients with high-risk HL, aged 18-60 years, histologically confirmed disease in stages IIB, IIIA, IIIB, or IV	Incidence of severe neutropenia Response rates Safety profile	<p>Severe neutropenia: Pegfilgrastim on day 8: n=15, 75%;95% CI (56%, 94%) pegfilgrastim on day 4: n=9, 43%; 95% CI (22%, 64%)</p> <p>Response (retrospectively assessed in n=27 patients at 6 months): 85% CR, 4% partial response</p> <p>Planned cycles administered: 294(90%) of 328, 81% at full dose and on schedule</p> <p>Rate of all cycles at full dose and on schedule in 34 pts with all eight cycles of chemotherapy: N=10 (29%)</p> <p>Most common reasons for not receiving full dose and on schedule: Low absolute neutrophil counts and low platelet counts</p> <p>Toxicity: Mostly moderate in intensity</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Engert 2009	RCT 1b	N = 1,196 pts with advanced-stage HL	Arm A: 8xCOPP/ABVD, n = 261	Arm B: 8xBEACOPP baseline, n = 469 Arm C: 8xBEACOPP escalated, n = 466	CR FFTF OS	<p>CR Arm A:85%; arm B: 88%; Arm C:96%; (P <0 .0001)</p> <p>FFTF 10 yrs: Arm A: 64%; Arm B: 70%, Arm C: 82%, P < 0.0001 A vs B, P = 0.04 B vs C, P < 0.0001 A vs C, P < 0.0001</p> <p>OS 10 yrs: Arm A:75%, arm B: 80%, arm C: 86%, P < 0.0005 A vs B, P = 0.19 B vs C, P = 0.0053 A vs C, P < 0.0001</p> <p>Deaths: N=205 Arm A. 62, Arm B: 88, Arm C: 55</p> <p>Secondary malignancies: Arm A: 0.4%, arm B: 2.2%, arm C: 3.2%, (P = .82)</p> <p>Increase from 43 (3.6%) of 1.196 at 5 years to 74 (6.2%) or 1.196 at 10 years</p> <p>Acute toxicity: Arm A:71%, arm B:73%, arm C: 98%</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Engert 2010	RCT 1b	N=1.379 EPO (40.000 U) ChT regime: 8xBEACOPPesc 6xBEACOPPesc 8xBEACOPP14	A: n=648 (of 685 (94.6%) EPO	B: n=655 (of 694 (94.4%)) Placebo	Anemia-related fatigue (EORTC QLQ-30) Quality of life questionnaire for survivors (QLQ-S) Multidimensional fatigue inventory-20 (MFI-20)	EPO had no significant impact on fatigue No of RBC transfusions administered: B vs A: (0 to 44) vs (0 to 35) Median no of transfusions B vs A: n=4 vs n=2, P<0.001 No. of not-transfused pts. (B vs A): 27.4% vs 36.7% MFI-20: 6 months after end of ChT: -3.4 points (95% CI, -8.1 to 1.3; P=0.16) Outcomes B vs A: <u>CR/Cru:</u> 93.7%, 93.5% <u>Progression/relapse:</u> 7.8%, 8.3% <u>Death:</u> 5.5%, 4.2% <u>Toxicity:</u> 1.7%, 0.8% <u>Secondary neoplasia:</u> 0.8%, 0.8% <u>Rate of thromboembolic events:</u> 10.1%, OR 1.2 (95% CI, 0.7 to 1.9) <u>Median no of transfusions:</u> n=4 vs n=2, P<0.001
Evens 2007	Retrospective analysis 3	N=84	Arm A: ABVD without G-CSF (n=59) Arm B: ABVD with routine empiric G-CSF support (n=23)	Pts with diagnosis of untreated HL, treated with chemotherapy (a minimum of two cycles of ABVD chemotherapy), ABVD dose-intensity was 99.1% (range, 93- 100%)	EFS OS Haematological and non-haematological toxicities	Five-year EFS Arm A (n = 59): = 92.9 % Arm B (n=23): = 82.6%; P=0.12 Five-year OS Arm A = 97.4% Arm B = 87.5%; P=0.12 Haematological toxicities: Rate of febrile neutropenia was low, whether or not prophylactic GCSF was used

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Faber 2006	Prospective randomised multicentre controlled trial 1b	N=106 (from 109 randomised) HL and NHL ChT regime: BEAM	A: n=40 G-CSF from day +5 B: n=35 G-CSF individually determined dosis	C: n=31 Placebo	Safety and effectiveness of G-CSF after ASCT	<p>Time to neutrophil recovery: A: 10 (9 to 14), B: 11 (9 to 19), C: 13.5 (9 to 30), P<0.0001</p> <p>Time to platelet recovery >50*10⁹/L: A: 18 (10 to 130), B: 17 (9 to 115), 13 (8 to 32), P=0.014</p> <p>No of days with fever: No statistically significant difference</p> <p>No of days on antibiotic treatment: No statistically significant difference</p> <p>Safety: Duration of hospitalization after graft re-infusion: A vs B: P=0.177, B vs C: P=0.096, A vs C: P=0.008</p> <p>G-CSF treatment: Significantly shorter in B vs A</p> <p>Duration of neutropenia, haematopoietic recovery and engraftment: A vs B vs C median (range):</p> <p><u>Neutropenia < 0.5 x 10⁹/L (days):</u> A: 7 (4-13) , B: 8 (6-14), C: 10 (6-30), P= 0.0002</p> <p><u>Neutropenia < 1.0 x 10⁹/L (days):</u> A: 8 (5-15), B: 9 (7-14), C: 12 (6-30), P <0.0001</p> <p><u>Days to PLT > 20 x 10⁹/L (days):</u> A: 12 (8-36), B: 12 (7-30), C:10 (7-21), P= 0.044</p> <p><u>Days to PLT > 50 x 10⁹/L (days):</u> A: 18 (10-130), B: 17 (9-115), C: 13 (8-32), P= 0.006</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Gafer-Gvili 2005a	SR+Meta-analysis of RCTs 1a	N = 95 trials	N=50/95 trials: Prophylactic antibiotic vs placebo or no intervention N=17/50 trials: fluoroquinolones	Placebo No treatment	Risk for death Risk for adverse events	Risk for death Antibiotics vs placebo or no treatment: HR 0.67 Risk for AE All antibiotics: RR 1.69 Risk for all cause mortality Fluoroquinolone prophylaxis: RR 0.52
Gafer-Gvili 2005b	SR+meta-analysis of RCTs 1a	N = 100 trials N = 10,274 pts	Antibiotic prophylaxis	Placebo No treatment	Risk for death Risk for infection- related death Risk of occurrence of fever Risk for all-cause mortality	Risk for death: Antibiotic prophylaxis: RR 0.66 NNT to prevent 1 death: 60 Risk for infection-related death: RR 0.58 Risk of occurrence of fever: RR: 0.78 Risk for all-cause mortality with quinolone prophylaxis: RR 0.52
Gafer-Gvili 2007a	Report 5	N=2 studies	Prophylaxis with antibiotics	No treatment Placebo		Fluoroquinole prophylaxis reduces mortality
Gafer-Gvili 2007b	SR+meta-analysis 1a	N = 56 trials Pts with afebrile neutropenic pts	Quinolone prophylaxis	Placebo No treatment	Effect of quinolone prophylaxis after ChT	Increase in colonization by quinolone-resistant bacteria: non-significant: RR 1.68 Difference in number of patients developing infections caused by resistant pathogens: non-significant: RR 1.04

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Gafter-Gvili 2009	Systematic review 1a	N= 12599 from 101 trials	Arm A: antibiotic prophylaxis Arm B: placebo or no intervention	Pts with cancer and neutropenia induced by chemotherapy or bone marrow transplantation	Mortality at 30 day follow-up or at the end of the follow up in each study Number of pts that developed febrile episodes, no of days of fever Clinically documented infection Microbiologically documented infection	Risk for death: Decreased by antibiotic prophylaxis (RR 0.66 [95% CI 0.55 to 0.79]) Risk of infection-related death: Decreased by prophylaxis (RR 0.59 (95% CI 0.47 to 0.75)) Occurrence of fever: Decreased by prophylaxis (RR 0.77 (95% CI 0.74 to 0.81)) Risk for all-cause mortality: Decreased by Quinolone prophylaxis (RR 0.52 (95% CI, 0.37 to 0.74))
Gandini 2003	Cohort study 2b	N=342 Testicular cancer (n=232) HL (n=110) Therapy regimen: chemotherapy/RT	Cryobanked sperm before chemo- or radiotherapy	No control	Difference in semen quality between pts with testicular cancer (TC) and HL	Testicular cancer (n=222): n=4 were azoospermic; n=6 cryptozoospermic Mean of semen parameters was normal according to WHO: 35.5% of pts showed an impaired semen quality (P<0.01) P<0.001 significant reduction in sperm concentration P<0.01 significant reduction in forward motility P<0.01 significant increase in atypical forms HL (n=106): n=3 azoospermic; n=1 cryptozoospermic Normal spermatogenesis with 24.5% having a total sperm count $40 \times 10^6 / \text{ejaculate}$ (P<0.01) Significant decrease in semen quality in stages III and IV. Better semen quality in pts with HL than TC

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Giuseppe 2007	RCT 1b	N=29 HL Age: 20 to 38 ChT-therapy: n=13 (44.8%): 6xABVD n=13 (44.8%): 6xABVD+ C(M)OPP n=3 (10.3%): 6x C(M)OPP+ABV*DHAP n=24 (82.8%) supradiaphragmatic radiotherapy Group 1: N=21 with normal or oligomenorrhic menstrual cycle; Group 2: N=8 amenorrhic pts Monthly or depot triptore1 every three months i.m., for the duration of ChT	A: N=14: GnRH-a/ ChT (+RT)	B: N=15: GnRH-a without cotreatment	Ovarian protective effect of GnRH-a: FSH levels Inhibin B AMH levels Ovarian ultrasound measurements or trans-abdominal full bladder examination, numbers of follicles in both ovaries were added for the antral follicle count	Mean time between the end of ChT and observation = 4.2 ± 2.8 years. Pregnancies before ChT: n=8; Pregnancies after ChT: n=2 GnRH-a (N=14): Pregnancies pre-ChT:n=2 Regular cycles: n=14 Amenorrhoea: n=0 Pregnancies post ChT:n=0 FSH (mU/l): 6.54 ± 5.6 LH (mU/L): 5.16 ± 3.19 Inhibin B (pg/ml): 62.25 ± 61.53 AMH (pmol/l): 8.01 ± 9.5 AFC: 3.35 ± 2.8 No GnRH-a (N=15): Pregnancies pre-ChT: n=6 Regular cycles:8 Amenorrhoea: n= 7 (46%) Pregnancies post ChT: n=2 FSH (mU/l): 11.15 ± 20.25 LH (mU/L): 7.6 ± 12.02 Inhibin B (pg/ml): 58.23 ± 78.65 AMH (pmol/l): 8.58 ± 11.47 AFC: 0.33 ± 2.5

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Glossmann 2003	RCT 1b	N=60 (n=44 (77%) completed the study, withdrawals due to: n=7 progressive diseases, n=5 deaths, n=1 protocol violation) Early or late HL n=36 (63%) HL n=21 (37%) aggressive NHL ChT: all pts: DHAP Pts in CR: cyclophosphamide +PBSCT; MTX, VCR; VP-16 BEAM+ASCT	A: n=20: EPO	B: n=24: control	No of red blood cell transfusions Hb level Transfusion needs Changes in QoL: physical functioning (PF), emotional functioning (EF), global quality of life (GQL), fatigue (levels from 0 to 100)	Transfusion need: A: 4.5±4.1, B: 8.3±5.6, P=0.0134 A: n=5 (25%), B: n=2 (8%) needed no transfusion A: n=4 (20%), B: n=12 (50%) received ≥8 red blood cell units Differences in transfusion requirements during VP-16 cycle: 2.0 units±2.3, median 2.0 vs 3.7 units ± 2.7, median: 4.0; P=0.037 Hb levels: 10.4 g/dl vs 9.7 g/dl, t-test: P=0.018 after ChT: 9.4 g/dl ±1.3, median: 9.1 g/dl vs 8.6 g/dl ±0.6, median: 8.6 g/dl; P=0.009 QoL (n=21 pts with complete assessments, availability of questionnaires: before start of treatment with DHAP (t0) and before high-dose chemotherapy and stem cell transplantation (t1)): <u>A:</u> PF t0=86 to t1=73.3, EF: t0=50.0 to t1=51.6, GQL: t0=64.2 to t1=49.2, fatigue t0=28.9 to t1=47.8 <u>B:</u> PF t0=75.8 to t1=58.2, EF: t0=46.2 to t1=39.3, fatigue t0=30.3 to t1=69.7
Holoch 2011	Report 5	Male survivors of childhood cancer)	Fertility preservation in male cancer pts	No control	Options for preservation of fertility in the male	Male: Cryopreservation of sperm from semen samples is the most reliable option. Conception is possible with ICSI. Prepubertal male: Cyropreservation in adolescent oncology pts (13.5 years old) can be performed with similar success

