

**Allogene
Stammzelltransplantation mit
nicht verwandtem Spender bei
der Indikation Hodgkin-
Lymphom**

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag N05-03F
Version 1.0
Stand: 22.04.2010

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.03.2005

Interne Auftragsnummer:

N05-03F

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Kurzfassung

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragt, eine Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom (HL) bei erwachsenen Patienten durchzuführen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung verschiedener Formen der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei erwachsenen Patienten mit HL im Vergleich

- zur zytostatischen Therapie ohne Stammzellsupport sowie
- zur autologen Stammzelltransplantation

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Darüber hinaus zielt die Untersuchung darauf ab, verschiedene Formen der allogenen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit HL hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele untereinander zu vergleichen:

- allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender
- allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender mit vorausgehender myeloablativer versus dosisreduzierter Konditionierung

Methoden

Die Zielpopulation der zu bewertenden Studien bildeten erwachsene Patienten mit HL. Eingeschlossen wurden nur Studien, in denen der Anteil an erwachsenen HL-Patienten mindestens 80 % betrug oder in denen Subgruppenanalysen für diese Patientengruppe durchgeführt wurden.

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Bewertung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichten: Überlebenszeit (Gesamtüberleben), krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt, relevante therapiebedingte Komplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und / oder andere Parameter der Lebensqualität (zum Beispiel Fatigue) sowie psychosoziale Aspekte.

Die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt: EMBASE, MEDLINE, Cochrane Central

Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Die letzte Recherche erfolgte im November 2008. Darüber hinaus hat vom Zeitpunkt der Primärrecherche bis Februar 2010 eine ergänzende Suche mittels der Auto-Alert-Funktion in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE stattgefunden. Zudem wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische und narrative¹ Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen), öffentlich zugängliche Studienregister und Abstractbände bzw. Internetseiten internationaler Kongresse durchsucht. Fachgesellschaften und Studiengruppen wurden schriftlich zu laufenden oder abgeschlossenen, aber noch unpublizierten Studien angefragt.

Neben RCTs wurden auch folgende Studientypen in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn Studien einer jeweils höheren Evidenzstufe in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich nicht vorlagen: prospektive vergleichende Studien mit einer Zuteilung in die Behandlungsgruppen auf Basis der Spenderverfügbarkeit (sogenannte „genetisch randomisierte“ Studien), prospektive nicht randomisierte Studien mit einer Vergleichsgruppe und retrospektive vergleichende Studien. Auch wurden Registerauswertungen, die 2 Behandlungsoptionen miteinander verglichen, berücksichtigt. Erfolgte die Darstellung innerhalb dieser Studien für verwandte und nicht verwandte Spender nicht getrennt, wurden die Autoren um differenzierte Angaben gebeten. Darüber hinaus wurden nicht vergleichende Studien in die Nutzenbewertung einbezogen, wobei eine Mindestanzahl von 10 Patienten der zu überprüfenden Indikation eingeschlossen sein musste.

Für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie wurde das Verzerrungspotenzial bewertet. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Meta-Analysen wurden aufgrund der Heterogenität zwischen den Studien und innerhalb der Ergebnisdarstellung nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 22 Studien die definierten Einschlusskriterien. Davon konnten 7 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

Einzig zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender lagen 5 Studien vor. Bei keiner dieser Studien handelte es sich um einen RCT. Darüber hinaus wurden 2 Registerauswertungen ohne vergleichende Darstellung in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Da zu den anderen Fragestellungen des Berichts keine Studien identifiziert wurden, konnten diese nicht beantwortet werden.

In den 7 eingeschlossenen Studien wurden 431 Patienten allogenen transplantiert. Davon erhielten 245 Patienten das Transplantat eines nicht verwandten Spenders, weitere 37 bekamen nicht verwandtes Nabelschnurblut. Demgegenüber standen 121 Patienten mit

¹ Da nur wenige systematische Übersichtsarbeiten zur Fragestellung dieses Berichts existieren, wurden auch ausführliche narrative Übersichtsarbeiten berücksichtigt.

Transplantaten verwandter Spender. Weitere 28 Patienten erhielten ein Transplantat von einem haploidentischen Spender. Alle Patienten waren intensiv vorthera­piert und erhielten mit wenigen Ausnahmen ein dosisreduziertes Konditionierungsregime. Die Patientenkollektive und auch die eingesetzten Therapieprotokolle waren zwischen den Studien nur wenig vergleichbar.