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Hsiao 2011	Review 3b	N=73 pts with persistent postchemotherapy azoospermia	Testicular sperm extraction (TESE) Treatable conditions that may affect sperm production were treated ICSI was performed using fresh, surgically retrieved spermatozoa obtained on the day before egg retrieval	No control	Successfully retrieved spermatozoa, fertilization rate, clinical pregnancy rate, live birth rate	Successfully retrieved spermatozoa: 37% (27/37) on initial TESE overall retrieval rate of 42.9% (36/84) <u>Fertilization rate:</u> 57.1% per injected oocyte (198 of 347) clinical pregnancy rate: 50% (18 of 36) live birth rate: 42% (15 of 36) Factors associated with successful sperm retrieval: Significant lower sperm retrieval rate on Sertoli-cell seen on preoperative biopsy (38.2%; 21 of 55; P=0.004) Lower sperm retrieval: alkylating agent (21.4%; 6/28) vs no alkylating agent (45.7%; 16/35; P=0.048) Testicular cancer was associated with significantly higher odds of sperm retrieval (OR, 14.0; 95% CI, 1.3 to 150.1; P=0.029)
Huser 2008	Prospective case- control study 3b	N=114 Fertile age 18 to 35 HL pts	ChT plus GnRh-a N=72 ChT regimen: A: 4xABVD B: 4xABVD+ BEACOPP C: 8xBEACOPP	ChT without GnRH-a N=42	Protective effect of GnRH-a on ovarian function	GnRH analogue administration during ChT regimen: Significantly (P<0.001) fewer cases with POF 6 and 12 months after the end of ChT (37.5% and 20.8%, respectively) than in control group (73.3% and 71.1%, respectively)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Meirow 2008	Cohort study 2b	N=58 pts with haematological malignancies (n=33 HL)	Preoperative imaging and histological evaluation of fresh ovarian tissue	Pts' bone marrow samples or involved lymph nodes stored prior to treatment were simultaneously evaluated as positive controls (n=5)	Markers to detect MRD Improvement of safety of cryopreservation- reimplantation procedures	n=2: disease in ovaries detected with preoperative imaging n=56: conventional histology post-tissue harvesting did not disclose malignant cells MRD results post-thawing were negative in HL Preoperative imaging prevented operations and storage of tissue with cancer. Evaluation of stored ovarian tissue for MRD using sensitive markers is essential to increase safety and to prevent reimplantation of tissue with malignant cells
Minuk 2011	Retrospective analysis of hospital registry and subsequent prospective single-arm trial 2b	Retrospective cohort: N=89 Prospective cohort: N=33	ABVD treatment for HL without routine primary or secondary prophylaxis with G-CSF Exception in case of febrile neutropenia, which was treated with G-CSF as secondary prophylaxis	Retrospective cohort: HL patients treated with ABVD Prospective cohort: Pts with newly diagnosed HL receiving ABVD ChT: Pts with limited stage disease: 2 - 4 cycles of ABVD, followed by IF-RT Pts with advanced stage disease: 6 to 8 cycles of ABVD	Proportions of neutropenia Febrile neutropenia Toxicities Relative dose intensity Dose interval density Cost-saving	Retrospective cohort: Incidence of febrile neutropenia 0.5% (5 of 927 treatments). Prospective cohort: Incidence of febrile neutropenia: 2 of 33 patients (6%) Costs: Eliminating routine G-CSF saved \$ 10 241 per patient

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Nangalia 2008	Review 3a	N=24	N=24 with early and advanced HL treated with ABVD without G-CSF, irrespective of neutropenia	No control group	OS EFS Costs	OS: 95.8% EFS: 91.7% Saving of 2.000 Pounds per patients
Nitzschke 2010	Case-control study 3b	N=30 Chemotherapy: n=4: 2x ABVD n=8: 4x ABVD n=6: 2x OPPA+2xCOPP n=2: 8x BEACOPP-14 All radiotherapies were supradiaphragmal	A: N=10 ChT+GnRH-a B: N=31 ChT -GnRH-a	n=10 ChT healthy women to control	Effect of GnRH-a Secondary amenorrhea, FSH (U/L) AMH (ng/mL) Inhibin B (pg/mL) AFC ovarian volume (cm ³)	Effect of GnRH-a co-treatment No significant difference between A and B in ovarian parameters FSH: P<0.05 AMH: P<0.01 Inhibin B: P<0.01 AFC: P<0.01 ovarian volume: O<0.01 Secondary amenorrhea: n=2 in the BEACOPP-14 regimen Comparison of ovarian reserve in HL pts and healthy women: highly significant differences (also in the ABVD regimen, which was thought not to affect ovarian reserve)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Oldervoll 2003	Quasi-experimental pilot study 3b	Hodgkin lymphoma survivors (HLS) N=27 HLS with fatigue N=12 HLS without fatigue N=15	The aerobic endurance exercise programme consisted of 20 weeks with an exercise session of 40-60 min continuous work using large muscle groups at an intensity of 65-80% of the subjects target heart rate three times a week.	No training programme	Level of aerobic capacity among chronic fatigued HLS vs HLS without chronic fatigue Fatigue, physical functioning and aerobic capacity in chronic fatigued HLS Evaluation of the programme's feasibility as a preparative step for a larger randomised study	Aerobic exercise capacity does not seem to play an important role in the pathophysiology of chronic fatigue in HLS Improvement in physical functioning From 82.2 to 89.4 (p=0.05) Fatigue: Reduction in all three fatigue scores (FT, PF and MF) of approximately 44%. After training period, FT score reduced in the intervention group (n=9) from 21.5 before the intervention to 12.1 after the intervention (P=0.001). PF was reduced from 14.0 to 7.9 (P<0.001). MF was reduced from 7.5 to 4.2 (P=0.01) No statistically significant differences between fatigued and non-fatigued HLS in physiological measures
Oldervoll 2007	Cross-sectional study 2b	N=476 HL treated and N=56.999 GP data	Fatigue questionnaire	No control group	Levels of physical activity Smoking habits Sleep patterns in HLS with or without CF	Level of physical activity, smoking habits and sleep patterns did not differ significantly between HL with or without fatigue Levels of physical activity: Significantly more physically active men among HL compared with GP (OR=1.50, CI 1.04 to 2.17; P=0.031) No significant difference was found among females (OR=1.20, CI= 0.83 to 1.74; P=0.33)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Rüffer 2001	Cohort study 2b	N=158 HL pts Therapy regimen: RT; COPP/ABVD; COPP/ABVD+RT; BEACOPP; BEACOPPesc	Semen quality and hormonal status were evaluated Pre-treatment patient data from 53 German and 6 Swiss centers were evaluated	N= 1351 healthy men in a French population N=238 normal men from a Finnish study	Gonadal failure related to toxic ChT Pre-treatment fertility status Semen quality Hormonal status	1) 70% of pts with abnormal semen quality prior to treatment 2) 21% with severe damages (azoospermia or OAT-syndrom) indicating a severe pre-treatment subfertility 3) FSH- and LH-values were not associated with the extend of infertility 4) significantly HL-related prognostic factors for severe damages were elevated ESR and advanced disease Semen analysis: Median sperm concentration of all pts: 40.3 x 10 ⁶ /ml (range 0-187 x 10 ⁶) mean percentage of sperms with normal motility: 39.2% (range 0%-95%) mean percentage of sperms with normal morphology: 35.4% (range 0-97%). n= 13 (8%) with azoospermia n=20 (13%) with oligoasthenoteratospermia (OAT-syndrom) n=38 (24%) with single, I e , ohgo-(O), astheno-(A) or teratospermia-(T) n= 40 (26%) with combined damages, I e , OA, OT or AT n= 47 (30%) with normal sperm count Hormonal evaluation (FSH: n=139, LH: n=113): n=6 with pathological results with FSH-levels >= 13 U/l n=12 abnormal results with LH-levels >9 U/l. Prognostic factors for severe damage of fertility (in multivariate analysis): elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) (P<0.003); advanced stage of disease (P<0.01); no correlation between pretherapeutic gonadotropine levels and fertility status

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Seshadri 2006	Retrospective analysis 3	N=26 ovarian tissue samples from women with HL Chemotherapy prior to harvest: n=7: ABVD; n=1: Stanford V n=1: ChIVPP	Cryopreservation of harvested ovarian tissue	No control	Patient and treatment factors predictive of oocyte yield	Subclinical involvement of HL has not been identified in ovarian tissue The quality of tissue harvested does not appear to be adversely affected by pts age prior to ABVD chemotherapy

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Sieniawski 2008	Review 3a	N=243 n=202 pre-treatment n=112 post-treatment	131 pts examined before treatment, 71 pts before and after the treatment and 41 pts examined after treatment only, all pts analysed were enrolled into the clinical trials HD4-HD12 Chemotherapy: HD4 (n=8) - EF-RT 40 Gy - EF-RT 30 Gy + IF-RT 10 Gy HD5 (n=36) - 2x COPP/ABVD + EF-RT 30 Gy (bulk 10 Gy) - 2x COPP/ABV/IMEP + EF-RT 30 Gy (bulk 10 Gy) HD6 (n=19) - 4x COPP/ABVD + IF-RT bulk/residual mass - 4x COPP/ABV/IMEP + IF-RT bulk/residual mHD7 (n=24) - EF-RT 40 Gy 3 6 - 2x ABVD + EF-RT 40 Gy HD8 (n=78) - 2x COPP/ABVD + EF-RT 30 Gy (bulk 10 Gy) - 2x COPP/ABVD + EF-RT 30 Gy (bulk 10 Gy) HD9 (n=111)	nr	Fertility status was assessed by semen analysis and hormonal analysis Semen samples evaluated for sperm volume, sperm count, sperm forward motility and morphological criteria of spermatozoa Follicle-stimulating hormone (FSH), luteinising hormone (LH) and testosterone were measured	Normozoospermia: Pretreatment n=40 (20%), Posttreatment n=7 (6%), P < 0.001 Azoospermia Pretreatment: n=23 (11%), Posttreatment: n=72 (64%), P < 0.001 Other dyspermia: Pretreatment n=139 (69%), Posttreatment n=33 (30%), P < 0.001 Sperm count of pts examined before and after treatment (N=71): n=61 decreased n=1 unchanged n=9 increased Post-treatment hormone levels and sperm count: - 23% with azoospermia in the group with normal FSH levels - 78% of pts with abnormal FSH level were azoospermic (P=0.001) - average FSH level in group with azoospermia significantly higher than in the group without azoospermia (P=0.001) - 70% of pts with normal LH and 64% of pts with normal testosterone levels with azoospermia - 86% of pts with abnormal LH and 80% of pts with abnormal testosterone with azoospermia (P=0.0657 and P=0.4774) Hormonal analysis before and after treatment: FSH (normal values 1.0-7.0 U/l) (P<0.001) FS<1.0: Pretreatment n=5 (3%) Posttreatment n=0 (0%) FSH 1.0-7.0: Pretreatment n=114 (76%) Posttreatment n=13 (21%) FSH >7.0: Pretreatment n=32 (21%) Posttreatment n=50 (79%) LH (normal values 2.0-10.0 U/l) (P=0.4114) LH<2.0: Pretreatment n=10 (8%)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
			<ul style="list-style-type: none"> - 4x COPP/ABVD - 8x BEACOPP baseline - 8x BEACOPP escalated - 8x BEACOPP escalated + IF-RT bulk/residual mass HD10 (n=4) - 4x ABVD + IF-RT 30 Gy - 4x ABVD + IF-RT 20 Gy - 2x ABVD + IF-RT 30 Gy - 2x ABVD + IF-RT 20 Gy HD11 (n=8) - 4x ABVD + IF-RT 30 Gy - 4x ABVD + IF-RT 20 Gy - 4x BEACOPP baseline + IF-RT 30 Gy - 4x BEACOPP baseline + IF-RT 20 Gy HD12 (n=19) - 4x BEACOPP escalated + 4x BEACOPP escalated + IF-RT - 4x BEACOPP escalated + 4x BEACOPP escalated - 4x BEACOPP escalated + 4x BEACOPP baseline + IF-RT 			<p>Posttreatment n=2 (4%)</p> <p>LH 2.0-10.0: Pretreatment n=108 (86%) Posttreatment n=44 (86%)</p> <p>LH >10.0: Pretreatment n=7 (6%) Posttreatment n=5 (10%)</p> <p>Testosterone (normal values 3.5-8.6 Ig/l) (P=0.0862)</p> <p>Testosterone <3.5: Pretreatment n=16 (16%) Posttreatment n=12 (30%)</p> <p>Testosterone 3.5-8.6 Pretreatment n=66 (65%) Posttreatment n=25 (63%)</p> <p>Testosterone >8.6 Pretreatment n=19 (19%) Posttreatment n=3 (7%)</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
----------	---------------------------------------	------------	--------------	-----------	------------	---------------

- 4x BEACOPP
escalated + 4x
BEACOPP baseline

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Straus 2006	RCT 1b	N= 269 Pts with Hb level \geq 10 g/dL to \leq 12 g/dL NHL, HL, CLL, MM	A: n=135 early EPO \leq 16 weeks of 40.000 U Epo once weekly ChT regime: 3-week cycle ChT or 4-week cycle ChT	B: n= 134 late EPO wait and receive EPO if hemoglobin decreased to $<$ 9 g/dL observation during ChT regimen	Change in QoL in the total Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT_An) Hb changes, heamatologic response LASA changes Healthcare utilization and work/productivity Transfusion requirements Tumor response Time spent with Hb level at $>$ 10 and $>$ 12 g/dL Safety	Hb level (A vs B): A: increased by 1.2 g/dL (95% CI, 0.98 to 1.46 g/dL), B: decreased by 0.2 g/ dL (95% CI, -0.32 to 0.12), $P<0.0001$ Hb levels in A significantly higher after 1 months then in B, $P<0.0001$; Fewer pts with decreased Hb level to $<$ 10 g/dL (25.2% vs 44.8%; $P<0.001$) Haematologic response (A vs B): 70.4% vs 25.4%, $P<0.0001$ Days with Hb level $>$ 10 and $>$ 12 g/dL: 86.7% vs 75% ($P<0.02$) and 65.1% vs 21.6% ($P>0.001$) QoL (changes in FACT-An and LASA): Total FACT-An favored A by 8.2 points ($P=0.003$) Mean FACT-An favored A for anemia subscale (3.6-point difference; $P=0.008$), fatigue (3.1-point difference; $P=0.005$), total FACT-G ($P=0.13$), physical well-being ($P=0.007$), functional well-being ($P=0.024$) Significant changes in A (not SD in B): LASA daily activity improvement ($P=0.008$), energy ($P=0.007$), important activity ($P=0.45$) Healthcare utilization and work/productivity: Reductions in days spent in bed: A:52.2% vs B: 3.1%; $P=0.17$; Restricted activity days: A: 41.6% vs B: 12.2%, $P=0.042$ Transfusions Requirement of red cell transfusions: A: 17.8% vs 26.1%, $P=0.11$ Safety: AE: $>$ 20% similar between groups AE not necessarily associated with EPO: A: 41%, B: 31% TVEs ($P=0.15$ between groups): A: n=15 (11.1%) pts (of these: n=8 deep thrombophlebitis, n=3 embolism (n=2 specified as a pulmonary embolism), cerebrovascular disorder, n=1 unspecified, n=1 myocardial infarction),

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
						B: n=4 (3%) myocardial infarction (of these: n=2 cardiac arrest, n=1 pulmonary embolism, n=1 cerebrovascular disorder)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Sverrisdottir 2009	RCT 1b	N=285 (N=260 pts for analysis)	N=123 CMF (A: n=29, B: n=37, C: n=29) N=137 no CMF (A: n=34, B: n=37, C: n=31) A: n=63 Goserelin B: n=74 Goserelin+Tam C: n=60 Tamoxifen Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated pts: Tamoxifen / goserelin: tamoxifen 40 mg/day orally and goserelin 3.6 mg subcutaneously every 28 days, both for 2 years prior therapy: - invasive breast cancer C10 mm treated with primary surgery - no prior radiotherapy or neo-adjuvant chemotherapy - CMF chemotherapy (six cycles of cyclophosphamide, methotrexate, 5- fluorouracil, in	D: N=63 CMF: n=28 no CMF: n=35 chemotherapy with Tamoxifen / goserelin N=20 chemotherapy without Tamoxifen / goserelin N=34	Self-reporting questionnaires: Menstrual irregularities, Amenorrhoea, assessed by survey questions if menses were affected in the treatment groups, up to 36 months after therapy	Menstrual status in CMF-chemotherapy treated women: With menses after 2 years of endocrine treatment: (P=0.65 G vs C/ P=1.00 G vs T / P=0.58 G vs TG/ P=1.00 G vs all others) A: n=2 of 24 (8%) B: n=1 of 30 (3%) C: n=1 of 20 (5%) D: n=3 of 20 (15%) n=5 of 70 (7%) all other With menses one year after stopped endocrine treatment: (P = 0.071 G vs C/ P=0.091 G vs T/ P=0.013 G vs TG/ P=0.006 G vs all others): A: n=8 of 22 (36%) B: n=2 of 29 (7%) C: n=3 of 23 (13%) D: n=2 of 20 (10%) n=7 of 72 (10%) all other Menstrual status in not with CMF-chemotherapy treated women: With menses at 36 months (i.e. 1 year after stopped endocrine therapy): there was no statistical significant difference in menstrual status of women treated with goserelin compared to all other treatment groups (P = 0.15) With menses at 3 months of therapy: A: n=1 of 33 (3%) B: n=5 of 36 (14%) C: n=23 of 29 (79%) D: n=31 of 34 (91%) With menses at 2 years after randomization: A: n=5 of 28 (18%) B: n=10 of 32 (31%) C: n=19 of 24 (79%) D: n=27 of 31 (87%) With menses six months after completed endocrine treatment: A: n=10 of 27 (37%)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
			addition to endocrine therapy) women with breast conserving surgery: - radiotherapy 50 Gy to the breast			B: n=8 of 29 (28%) C: n=3 of 24 (12%) D: n=5 of 29 (17%) With menses 1 year after completed endocrine treatment, 20% A: n=12 of 29 (24%) C: n=5 of 25 (20%) B: n=10 of 31 (32%) D: n=6 of 30 (20%)
Van de Wetering 2005	Systematic review 1a	22 included trials	1. Comparison: Arm A: Oral based prophylactic antibiotics (Trimethoprim/ sulfamethoxazole or quinolone) Arm B: either placebo or no prophylaxis 2. Comparison: Arm C: quinolone-based prophylaxis Arm D: Trimethoprim/ sulfamethoxazole - based regimens	Differences between trials	Number of pts with documented bacteraemia (Gram-negative or Gram-positive bacteraemia) infection related mortality	Bacteraemia (13 trials, n=1305): Prophylaxis of any type reduced the occurrence of bacteraemia with 57% (OR = 0.48; 95% confidence interval [CI]: 0.34-0.66) Effect on Gram-negative bacteraemia (12 trials, n=1210): Quinolone-based regimens (5 trials) = stronger reduction in gramnegative bacteraemia (OR = 0.16; 95% CI 0.07-0.39) Effect on Gram-positive bacteraemia: TMP/SMZ based regimens (7 trials) = stronger reduction in gram-positive bacteraemia (OR = 0.47; CI 0.25-0.91) Infection related mortality due to bacterial causes (13 trials, n=966): decreased with the use of prophylactic antibiotics (pooled OR 0.49, 95% CI 0.27-0.88).

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Vannucchi 2006	Open, randomised, balanced pilot trial 1b	N=30 pts undergoing autoBMT lymphoid malignancies: n=11 HL, n=15 NHL, n=4 ALL ChT conditioning: n=6 TBI+2 days cyclophosphamide n=24 CVB3 or BEAM	B: n=10 G-CSF C: n=10 G-CSF+EPO	A: n=10 control (no growth factors)	Safety Effects on haematopoietic recovery Effects on transfusional requirements of combined administration of G-CSF and EPO	Effects of treatment modalities on haematopoietic engraftment (B, C vs A): Neutrophil recovery: 12 ± 2 , 12 ± 3 vs 16 ± 4 , $P < 0.05$ time to erythrocyte engraftment (not SD): B: 29 ± 13 vs A: 25 ± 12 days, C: 37 days Effects of treatment on transfusional requirements: RBC units required: B: 4 ± 2 , C: 3 ± 2 vs A 7 ± 3 , $P < 0.05$ Time of RBC transfusional dependence is not SD between groups Toxicity No AE in pts receiving G-CSF+EPO
Vanstaelen 2006	Cohort study 2b	N=80 ChT regimen: cyclophosphamide +TBI (n=12 low-grade lymphoma pts), BCNU, etoposide, ara-C, melphalan (BEAM) for high-grade lymphoma or Hodgkin's lymphoma (n=15), and melphalan for MM (n=50)	n=20 ASCT+ Pegfilgrastim n=20 NHL+HL n=40 MM	n=60 historical control autoPBSC + Filgrastim n=10 NHL+HL n=10 MM	Haematopoietic recovery Safety	Initial haematopoietic recovery : no SD between groups After initial haematopoietic recovery (A vs B): Neutrophil count: day 25: 3880 ± 2030 vs 2420 ± 1500 ; $P = 0.0004$ (significantly higher between d 14 and 30) leucocyte count: day 80: 1660 ± 1000 vs 970 ± 460 ; $P = 0.0002$ (significantly higher between d 56 and 90) monocyte count: day 56: 210.7000 ± 116.090 vs 150.240 ± 58.230 ; $P = 0.0052$ (significantly higher between days 35 and 90) Infections No SD between groups CMV infections higher in A: $P = 0.0065$, due to larger proportions of CMV seropositive pts in A compared to B

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Viviani 1991	Evaluation 2c	In total N = 92 Male pts Hodgkin´s disease prior to therapy	N = 77 patients in complete remission after MOPP/ABVD	No control	Testicular function in HL before and after treatment	<p>Semen analysis before treatment:</p> <p>67% of semen revealed a decreased chance for fertility (oligozoospermia, asthenozoospermia and/or teratozoospermia)</p> <p>Semen analysis after treatment:</p> <p>Azoospermia: 87%, semen abnormalities: 9%, normospermic 4%,</p> <p>N=17/42 (40%) had recovery of spermatogenesis and were reassessed: sperm quality was not affected by pretreatment</p> <p>FSH levels after treatment were significantly superirur than before treatment</p> <p>Findings indicate that, of patients with HL about half are affected by hypogonadism before starting chemotherapy.</p> <p>With alternating MOPP/ABVD, persistent testicular dysfunction was documented in half of the patients.</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Viviani 2008	Cohort study 2b	N=92	<p>Assessment of pts before treatment: testicular function was assessed in 92 pts before the start of the chemotherapy program by semen analysis and hormonal evaluation</p> <p>Assessment of pts after treatment: testicular function was evaluated in N=77 pts in complete remission after alternating chemotherapy with MOPP/ABVD for a median of 7 cycles (range 6-9)</p> <p>Group of Pts assessed before and after treatment: seminal analysis: n=55 of 77 evaluated before and after treatment (In n=42 pts sperm count was reassessed again at least once) hormonal analysis: n=31 of 77 pts evaluated before and after treatment</p>	Hormonal pre-treatment analysis: N=15 healthy men	Pre- and post-treatment semen analysis and hormonal analysis	<p>Seminal analysis: Pre-treatment analyses (N=92): 67% of pts had an abnormal semen sample before starting treatment: - n=28 single semen abnormality - n=34 multiple abnormalities most frequent abnormalities: - reduction in progressive motility: 68% - reduction in number of sperm cells with normal morphology: 71% - Oligozoospermia: 34% Of main clinical features none was found to be significantly correlated with sperm abnormalities</p> <p>Post-treatment analyses (N=77): N=55 pts evaluated before and after treatment and presence or absence of initial sperm abnormalities did not influence either the frequency (86% vs. 85%) of azoospermia or its recovery (n=6 of 12 and n=6 of 17) Time of examination after end of therapy: n=63 evaluated during first 12 months n=11 evaluated between 13 and 31 months n=3 at 45, 51 and 58 months Results: n=67 (87%) azoospermic; n=7 dyspermic; n=3 normal sperm count. - number of treatment cycles delivered (6 vs. >6), and age had no apparent influence on frequency and type of gonadal damage - Recovery of spermatogenesis within a median of 27 months (range 23-60) from the end of therapy Results for n=17 of 42 pts in whom the sperm count was reassessed at least once. n=1 with recovery after more than 5 years n=5 with full recovery n=12 with only partial recovery</p> <p>Hormonal evaluation pre-treatment analyses: (FSH (N = 76), LH (N=76), Testosterone (N=60), Prolactin</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
						<p>(N=72), (population including N=15 controls):</p> <ul style="list-style-type: none"> - mean basal hormone levels were not different from those observed in 15 healthy men - Basal hormone levels were not affected by the main patient characteristics (stage, systemic symptoms, fever) - also no difference in the mean basal hormone levels whether or not pts presented abnormal semen sample <p>Post-treatment analyses (FSH, LH, testosterone and prolactin plasma levels) (N=44, including 15 controls):</p> <ul style="list-style-type: none"> - mean FSH and LH levels of all pts were significantly higher than in control ($P<0.001$ and $P<0.01$, respectively) - prolactin and testosterone mean levels without significant difference. <p>Results for N=31 with hormonal evaluation before and after chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mean FSH and LH levels significantly higher after chemotherapy compared to pretreatment values mean FSH levels <p>-Mean levels of testosterone and prolactin were not significantly influenced</p> <p>Recovery of FSH levels (In N=10 with recovery of spermatogenesis)</p> <ul style="list-style-type: none"> - N=2 with FSH levels returning to the normal range - N=8 with FSH remaining high despite recovery of testicular function

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Von Wolff 2009	RCT 1b	N=40 cancer pts before chemotherapy (n=18 HL pts)	I: N=28 pts stimulated with gonadotropins in follicular phase II: N=12 pts: ovarian stimulation initiated in the luteal phase (Pts received GnRH-a plus recombinant FSH) n=14, 143 oocytes were processed for fertilisation by intracytoplasmic sperm injection	No control	No of oocytes aspirated after ovarian stimulation, cumulative FSH/hMG dosage, viability and maturity of oocytes fertilization rate by ICSI	I: Average stimulation: 10.6 days FSH on average: 2,255 IU No oocytes aspirated: 13.1 and 11.5 83.7% of oocytes were mature and viable and could be treated by ICSI Fertilization rate: 61% II: average stimulation: 11.6 days FSH on average: 2,720 IU No oocytes aspirated: 10.0 and 8.5 80.4% of oocytes were mature and viable and could be treated by ICSI Fertilization rate: 75.6% Oocytes can be obtained before cancer treatment efficiently irrespective of the phase of the menstrual cycle
Von Wolff 2009b	Review based on European expertise after workshop of European Science Foundation in May 2008 5	N=28 cases from 17 studies	Chemotherapy/ radiotherapy prior Cryopreservation Transplantation of ovarian cortex	No control	Cyropreservation Transplantation of ovarian cortex	N=30 reported transplantations globally and resulting in n=6 live births and several ongoing pregnancies Risk to develop POF is related to the age of pts

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Waxman 1987	RCT 1b	N= 48 (30m, 18f)	N=28 (n=20m, n=8f) Gonadotrophin-releasing hormone prior to chemotherapy (MVPP) Buserelin (two dosages in male, single-dose in female)	N=20 (n=10m, n=10f) No buserelin in control group	Protection of fertility with an agonist analogue of gonadotrophin-releasing hormone Seminal analysis / menstrual irregularities Serum hormone concentrations	<p>Women: Development of amenorrhoea: Buserelin: n=8 (100%) Control: n=3 (30%)</p> <p>Menstruation after treatment: Buserelin: n=4 (50%) Control: N=6 (67%)</p> <p>Serum hormone concentrations women: P<0.05: persistent significant suppression of concentrations of luteinizing hormone, but not follicle-stimulating hormone measured at 20 and 60 min after injection of 100 µg LHRH.”</p> <p>Buserelin: n=2 ovaulated Control: n=1 pregnancy</p> <p>Men: Seminal analysis: n=13 (43%) had abnormal seminal analysis at presentation (total sperm counts < 20×10⁶ or < 50% sperm motile).</p> <p>All men were profoundly oligospermic, with total counts less than 0.6 × 10⁶, at follow-up examinations up to 3 years later”</p> <p>Serum hormone concentrations men: Buserelin:P<0.05 significant suppression of basal follicle-stimulating hormone concentrations and levels of both gonadotrophins</p> <p>P<0.002 significant suppression of luteinizing hormone by the higher dosage regimen. No significant change in the serum concentrations of testosterone, progesterone, prolactin, sex hormone-binding globulin or 17 B oestradiol</p>

ABVD: doxorubicin hydrochloride (Adriamycin), bleomycin sulfate, vinblastine sulfate, and dacarbazine; ABVPP: doxorubicin, bleomycin, vinblastine, procarbazine, prednisone; AE: adverse event; AFC: antral follicle count; ALL: acute lymphocytic leukemia; AMH: Anti-Müllerian hormone; ANC: absolute neutrophil count; Ara-C: cytarabine; ART: assisted reproductive

technique; ASCT: autologous stem cell transplantation; BCNU: carmustine; BEACOPP: bleomycin sulfate, etoposide phosphate, doxorubicin hydrochloride (Adriamycin), cyclophosphamide, vincristine sulfate (Oncovin), procarbazine hydrochloride, and prednisone; BEAM: Carmustine (BiCNU), Etoposide, Cytarabine (Arabinoside), and Melphalan; beta-hCG: beta - subunit of the hCG molecule; BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung (Federal Ministry of Education and Research); BMD: bone mineral density; BMT: bone marrow transplantation; C: control group; CEF: cyclophosphamide, Epirubicin, 5-Fluorouracil; ChIVPP: chlorambucil, vinblastine, procarbazine, prednisolone; CHOEP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, etoposide; ChT: chemotherapy; CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CMF: cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil; COF: cyclic ovarian function; CMV: cytomegalovirus; COPP: cyclophosphamide, vincristine sulfate (Oncovin), procarbazine hydrochloride, prednisone; CR / CRR: complete response rate (: complete remission); CRU: unconfirmed complete remission; CTR: combined chemo-radiotherapy; CT: computer tomography; DFS: disease-free survival; DHAP: dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin; DHEAS: Dehydroepiandrosteron; E2: estradiol; EF: emotional functioning; EF-RT: extended field radiotherapy; EFS: event-free survival; EORTC QLQ-30: name of questionnaire; EPO: Erythropoietin; ESR: erythrocyte sedimentation rate; EVA: etoposide, vinblastine, doxorubicin; FACT-An / FACT-G: name of survey result; FFP: freedom from progression; FFS: failure free survival; FTF: freedom from treatment failure; FSH: Follicle Stimulating Hormone; GP: general population; G: goserelin; G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor; GHSG HD9: trial name; GnRH: see LHRH; GQL: global quality of life; GY: gray (unit) unit of absorbed radiation; Hb: hemoglobin; hCG: human chorionic gonadotropin (pregnancy hormone); HD 2000: trial name; HL: Hodgkin's lymphoma; HLS: Hodgkin's lymphoma survivors; HR: hazard ratio; ICSI: intracytoplasmic sperm injection, assisted reproductive technique; IF-RT: involved field radiotherapy; ITT: intention to treat analysis; IUI: Intrauterine Insemination; IVF: In Vitro Fertilisation; LASA: name of survey result; LH: Luteinizing hormone (: lutropin); LHRH : Luteinizing-hormone- releasing hormone (Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) / luliberin); MFI: name of questionnaire; MIME: mitoguanzone, ifosfamide, methotrexate, etoposide; MINE-ESHAP: mitoxantrone, ifosfamide, mesnum, and etoposide) followed by ESHAP (etoposide, cisplatin, high-dose aracytine, and methylprednisolone); MM: multiple myeloma; MOPP: mechlorethamine hydrochloride, vincristine sulfate (Oncovin), procarbazine hydrochloride, and prednisone; MRD: minimal residual disease; MTX: methotrexate; MVPP: mustine, vinblastine, procarbazine, and prednisolone; n: size of a group; N: size of overall data set; NHL: non-Hodgkin's lymphoma; OC: oral contraceptives; OPA: oncovin, procarbazine, prednisone, adriamycin; OR: odds ratio; OS: overall survival (: overall survival rate); P: p-value; PBSC: peripheral blood stem cell; PF: physical functioning; PFS: progression free survival; PLT: platelet recovery; POF: premature ovarian failure; PR: partial remission; Pts: patients; QLQ-S: name of questionnaire; QoL: quality of life; RBC: red blood cell; RCT: randomised controlled trial; RFS: relapse-free survival; RT: radiotherapy; SD: standard deviation; SHGB: sex hormone-binding globulin; SM: second malignancies; SMD: standardised mean differences; SR: systematic review; T: tamoxifen; TBI: total body irradiation; TC: testicular cancer; TCR: tumour control rate; TF: treatment failure; TFFS: treatment failure free survival; TRD: treatment-related deaths; TVEs: thromboembolic events; VAL: vincristin, actinomycin, ifosfamid; VIDE: vincristin, ifosfamid, doxorubicin, etoposide, WHO: World Health Organization

15.1.2.1. Qualitätsprofile auf GRADE-Basis: Verhalten während/nach der Erkrankung

Empfehlung	Design	Endpunkte	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
16.3	RCT	Lebensqualität Nebenwirkungen	- -	- -	- -	+ +	Günstige Nutzen-Schaden-Abwägung, nur wenig Patienten untersucht	moderat
16.4.1	Meta-analysis	Gesamtüberleben Nebenwirkungen	- -	- -	+ +	- -	- -	moderat
16.4.2 a	Meta-analysis	Gesamtüberleben Infektionen Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	hoch
16.4.2 b	Meta-analysis, RCT	Gesamtüberleben Nebenwirkungen	- -	- -	- -	+ -	Aussage Review/RCT uneinheitlich	moderat
16.6 a	Non RCT, Meta-analysis	Fertilität Schwangerschaft Nebenwirkungen	- - -	- - -	+ + -	+ + +	- - -	niedrig

Empfehlung	Design	Endpunkte	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
16.6 b	Non RCT	Schwangerschaft Nebenwirkungen	++ ++	- -	+ +	- -	Nutzen-Schaden Abwägung positiv	moderat

15.1.3. Evidenztabelle Nachsorge

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Al El-Din 2009	Retrospective analysis of medical records 2c	N=248 women after supradiaphragmic irradiation (SDI) < 60 years	SDI	No	Risk of BC and risk factors Standardized morbidity ratio (SMR)	Breast cancer: N=36 pts developed BC after median interval 18.4 yrs after SDI Standardized morbidity ratio: SMR for first BC: 9.78, P<0.00003 SMR of pts with RT before 30 yrs: 19.05 SMR of pts with RT after 30 yrs: 4.64, P<0.00003 Risk for SMR significantly higher > 15 yrs after SDI compared with risk during first 15 years, P=0.0026
Aleman 2007b	Outcome research 2c	N= 1.474 survivors of HL	Survivors of HL	General population (GP)	Cardiovascular disease incidence (CVD) Risk of myocardial infarction (MI) Congestive heart failure (CHF) Standardized incidence ratios (SIR)	MI and CHF are strongly increased compared to GP: Survivors: 3.6 SIR, GP: 4.9 increased risk of MI and CHF 35.7 excess cases of MI, 25.6 excess cases of CHF per 10.000 pts/yr SIRs of all CVDs combined remained increased at least 25 yrs Mediastinal RT increased the risk of MI, angina pectoris, CHF and valvular disorders (2- to 7-fold) Anthracyclines significantly elevated risks of CHF (HR 2.81) and valvular disorders (HR 2.10) from mediastinal RT 25-yrs cumulative incidence of CHF after mediastinal RT and anthracyclines: 7.9%

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Andersson 2009	Retrospective study 2b	N=6.946 (N=4.635 HLS) Mean age at diagnosis=52 years	N=4.635 HL pts stratified by different groups	No control	Cardiovascular disease (CVD)	N=1.413 CAD, CHF and stroke N=698 (15%) vulvular disease Risk CHF (treatment < 40 yrs vs > 40 yrs): SIR 10.1 (95% CI; 8.03 to 12.64) Positive history of CHF: SIR 25 (95% CI; 3.30 to 42.75)
Aviles 2005	RCT 1b	N = 476 pts. with HL stages III and IV Randomly assigned A (ABVD): N = 163 (89%); B (EBVD): N = 165 (86%); C (MBVD): N = 71 (68%)	Arm A: ABVD	Arm B: EBVD Arm C: MBVD	Clinical cardiac event (CCE) Abnormalities in equilibrium radionuclide angiography (ERNA) Echocardiogram	CCE: Arm A: 9%, Arm B: 6%, Arm C: 17%, (P< .0001) Mortality associated with CCE: Arm A: 7%, Arm B: 2%, Arm C: 12%, (P< .0001) ERNA (equilibrium radionuclide angiography abnormalities): Arm A: N =22, Arm B: N = 23, Arm C: N = 12 ECO (echocardiogram abnormalities): Arm A: N = 20, Arm B: N = 20, Arm C: N = 14
Basciano 2009	Retrospective analysis 2c	Pts with relapsed HL after HDCT+ASCT	Routine surveillance imaging Asymptomatic surveillance (AS) Clinically indicated (CI)	No	FFS at 5 yrs	FFS at 5 yrs: 58.4% (AS), 59.3 (CI), P=0.045 OS: 62.4% (AS), 73.3% (CI), P=0.6

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Behringer 2005	Subgroups analysis of 2 RCTS 1b	N=3,189 pts	Evaluation of menstrual status after HL treatment 51.4% 8xBEACOPPesc	Yes	Menstrual status	<p>Menstrual status: 51.4% of the women 8x dose-escalated BEACOPP had continuous amenorrhea.</p> <p>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)</p> <p>Amenorrhea after therapy was most pronounced in women with advanced-stage HL (P < 0.0001), > 30 yrs at treatment (P = 0.0065), women who did not take oral contraceptives during ChT (P = 0.0002).</p>
Bethge 2000	Cohort study 2b	N=177 treated for HL	<p>A: n=35 (20%) ChT alone (mainly COPP/ABVD)</p> <p>B: n=44 (25%), RT alone</p> <p>C: n=98 (55%) CMT</p>	No control	<p>Thyroid disease</p> <p>Thyroid abnormalities (TA)</p>	<p>TA: N=48 (27%) of 177 hypothyroid, of these: N =36 (20%) subclinical hypothyroidism, N =12 (7%) overt hypothyroidism</p> <p>A: no hypothyroidism B: N =15 (35%), P<0.001 hypothyroidism C: N = 33 (34%), P<0.001 hypothyroidism</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Braun 2008	Cohort study 2b	N=8096 cancer survivors (N=5071 breast cancer, N=1879 NHL and HL)	Quality-of-life measure for fatigue severity EORTC QLQ-C30 Fatigue questionnaire	General Population	Fatigue levels in cancer survivors	<p>QoL for fatigue severity (out of 100): Mean fatigue level in cancer survivors: 28.7 to 36.5 Mean fatigue level in GP: 20 to 30</p> <p>Fatigue levels (out of 33): survivors: 12.7 to 17.9 controls: 11.9 to 12.3</p> <p>Hodgkin lymphoma: P<0.001 difference in fatigue severity between female HLS and age-matched controls. No significant difference in males.</p>
Carlson 2004	Cohort study 2b	N=3095 < 18 years old (60 years old on average)	Screening programme Brief Symptom Inventory-10	No control	Physical distress levels Common physiological problems Awareness and use of psychosocial support services	<p>Physical distress level: 37.8% met criteria for distress</p> <p>More men for somatisation More women for depression</p> <p>No difference in anxiety or overall distress severity HL pts were the most distressed</p> <p>Awareness and use of psychological support services: More than half had not sought professional psychosocial support</p> <p>Common psychological problems: Distress is very common in cancer pts across diagnoses</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Chen 2009	Outcome research 2c	Hypothetical cohort of 30 yr old survivors of HL Baselinedata US population data	Mediastinal irradiation No screening Screening at 1-, 3-, 5-, 7-year intervals	No	Life expectancy QALE Lifetime costs	ICER threshold of \$1 00,000/QALY saved Lipid screening at 1-, 3-, 5-, 7-year intervals ist cost effective compared to no screening. Improvement of survival
Constine 1997	Cohort study 2b	N=50 pts after RT	Pts with mantle irradiation	No control	Incidence of cardiotoxicity, clinical cardiac events Cardiac systolic and diastolic function Relative myocardial blood flow	Cardiotoxicity: Significant association between cardiac funtion and age at RT, dose, or interval from RT to testing Pts irradiated to the heart incidental to treatment of HL have normal measures of left ventricular function and myocardial perfusion Pts with HL who have no clinical evidence of ischemic heart disease or congestive heart failure, who receive mantle irradiation do not demonstrate significant impairment of systolic and diastolic LV performance or of myocardial perfusion.

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
De Bruin 2009	Cohort study 2b	N=1,122 female 5- year HL survivors < 51 years of age	Incidence of BC	GP	Long-term risk of BC and gonadotoxic ChT	<p>Breast cancer: N=130 developments of BC, SIR: 5.6, absolute excess risk: 57 per 10,000 pts per yr.</p> <p>Overall cumulative incidence (30 yrs after treatment): 19%, for pts treated before age of 21: 26%</p> <p>Mantle field irradiation is associated with 2.7-fold increased risk compared with similarily dosed (36 to 44 Gy) mediastinal irradiation alone</p> <p>Women >= 20 yrs with intact ovarian function after RT, have significantly higher risk of BC</p> <p>Reduction of radiation volume appears to decrease risk for BC after HL</p>
Dryver 2003	Retrospective analysis 2c	N=107	<p>Follow-up procedures after curative treatment for HL</p> <p>Adult pts with HL, treated with curative-intent and responding to initial therapy</p> <p>Radiotherapy n=55 (51%); Combination n=34 (32%); Chemotherapy n=18 (17%)</p>	<p>Median follow-up=38 months (range 1-120 months)</p> <p>Pts assessed every 3 months for the first 2 years after completion of therapy, every 6 months for years three to five, and annually during ≥6 year of follow-up</p>	<p>Detection of relapses</p> <p>Costs of procedure</p>	<p>Total number of follow-up visits = 1209; total number of CT scans=283</p> <p>Detection of relapses: n=22 biopsy/ radiologically confirmed relapses (14 identified clinically, 6 radiologically and 2 by lab testing)</p> <p>Routine CT scan detected 2 relapses and accounted for 29% of the total follow-up costs</p> <p>Routine radiological tests identified a quarter of all relapses and accounted for half of the total follow-up costs</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Franchi-Rezigui 2003	Cohort study 2b	N=84 women < 40 yrs	Treated with ≥ 3 ChT cycles (incl alkylating agents) No pelvic or TBI	No control	Pregnancy Primary ovarian failure (POF)	Pregnancy: N=31 pregnant Primary ovarian failure: N=34 POF N=19 retained relative fertility Age influences POF, if women receive alkylating agents.
Galper 2011	Outcome research 2c	N=1.279 HL	HL patients treated with mediastinal irradiation	Normal matched population (=GP)	Cumulative incidence of cardiac disease SIRs Absolute excess risk of cardiac procedure	Cardiac disease: N=187 pts had 636 cardiac events N=89 pts required cardiac procedure Cumulative incidence: 2.2% (5 yrs), 4.5% (10 yrs), 9.6% (15 yrs), 16% (20 yrs) 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), valve surgery (9.19), pericardial surgery (12.91). 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 Predictors for cardiac events: Older age at diagnosis, male sex

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Glanzmann 1998		N=352 pts with HL treated curative with RT with or without ChT	Mediastinal RT with or without ChT	No control	Risk of cardiac lesions	<p>Risk of fatal cardiac ischemic events and/or sudden death: RR 4.2 for myocardial infarction, RR 6.7 for myocardial infarction or sudden death</p> <p>Patients with usual risk factors (smoking, hypertension, obesity, etc)</p> <p>The risk of serious cardiac lesions after conventional RT (median 30 to 40 Gy) is low</p>
Guadagnolo 2006	Outcome research 2c	Pts with complete response after HL treatment	Decision-analytic model	No control, hypothetical model	<p>Clinical benefits and cost</p> <p>Effectiveness of CT in follow-up</p>	<p>Effectiveness of CT in follow-up: Annual CT follow-up is associated with minimal survival benefit</p> <p>Annual CT for 5 yrs is more effective than non-CT follow-up</p> <p>For advanced stage HL, annual CT for 5 yrs is associated with a very small quality-adjusted survival gain over non CT follow-up (\$9.042.300/QALY)</p> <p>Routine CT should not be used in surveillance of asymptomatic pts in CR after HL treatment with HDCT</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Hancock 1991	Cohort study, retrospective 2b	N=1.787 included (1677) n=740 female n=1047 male mean age: 28 years (2 to 82) treated between 1961 and 1989 <u>HL treated pts with:</u> n=810: RT alone n=920: RT and ChT n=57 ChT alone <u>ChT regimen:</u> n=622: mechlorethamine hydrochloride, vincristine, procarbazine, prednisone (after mantle irradiation) n=166: procarbazine, melphalan, vinblastine n=26: doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine n=163: combinations	A: RT alone (thyroid irradiation), n=1677 B: RT (2 weeks 15 Gy involved-field irradiation to 14 months total lymphoid irradiation) +ChT C: ChT alone	No control	Hypothyroidism Hyperthyroidism RR of thyroid cancer	Hypothyroidism: n=512: irradiated pts n=1: not radiated pts Risk of thyroid disease after HL treatment (% by 20 years and 26 years after treatment): ≥ 1 thyroid disease: 573/1787 (50% 20 yrs and 63% 26 yrs); median 4.6 (0.2 to 25.6)) <u>Hypothyroidism:</u> 513/1787 (41% 20 yrs and 44% 26 yrs; median 4.0 (0.2 to 23.7)) <u>Graves disease:</u> 34/1787 (3.1% 20 yrs and 3.1% 26 yrs; median 4.8 (0.1 to 17.6)) <u>Silent thyroiditis:</u> 4/1677 (0.6% 20 yrs and 0.6% 26 yrs; median 3.7 (0.8 to 15.3)) <u>Hashimoto's thyroiditis</u> 6/1677 (0.7% 20 yrs and 0.7% 26 yrs; median 7.9 (3.5 to 15.2)) <u>Thyroidectomy:</u> 26/1677 (6.6% 20 yrs and 26.6% 26 yrs; median 14.0 (1.5 to 25.6)) <u>Thyroid cancer:</u> 6/1677 (1.7% 20 yrs and 1.7% 26 yrs; median 13.3 (9 to 18.9)) <u>Benign adenoma:</u> no % (median 12.0 (1.5 to 25.6)) <u>Adenomatous nodule:</u> no % (median 17.4 (12.7 to 24.4)) <u>Multinodular goiter:</u> no% (median 14.8 (10.8 to 19.4)) <u>Clinically benign nodule:</u> 12/1677 (3.3% 20 yrs and 5.1% 26 yrs; median 12.6 (2.4 to 22.6)) <u>Clinically benign cyst:</u> 4/1677 (0.7% 20 yrs and 0.7% 26 yrs; median 8.1 (1.6 to 16.7)) <u>Multinodular goiter:</u> 2/1677 (0.5% 20 yrs and 0.5% 26 yrs; median 13.8 (10.5 to 17)) Overt and subclinical hypothyroidism at 20 yrs: 44% (pts receiving > 30 Gy to thyroid) vs 27%; P=0.008 27% (pts receiving 3 to 30 Gy) vs 2% (pts with no RT); P=0.0001 Actuarial risk of overt hypothyroidism (OH): 20% (>30 Gy), 5% (7.5 to 30 Gy), 2% (no irradiation): P=0.001 (>30 Gy vs 7.5 to 30 Gy) P=0.2 (7.5 to 30 Gy vs no RT)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
		of these regimen				<p>Increased for OH: from 40% for 788 pts (RT) to 49% for 889 pts (ChT+RT); P=0.008</p> <p>Risk of hypothyroidism: 53% (pts initial ChT) vs 43% (ChT for recurrence after RT), P=0.05</p> <p>Risk factors for hypothyroidism after thyroid RT (RR, P value) > 16 yrs Sex (M:F): 1:1.6, P=0.000002 ChT (RT alone: RT+ChT): 1:1.4, P=0.0006 Age (risk/Gy): 0.99, P=0.0176 Radiation dose (risk/Gy): 1.02, P=0.027</p>
Hauvik 2006	Cohort study 2b	N=99 women	RT (N=99) RT+ChT (N=67)	No control	Treatment-related POF	<p>POF: 37.4% of total pts after RT+ChT Risk of POF is significantly higher, if pts receive ChT additional to RT Risk of POF increased with alkylating agents</p>
Heidenreich 2005	Cohort study 2b	N=294 pts with minimum 35 Gy to mediastinum	Pts with minimum 35 Gy to mediastinum	No control	Survival free from cardiac events	<p>Ischemia: Exercise-induced ischemia was more common in pts with diastolic dysfunction (23%) vs normal diastolic function (11%), P=0.008)</p> <p>EFS Pts with diastolic dysfunction have worse EFS, than pts with normal function: HR 1.66</p>
Heidenreich 2007	Cohort study 2b	N=294 (62%) HL patients Mediastinal irradiation doses \geq 35 Gy	N=294 stress echocardiography (97% exercise, 3% dobutamine)	No control		<p>Stress echocardiography: Identifying unsuspected coronary stenoses with stress imaging in pts prior treated with mediastinal irradiation</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Henderson 2010	Non-systematic review of cohort and case-control studies 3a	N=11 retrospective cohort studies N=3 case control studies Women	Chest radiation in childhood/ adolescent age	No	Risk of BC in women following chest radiation of a pediatric or young adult cancer 1. incidence and excess risk 2.	Breast cancer: Incidence ratio: range 13.3 to 55.5 Risk of BC increased linearly with chest radiation dose Cumulative incidence of BC by 40 to 45 yrs: 13 to 20%
Hjermstad 2005	Cohort study 2b	N=610 N=478 completed (81%) Mean age: 46 years 56% male Median follow-up 195 months Long-term Hodgkin's lymphoma survivors (HLSHLS)	Fatigue questionnaire	No control	Mean total fatigue (TFa) score Occurrence of chronic fatigue (CF) in general population (GP)	Mean TFa score: TFa significantly associated with age (P<0.05) TFa score elevated from HLSHLS compared with GP (14.6 TFa, 95%CI; 14.1 to 15.7 v 12.1 GP; 95%CI, 11.9 to 12.3; P<0.001) Mean TFa scores were higher in HLSHLS compared to persons with CF (30% vs. 11%; odds ratio: 3.6; P<0.001) Occurrence of CF in GP: B symptoms at diagnosis and treatment before 1980 are associated with CF Significantly more pts with persisting CF had B symptoms at diagnosis compared with pts who do recover (P=0.05) Particularly pts without B symptoms at diagnosis recover from CF
Hodgson 2007b	Cohort study 2b	N=37 pt with mediastinal HL	Radiation: A: 35 Gy mantle RT; B: 35 Gy IFRT; C: 20 Gy IFRT	No control	Radiation-related second cancer risk Excess relative risk (ERR)	ERR: B: ERR reduction of breast cancer: 63%, ERR reduction of lung cancer 21% C: ERR reduction of breast cancer: 77%, ERR reduction lung cancer: 57% IFRT compared to mantle RT, reduces risk of breast and lung cancer

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Howell 2009	Retrospective analysis 2c	N=417 women (cancer registry/ hospital databases)	Supradiaphragmic RT for HL at young age	No	National notification risk assessment and screening programme (NRASP) to capture breast cancer (BC) cases	N=243 of 417 attended 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
Illes 2003	Cohort study 2b	N=151 HL pts CHT regimen: CVPP ABVD COPP/ABV BEACOPP CEP	A: n=151 ChT alone B: neck RT C: neck RT plus ChT D. other	No control	Hypothyroidism following neck RT TAB	Thyroidal status: N =111 (73.5%) euthyroid N =26 (17.2%) subclinical N =12 (1.3%) hyperthyroidism Risk factors for hypothyroidism: P=0.004 male/female ratio P=0.0007 thyroid function P=0.003 thyroid antibody P=0.005 previous treatment of HL and TA
Kiserud 2009	Cohort study 2b	Male survivors of HL and NHL	RT and or low, medium or highly gonadotoxic ChT	No control	Gonadal function in male patients	Because of the adverse health effects following long-lasting endocrine hypogonadism, gonadal hormones should be assessed regularly in male lymphoma survivors Risk factors: Treatment with alkylating agents High-dose chemotherapy with autologous stem cell support Patients who are 50 years and older

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Kleinkamp 1997	Outcome research 2c	N= 33/16,364 pts with a history of of mediastinal or thoracic RT	Mediastinal and thoracic RT Surgical treatment	No control	Development of coronary artery disease (CAD) and vulvar disease after mediastinal and thoracic RT	<p>Cardiac disease: N=19 (0.12%) radiation-induced cardiac disease</p> <p>Radiation-induced cardiac disease is infrequently encountered in pts from large surgical centers</p> <p>Radiation-induced coronary artery disease displays a specific pattern of stenosis location</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Knobel 2000	Cohort study with cross-sectional study 2b	N=33 Mean age: 39 years 4 to 10 years after ABMT	Fatigue Questionnaire (FQ); (N=33) EORTC QLQ-30; (N=32)	N=1786 General population (GP)	Assess prevalence of fatigue and HRQL in pts treated with AMBT compared to GP Fatigue Relationship between fatigue and disease and treatment variables, levels of cytokines, endocrine abnormalities	<p>Fatigue: TFa score: female (17.9), male (12.8); P=0.02 Physical fatigue: P=0.01</p> <p>Female: significantly more PF and TFa as GP; P<0.001 and P<0.01.</p> <p>Females treated with high-dose chemotherapy during first remission reported more physical and total fatigue than those treated during later remissions (PF 14.1 vs. 9.7; TFa 20.8 vs. 14.7; p=0.05 and P=0.07)</p> <p>HRQL: Reduced role function (P<0.01) Reduced cognitive function (P<0.001) Reduced social function (P<0.001) Financial difficulties (P<0.001)</p> <p>The fatigue scale within EORTC QLQ-C30 did not pick up a significant difference between the ABMT pts and the reference population</p> <p>Fatigue and employment status: Significant differences in fatigue levels between those employed full-time (PF 8.3, MF 4.7, TFa 12.9) employed part-time (PF 10.7, MF 5.3, TFa 16.0), and not employed at all (PF 14.4, MF 6.9, TFa 21.3) (P=0.01; 0.05, and 0.02 PF, MF, and TFa respectively)</p> <p>Endocrine Status: No association between hemoglobin level and fatigue</p> <p>No statistically significant correlation between TFa and serum levels</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Küpeli 2010	Retrospective cohort study 2b	N=119 Hodgkin's lymphoma survivors (diagnosed <18 yrs) age: median 20 years pts in remission ChT and/or RT regimen: n=110 (92.4%) combined ChT n=9 (7.6%) ChT alone n=92 (77.3%) doxorubicin n=59 (53.6%) mediastinal RT	A: n=19 CTA abnormalities B: n=100 no abnormalities	No control	Detection of pathologies in coronary arteries by CTA Development of coronary artery abnormality (CAA)	Coronary artery abnormalities detected with CTA: n=19 (16%) of 119 Differences between A and B: Sex: A: 84%, B: 70 %, P=0.2, Mean age at diagnosis: A: 8.6, B:8.3, P=0.77 Mean current age: A: 23.7, B: 19.3, P=0.009 Hypertension: A: n=2, P=0.02 Mediastinal RT: A: 73.7%, B: 45%, P=0.02 Dose of mediastinal RT: A: Mean 27.40 Gy and Median 27.5 Gy, B: Mean 22.60 Gy and Median 20 Gy, P=0.003 Correlation between mediastinal radiation and developing CAA: P=0.02 Time from diagnosis to CTA: A: Mean (14yrs), Median (10 yrs); B: Mean (10 yrs), Median (9 yrs)
Lee 2008	Surveillance study, prospective 2b	N=360 female survivors (at least 8 years) of HL treated with SRT before age 30 Treated between 1968 and 1997 Treatment: n=53 (46%) SRT alone, n=61 (53%) combined SRT and ChT (40% MOPP (incl. 19 recurrent HL cases)), n= 1 (1%) ChT alone	N=115 (n = 100 participated in annual surveillance)	GP	Detection of breast cancer Characteristics of breast cancer	Breast cancer detection: 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) Cause of death: Breast cancer-specific: n=1 (2 years after diagnosis), Not breast cancer-specific: n=3 (lung cancer recurrent HL, unknown)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Loge 2000	Cohort study cross-sectional retrospective design 2b	N= 457 (421 completed the questionnaire) Hodgkin's lymphoma survivors (HLS) Disease stage: IA/IIA 203 (48%) IB/IIB 51 (12%) IIIA/IVA 83 (20%) IIIB/IVB 84 (20%) Primary treatment: Chemotherapy only 62 (15%) Irradiation only 156 (37%) Irradiation and chemotherapy 203 (48%)	Self-report questionnaire Fatigue assessed by Norwegian version of the fatigue questionnaire Current anxiety and depression (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS))	General population data	Fatigue and psychiatric morbidity Fatigue Current anxiety and depression	Fatigue: 26% with substantial fatigue for 6 months or longer (5 cases): → with higher levels of anxiety (mean 7.3, 95% CI 6.4 to 8.1) and depression (mean 4.5, 95% CI 3.8 to 5.2) than the noncases: (anxiety: mean 4.3, 95% CI 3.9 to 4.7; depression: mean 2.1, 95% CI 1.8 to 2.5) Statistically significant predictors of fatigue (all P<=0.05): → age (OR 1.04, 95% CI 1.02 to 1.06) → anxiety (OR 1.2, 95% CI 1.2 to 1.3) → no self-reported psychiatric symptoms during treatment (OR 2.3, 95% CI 1.3 to 4.2) Anxiety and depression: Statistically significant differences in level of anxiety and depression related to educational level (highest levels among the poorest educated), and in relation to: age observational period stage of the disease (highest levels among the oldest, among subjects 7-10 years off treatment, and among subjects with disease stage IB/IIB) No statistically significant associations between psychiatric symptoms before diagnosis or during treatment and fatigue caseness

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Martin 2005	Retrospective review 4	N= 149 (included) N=141 analysed ChT regimen: bleomycin-containing chemotherapy	A: Pts with BPT B: unaffected BPT pts	No control	Bleomycin pulmonary toxicity (BPT)	Median OS for all pts: 87% (OS time: range, 4 to 220 months) BPT: n=25 (18%) of 141 <u>OS at 5 years</u> P=0.001: A: 63% vs. B: 90% <u>PFS at 5 years:</u> P=0.531: A: 71% vs. B: 80% Risk factors for BPT (A vs. B): Age: P=0.009; 49 vs. 29 BPT-rate: P=0.001: 33% in ≥ 40 yrs vs. 11% < 40 yrs: ABVD (P=0.006): n=22/81, 27% vs. 59/81 (72%) MOPP/ABV(D) (P=0.006): n=2/47 G-CSF (P=0.014): n=19/74 (26%) in G-CSF receiving vs n=6/67 (9%) in not receiving
Myrehaug 2010	Population-based registry 2c	N=3964 pts with preexisting heart disease, with HL	Cardiac hospitalisation (CH)	No	Risk of cardiac hospitalisation (CH)	Cardiac hospitalisation: Preexisting heart disease is strongest predictor of posttreatment CH: HR 3.98, P<0.001 Preexisting heart disease significantly modified the effect of treatment on the risk of CH (P=0.01) Treatment with mediastinal RT+doxorubicin-based ChT is associated with a 10-yr incidence of CH > 20% than ChT alone

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Ng 2002b	Cohort study	N=1,319 pts	Radiation treatment with or without ChT	No control	<p>Long-term risks for secondary malignancies</p> <p>Patient- and treatment-related risk factors</p> <p>Prognosis of pts who develop second malignancy</p>	<p>Secondary malignancies N=181 second malignancies N=18 third malignancies</p> <p>RR of second malignancy: 4.6/10,000 person-yrs Absolute excess risk of second malignancy 89.3/10,000 person-yrs Excess risk of second malignancy after 15 yrs: 2.3% per person per yr Excess risk of second malignancy after 20 yrs: 4.0% per person per yr</p> <p>5-yr survival after development of second malignancy: 38.1%</p> <p>Risk factors: <u>Combination ChT+RT: RR 6.1 vs RT alone: RR 4.0 (P=0.015)</u> <u>Increased radiation field size in pts who receive combined modality: P=0.03</u></p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Ng 2008	Cohort study 2b	N=52 pts Newly diagnosed HL Age: median 31 y Stage: n=35 (68%) I/II n=17 (32%) III/IV	A: n=29 (56%) ChT alone B: n=23 (44%) ChT plus mediastinal RT ChT regimen: n=46: ABVD n=6: adriamycin, bleomycin, vinblastine, gemcitabine	No control	%DLCO at 1 month, 6 months, 1 year after therapy Factors predictive of clinical significant pulmonary toxicity Factors predictive of persistently reduced %DLCO over time	<p>% baseline median %DLCO: A: 94% (53% to 121%) B: 107% (65% to 139%)</p> <p>%DLCO at 1 month: A: 12% (P<0.001) B: 18% (P=0.005)</p> <p>%DLCO at 6 months: A: 2% (P=0.09) B: 10% (P=0.0005)</p> <p>%DLCO at 1 year: A: 3% (P=1.0) B: 13% (P=0.003)</p> <p>Factors predictive of clinical significant pulmonary toxicity n=6 (12%) had bleomycin toxicity</p> <p>Age significantly predicted bleomycin toxicity: n=3/5 (60%) <60 yrs n=3/47 (4%) <=60 yrs (P=0.008)</p> <p>Factors predictive of persistently reduced %DLCO (>15% decline from baseline) over time 6 mnts: A (20%) vs (B) 52%, P=0.03 1 y: A (14%) vs B (37%), P=0.15</p> <p><u>For B:</u> (MLD >= 13 Gy or V20 >=33%) vs (MLD<13Gy or V20<33%) persistently reduced %DLCO, P=0.01</p> <p>Smokers vs non-smokers, persistently reduced %DLCO at 1 y (P=0.036)</p> <p>Entire cohort, significant associated with less decline in %DLCO at 1 y: Lower pretreatment %DLCO (P=0.01) Lack of smoking history (P=0.02)</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
						Lower MLD (P=0.02)
Ng 2005	Cohort study 2b	N=511 HLS N=224 siblings HLS and their siblings Mean age: 44 years	Fatigue level measured by Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) (lower score means increased fatigue)	No	Fatigue level Factors predicting for increased fatigue	<p>Fatigue level: HLS compared to siblings are more likely to report presence of cardiac disease (26% versus 16%; P=0.001) and hypothyroidism (65% versus 3%; P<0.001) Significantly lower mean FACIT-F score (40.7 and 42.2; P=0.05)</p> <p>Factors predicting for increased fatigue: Cardiac disease (P<0.001) Psychiatric condition (P<0.001) History of tobacco use (P=0.004) Low exercise frequency (P=0.03)</p> <p>For siblings, the only independent factor associated with increased fatigue was low exercise frequency (P=0.03)</p>
Ngeow 2011	Retrospective review 4	N=184 HL pts treated with ABVD	A: Pts with BIP	B: Pts without BIP	Impact of bleomycin-induced pneumonitis (BIP)	<p>BIP in total: 15% (28 of 184) <u>5-y OS:</u> 94% vs 89%, P=0.47 <u>Impact of BIP on PFS:</u> 95% vs 94%, P=1.0</p> <p>BIP risk factors: Use of G-CSF and albumin level < 40 g/dL; P=0.02: Bulky disease; P=0.06:</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Rademaker 2008	Retrospective cohort study 2b	N=9 Patients previously treated with mediastinal irradiation for HL Without clinical symptoms	A combined coronary CT angiography with calcium score was performed in all patients after 12 to 35 years Mediastinal dose ranged from 34 to 45 Gy All patients were evaluated with 64- MDCT with calcium scoring followed by CT angiography	No control	Coronary artery disease	Coronary artery disease 8 of 9 (89%) patients had coronary artery disease Diagnosis: CT showed long segments of diffuse disease; areas of stenosis from soft plaque; and classification in the proximal right coronary, left anterior descending, and left circumflex arteries. Calcium scores were significantly higher than in other patients in same age group Coronary CT angiography and calcium scores are useful tools for evaluation of irradiation-related coronary artery disease
Radford 1997	Retrospective analysis 2c	N=210	Outpatient review as follow-up procedure after ChT for treatment of HL RT: after the ChT pts in complete or partial remission received radiation treatment	Pts recruited who had achieved CR or PR ChT: 1. mustine, vinblastine, procarbazine, prednisone 2. chlorambucil, vinblastine, pro- carbazine, predni- solone; etoposide, vincristine, doxorubicin	Effectiveness of routine clinic review in detecting relapse after treatment for HL Number of clinic visits made by pts Number of relapses occurring Route by which relapse was detected	2512 outpatient reviews were analysed Detected relapses: n=37 n=30 relapses (81%) diagnosed in pts who described symptoms n=4 relapses (11%) detected as result of routine physical examination (pts without symptoms)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Ruffer 2003	Cohort study, retrospective 2b	N=1981 (N=818 questionnaires available) HLS in complete remission who were treated in the HD1-6 trials	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 (EORTC QLQ C30) Life Situation Questionnaire	N=935 controls, matched for age, gender and living area	Prevalence of fatigue Identification of possible predictors with HL in GHSG trials Quality-of-Life Life Situation: Fatigue / Symptoms / Functions	Fatigue levels: Fatigue levels of pts with HL are high, even years after treatment and higher than a matched control group (Fatigue (QLQ C30) pts 36.5 (±29.0) controls 30.0 (±24.7), P<0.001) Fatigue scales (Hodgkin's pts mean (±standard deviation), Controls mean (±standard deviation), P values): Fatigue (QLQ C30) 36.5 (±29.0), 30.0 (±24.7) <0.001 General fatigue (GF) 37.6 (±29.1), 30.9 (±23.2) <0.001 Physical fatigue (PF) 32.6 (±29.2), 25.0 (±24.2) <0.001 Reduced activity (RA) 28.0 (±26.1), 21.4 (±21.8) <0.001 Reduced motivation (RM) 19.8 (±20.1), 16.9 (±18.1) <0.001 Mental fatigue (MF) 26.6 (±26.8), 21.8 (±23.5) <0.001 Fatigue dimensions are significantly influenced by several clinical and non-clinical factors: Fatigue, general fatigue, physical fatigue, reduced activity influenced by experience of accidents or severe illnesses (P<0.001), General fatigue influenced by the number of cigarettes smoked per day, reduced activity, reduced motivation (P<0.05/0.01), General fatigue influenced by gender (P<0.05) Mental Fatigue influenced by haemoglobin at the time of diagnosis, tumour disease in the family, number of tumour diagnoses in the family (P<0.05). Assuming that fatigue has a strong impact on Quality of life the diagnosis and treatment of fatigue is important

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Saslow 2007	American Cancer Society Guidelines 1a	Women in different risk groups and who were treated for HL	Breast screening with MRI (Magnetic Resonance Imaging) as an adjunct mammography	No	Recommendation for screening MRI for women at different levels of risk	Screening MRI: Screening MRI is recommended for women with a strong family history of breast or ovarian cancer and for women who were treated for HL
Swerdlow 2011	Cohort study 2b	N=5798 patients with HL treated with chemotherapy in GB from 1963 to 2001	HL patients treated with chemotherapy: LOPP; MOPP; ChIVPP; EVAP; PABLOE; ABVD N=3.432 received also radiotherapy	GP	Second primary malignancy risks compared with general population-based expectations	Second malignancies in N=459: RR after chemotherapy raised: RR 2.0 ; 95% CI; 1.7 to 2.4 RR after combined modalities: RR 3.9; 95% CI, 3.5 to 4.4) <u>After chemotherapy:</u> Raised risk of: lung cancer, non-HL, and leukemia <u>After combined modalities:</u> Lung cancer, non-HL, leukemia, and several other cancers Second cancer risk peak: 5 to 9 months after chemotherapy, but remained raised for 25 years and longer after combined modality Risk was raised after each chemotherapy regimen, except adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Swerdlow 2007	Cohort study 2b	N = 7,033	Treatment for HL	No control	Myocardial infarction Standardised mortality ratio	<p>Risk of myocardial infarction: Death: N=166</p> <p>Standardised mortality ratio SMR: 2.5, with absolute excess risk: 125.8 per 100.000 person- yrs of myocardial infarction</p> <p>Risk for pts with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine higher: SMR: 9.5</p> <p>Risk > 20 yrs after first treatment high for pts treated with supradiaphragmatic RT and vincristine without anthracyclines: SMR:14.8</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Syrjala 2004	Prospective, longitudinal cohort study 2b	N=319	Ambulation Subscale of Sickness Impact Profile (measure for physical limitation) Beck Depression Inventory (measure of clinical depression) Cancer Treatment Distress Scale (measure of distress)	No control	Physical limitations Return to work Depression Distress related to treatment or disease	Physical recovery: Physical recovery occurred earlier than psychological or work recovery Only 19% (21 pts) recovered in all outcomes at 1 year Proportion without major limitations increased to 63% (n=57) by 5 years Return to work: Survivors without recurrent malignancy, 84% (n=74), returned to full-time work by 5 years Depression: Pts with slower recovery were more depressed before HCT ($P \leq 0.001$) Pts with GvHD ($P=0.01$), with less social support before HCT ($P=0.001$) and women ($P < 0.001$) were more depressed after transplantation Distress related to treatment or to disease: Transplant-related distress was slower to recover for allogeneic transplant recipients Those with less social support before HCT had more rapid recovery from depression ($P=0.04$) and treatment-related distress ($P=0.009$)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Torrey 1997	Retrospective analysis 2c	N=709	Pts treated with primary radiotherapy Stage I and II HL	No	Probability of relapse detection for seven routine follow-up procedures Relative costs of these follow-up procedures	<p>Relapse detection, (suspected relapse): History: 55% Physical examination: 14% Chest x-ray: 23% Abdominal x-ray: 7% Laboratory study: 1% (No relapse detected by chemistry panel, complete blood cell count, serum copper)</p> <p>Probability of relapse detection: Combined history and physical examination: 78 of 10000 examinations Chest x-ray: 26 of 10000 examinations History alone: 62 of 10000 Physical examination alone: 16 of 10000</p> <p>Costs (% of total charges): Radiographs =62% Laboratory studies=20% History and physical examination = 18%</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
van Leeuwen 2000	Cohort study, retrospective 2b	N=1.253 n=544 female n=998 male Age: <=20 years: n=326 (26.0%) Treated between 1966 and 1986 Therapy: n=336 (26.8%) RT alone n=75 (6%) ChT alone n=234 (18.7%) initial RT+ChT n=262 (20.9%) initial RT+ChT + additional therapy beyond first year after diagnosis n=346 (27.6%) initial RT+salvage ChT MOPP regimen was by far the most common type of combination ChT used	n=544 female with ChT and RT pretreated	GP (cancer registry)	Long-term risk of second primary cancers (SCs) in patients with HL during adolescence or young adulthood O/E ratios Cancer absolute risks (CAR) Cumulative incidence Overall survival	Breast cancer: n=27/544 (5%) breast cancer, RR* = 5.2 [95% CI 3.4 to 7.6] (independent of therapy) AER = 29.4/10,000 PY; 25-yrs CAR for breast cancer: 16.3% [95% CI 10.8 to 24.0]; estimates for breast cancer risks stratified with follow-up (FU) interval: 1-4 yrs FU: no new case 5-9 yrs FU: RR* = 1.0 [95% CI 0.03 to 5.5], 10-14 yrs FU: RR* = 2.4 [95% CI 0.5 to 7.1], AER = 11.5/10.00 PY; 15-19 yrs FU: RR* = 10.9 [95% CI 5.8 to 18.6], AER* = 119/10,000 PY; => 20 yrs FU: RR* = 8.0 [95% CI 3.8 to 14.7], AER* = 125/10,000 PY; Absolute cum risk for breast cancer <u>Age of HL treatment and achieved age:</u> median ≤ 20 yrs for HL/median age 39 yrs: 16% median 21 to 30 yrs for HL/median age 50 yrs: 16%; <u>RR age at HL treatment and achieved age:</u> ≤ 20 yrs at HL and < 40 yrs: RR = 61.5 [95% CI 24.7 to 127], 21 to 30 yrs at HL and < 40 yrs: RR = 5.7 [95% CI 0.1-31.8]; < 20 yrs at HL and 40 to 49 yrs: RR = 5.4 [95% CI 0.7 to 19.5]; 21 to 30 yrs at HLHL and 40 to 49 yrs: RR = 8.9 [95% CI 4.1 to 16.9]; 31-39 yrs at HL and 40 to 49 yrs: RR = 6.1 [95% CI 1.7 to 15.6]; RR stratified for exposition status: RR = 7.7 [95% CI 4.3 to 12.7] RT alone RR = 7.5 [95% CI 2.7 to 16.3] RT (initial, 1. yr) + ChT alone RR = 5.1 [95% CI 1.4 to 13.2] RT (initial, 1. yr) + Chemo + Follow-up treatment Secondary neoplasm: n=144 in 137/1.253 pts; RR = 7.0 [95% CI 5.9 to 8.3], AER = 72.3/10,000 PY; Actual risk (25 yrs) 27.7% [95% CI 23.1 to 32.8]

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
						Solid tumors: n=106 solid tumors; RR = 6.1 [95% CI 5.0 to 7.4], AER = 54.5/10,000 PY, cum risk = 23.3% [95% CI 18.9 to 28.6]
Villiani 2002	Prospective study 2b	N=39 untreated pts Disease stage: IIB, III, IV HL ChT regimen+RT: epirubicin, vincristine, prednisone, cyclophosphamide, etoposide and epidoxorubicin	N=39 ChT+RT versus baseline characteristics	No control	Time-course of pulmonary function parameters Time-course of transfer lung factor for carbon monoxide Pulmonary toxicity	After combined modality treatment, no significant improvement of spirometric parameters (VC, FVC, FEV1, FEF 25-27%, TLC, PEF) Time course of DLCO (%predicted): ChT+RT vs baseline: 85.0+-2.5 vs 99.6+-3.6, P>0.05 ChT+RT vs baseline at follow-up: 86.9+-2.71 vs 99.6+-3.6, P>0.05 DLCO/VA: ChT+RT at follow-up vs baseline: 76.8+-2.3 vs 79.9+-2.3, P>0.05 Pulmonary toxicity: Grade 1: n=14, 48.7% Grade 2: n=5, 35.8% Grade 3: n=1, 2.5%
Warner 2008	Non-systematic review 3a	N=11 studies	MRI for screening women at high risk for BC	No	Diagnosis for BC, if adding MRI to annual mammography Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) scores of MRI+mammo-graphy, mammography alone, MRI alone	BI-RADS-suspicious lesions: 0.70 and 1.4% for mammography alone, 0.12 and 0.3% for MRI+mammography High heterogeneity in population

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis
Wolden 2000	Cohort study 2b	N= 65 HL survivors with 71 cases of in- situ or invasive breast cancer Median age of HL diagnosis: 24.6 years Treated between 1960 and 1997 Treatment: n=37 (27%) RT alone n=1 (2%) ChT alone n=27 (41%) ChT+RT ChT regimen: n=21 (75%) MOPP n=2 (7%) MOPP+ABVD n=4 (14%) PAVe n=1 (4%) ABVD alone n=1 (4%) ChT+ABMT RT: n=19 (29%) total lymphoid irradiation n=32 (49%) subtotal lymphoid irradiation n=9 (14%) mantle radiation n=4 (6%) radiation limited to involved regions above the diaphragm Mean radiation dose to supradiaphrag- matic fields was 43.4 Gy	n=65 female	GP	Absolute Risk (AR) Incidence Detection Pathology Prognosis of breast cancer after HL	Breast cancer: Median interval between HL and breast cancer was 17.4 years (range 1.5 to 32.7 years) n=71 breast cancer, RR for invasive breast cancer = 4.7 [95% CI 3.4 to 6.0] vs GP., AR = 30.4/10,000 PY [95% CI 20-44.6] RR follow-up interval FU.: 0-4 years RR = 0.8 [95% CI 0.1-3.0], 5-9 years RR = 2.9 [95% CI 1.1-5.9], AER = 12.9/10,000 PY; 10-14 years RR = 3.8 [95% CI 1.7-7.1], AER = 26.6/10,000 PY; 15-19 yrs RR = 11.1 [95% CI 6.4 to 15.8], AER = 134.7/10,000 PY; 20 yrs RR = 7.3 [95% CI 3.6 to 13.0], AR = 117.8/10,000 PY vs GP. RR for breast cancer according to HL treatment: <u>RT alone:</u> < 15 yrs after HL treatment: RR = 1.8 [95% CI 0.6 to 3.9]; ≥15 yrs after HL treatment: RR = 8.8 [95% CI 5.1 to 10.9], AR = 123.6/10,000 PY; <u>MOPP or PAVe+RT:</u> < 15 yrs after HL treatment: RR = 3.7 [95% CI 1.8 to 6.8], AR = 16.2/10,000 PY; ≥ 15 yrs after HL treatment: RR = 12.1 [95% CI 6.6 to 17.3], AR = 155.9/10,000 PY <u>Pathology:</u> n=9 (13%) noninvasive (DCIS or LCUS) n=62 (87%) invasive carcinoma Deaths n=15/1.064 (1.4%) breast cancer n=2 tertiary neoplasm (lung- u. bladder cancer)

ABMT: autologous bone marrow transplantation; ABVD: doxorubicin hydrochloride (Adriamycin), bleomycin sulfate, vinblastine sulfate, and dacarbazine; AER: Absolute excess risk per 10,000 patients per year (PY); AR: absolute risk; BC: breast cancer; BEACOPP: bleomycin sulfate, etoposide phosphate, doxorubicin hydrochloride (Adriamycin), cyclophosphamide, vincristine sulfate (Oncovin), procarbazine hydrochloride, and prednisone; BIP: bleomycin induced pneumonitis; BPT: bleomycin pulmonary toxicity; CAA: coronary artery abnormality; CAC: coronary artery calcium; CAD: coronary artery disease; CF: chronic fatigue; CI: confidence interval; CHF: congestive heart failure; ChT: chemotherapy; ChIVPP: chlorambucil, vinblastine, procarbazine, prednisone; CL: confidence interval; CMT: combined modality treatment; COPP: cyclophosphamide, oncovin (: Vincristine), procarbazine and prednisone; CR / CRR: complete response rate (: complete remission); CT: x-ray computed tomography; CTA: computed tomography angiography; CVD: cardiovascular disease; CVPP: chemotherapy with the agents: cyclophosphamide, vinblastine, procarbazine, and prednisone; DCLO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; Dm: diffusing capacity of the alveolar capillary membrane; FEV_{25-75%}: forced expiratory flow at 25–75% of VC; EORTC QLQ-30: name of questionnaire; EVAP: etoposide, vinblastine, adriamycin, and prednisone; FACIT-F: name of questionnaire: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; FU: follow-up; FVC: forced vital capacity; G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor; GF: general fatigue; GHSG: German Hodgkin Study Group; GP: general population; GvHD: Graft versus host disease; Gy: gray (unit) unit of absorbed radiation; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HCT: haematopoietic stem cell transplantation; HD1: name of trial; HL: Hodgkin's lymphoma; HRQL: health-related quality of life; IF-RT: involved field radiotherapy; IL-6: interleukin 6; ITT: intention to treat analysis; LAG: lymphangiogramm; LOPP: chlorambucil, vincristine, procarbazine, and prednisone; MF: mental fatigue; MLD: mean lung dose; MOPP: mechlorethamine hydrochloride, vincristine sulfate (Oncovin), procarbazine hydrochloride, and prednisone; n: size of a group; N: size of overall data set; NHSBSP: National Health Breast Screening Programme; nr: not reported; NRASP: national notification risk assessment and screening programme; O/E-ratio: Ratio of observed (O) and expected (E) numbers of second primary cancers (SCs); OR: odds ratio; P: p-value ; PABLOE: prednisone, adriamycin, bleomycin, vincristine, etoposide; PAVe: procarbazine, melphalan, and vinblastine; PEF: peak expiratory flow; PF: physical fatigue; PY: patients per year; PFS: progression free survival; pts: patients; QLQ-C: name of questionnaire; QoL: quality of life; RA: reduced activity; RM: reduced motivation; RR: Risk ratio; RT: radiotherapy; SCs: second primary cancers; SIR: standard incidence ratio; SIR: standardised incidence rate; SM: second malignancies; SR: systematic Review; SRT: supradiaphragmatic radiation therapy; sTNFR: soluble TNF receptors in serum; TA: thyroid abnormalities; TFT: thyroid function test; TLC: total lung capacity; TNF: cachexin, a cytokine (cachectin formerly tumor necrosis factor-alpha or TNF-alpha); VC: pulmonary capillary blood volume

15.1.3.1. Qualitätsprofile auf GRADE-Basis: Nachsorge

Empfehlung	Design	Endpunkte	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
17.1 b	Non RCT	Rezidiverkennung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.1 c	Non RCT	Rezidiverkennung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.1 f	Non RCT	Rezidiverkennung	++	-	-	-	Ungünstige Nutzen Schaden Abwägung	niedrig
17.1 g	Non RCT	Rezidiverkennung	++	-	-	-	-	niedrig
17.2 c	Non RCT	Brustkrebsfrüherkennung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.2 d	Non RCT	Brustkrebsfrüherkennung	++	-	-	-	-	niedrig
17.2 e	Non RCT	Brustkrebsfrüherkennung	++	-	-	-	-	niedrig
17.2 f	Non RCT	Brustkrebsfrüherkennung	++	-	-	-	-	niedrig
17.3.1 a	Non RCT	Erkennung Herzerkrankung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat

Empfehlung	Design	Endpunkte	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
17.3.1 d	Non RCT	Erkennung Herzerkrankung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.3.1 e	Non RCT	Erkennung Herzerkrankung	++	-	-	-	-	moderat
17.3.1 f	Non RCT	Erkennung Herzerkrankung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.3.1 g	Non RCT	Erkennung Herzerkrankung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.3.1 i	Non RCT	Erkennung Herzerkrankung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.3.1 m	Non RCT	Erkennung Herzerkrankung	++	-	-	-	-	moderat
17.3.1 o	Non RCT	Erkennung Herzerkrankung	++	-	-	-	-	moderat
17.3.2 a	Non RCT	Erkennung Schilddrüsen- erkrankung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.3.2 b	Non RCT	Erkennung Schilddrüsen- erkrankung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat

Empfehlung	Design	Endpunkte	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
17.3.2 c	Non RCT	Erkennung Schilddrüsen- erkrankung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.3.2 d	Non RCT	Erkennung Schilddrüsen- erkrankung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.3.2 e	Non RCT	Erkennung Schilddrüsen- erkrankung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.3.3 b	Non RCT	Erkennung Lungen- erkrankung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.3.3 d	Non RCT	Erkennung Lungen- erkrankung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.3.4 a	Non RCT	Kinderwunsch- beratung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.3.4 b	Non RCT	Erkennung Menstruations- störung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat
17.3.4c	Non RCT	Erkennung Menstruations- störung	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat

Empfehlung	Design	Endpunkte	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
17.3.4 d	Non RCT	Erkennung Testosteronmangel	++	-	-	-	Günstige Nutzen Schaden Abwägung	moderat