Von den 5 Studien mit vergleichenden Darstellungen war lediglich 1 Studie in ihrer Zielstellung direkt auf den für die Teilfragestellung allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender relevanten Vergleich ausgerichtet. Die anderen 4 Studien hatten primär andere Zielstellungen, lieferten aber relevante ungeplante Vergleiche. Das Verzerrungspotenzial dieser 5 Studien wurde als hoch eingestuft. Ebenso wurde das Verzerrungspotenzial der beiden nicht vergleichenden Studien aufgrund ihres Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Angaben zum Gesamtüberleben waren für alle 5 Studien mit vergleichenden Darstellungen verfügbar. Statistisch signifikante Unterschiede waren zwischen den Behandlungsgruppen jedoch nicht zu verzeichnen. Eine einheitliche Tendenz zugunsten eines Spendertyps war nicht zu beobachten.

Auch bezüglich des progressionsfreien Überlebens, das in allen Studien berichtet wurde, gab es keine einheitliche Tendenz zugunsten eines Spendertyps. Nur in 1 Studie war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender.

Die Ergebnisse zur therapieassoziierten bzw. Nichtrezidivmortalität, die in 3 Studien berichtet wurden, ergaben ebenfalls kein einheitliches Bild. In 1 Studie war der Unterschied zwischen den Therapiegruppen nicht statistisch signifikant, in 1 Studie ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das Patientenkollektiv mit nicht verwandten Spendern. In der dritten Studie war eine Tendenz zugunsten der Patienten mit verwandtem Spender zu beobachten.

In 4 der 5 Studien mit vergleichenden Darstellungen waren Angaben zur akuten und chronischen GvHD (Graft-versus-Host-Disease) zu entnehmen. Die Auftretenshäufigkeit einer akuten GvHD (Grad II–IV) variierte zwischen den Patientenkollektiven der eingeschlossenen Studien sehr stark. Auch bei der chronischen GvHD variierte die Auftretenshäufigkeit. Allerdings war die Definition dieser Zielgröße nicht in allen Studien eindeutig, weshalb ein direkter Vergleich zwischen den Studien nicht möglich war. Sowohl für die akute als auch für die chronische GvHD zeigte sich nur in 1 Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Gruppe der Patienten, die ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender erhielten. In den anderen Studien war keine einheitliche Tendenz zugunsten eines Spendertyps zu erkennen.

Lediglich in 1 Studie waren zu Infektionen detaillierte Daten verfügbar. Bakteriell bedingte Infektionen kamen hier am häufigsten vor, gefolgt von viralen und Pilzinfektionen. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht.

In den beiden nicht vergleichenden Studien ergaben sich für die meisten Endpunkte (tendenziell) schlechtere Ergebnisse nach einer Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender als in den Studien mit vergleichender Darstellung.

Zu weiteren schwerwiegenden therapiebedingten Komplikationen, sekundären Neoplasien sowie zur Lebensqualität und zu psychosozialen Aspekten waren keiner der 7 eingeschlossenen Studien verwertbare Daten zu entnehmen.

Zusammengefasst ergaben sich nur vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven mit verwandtem und nicht verwandtem Spender. Die Ergebnisse sind auch vor dem Hintergrund der kleinen Patientenkollektive und des hohen Verzerrungspotenzials der Studien zu betrachten. Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden der Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber der mit verwandtem Spender kann daher aus den vorliegenden Studien nicht abgeleitet werden. Eine Äquivalenz kann allerdings aus den in diesem Bericht dargestellten Ergebnissen ebenfalls nicht abgeleitet werden, da zur Untersuchung von Äquivalenz- oder Nichtunterlegenheitshypothesen spezielle Methoden erforderlich sind.

Fazit

Zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender mit der autologen Transplantation oder mit der zytostatischen Therapie ohne Stammzellsupport bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. So bleibt die Frage nach dem Nutzen und Schaden der allogenen Transplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber diesen Therapiealternativen im Grundsatz unbeantwortet.

Zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem und verwandtem Spender konnten dagegen einige wenige Studien identifiziert werden. Aus diesen Studien ließ sich weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber der Transplantation mit einem verwandten Spender ableiten. Eine Äquivalenz kann allerdings aus den in diesem Bericht dargestellten Ergebnissen ebenfalls nicht abgeleitet werden.

Weiterer Forschungsbedarf ist insbesondere bei der Auswertung von Studien zur allogenen Stammzelltransplantation beim Hodgkin-Lymphom zu sehen. Studien, die nicht nach Spendertypen ausgewertet wurden, lassen erkennen, dass die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung im Vergleich zur alleinigen chemo- und / oder strahlentherapeutischen Behandlung bei Patienten mit rezidiviertem oder therapie-

refraktärem Hodgkin-Lymphom das Gesamtüberleben deutlich verbessert. Diese Studien konnten aufgrund der nicht nach Spendertypen getrennten Auswertung nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Im Hinblick auf die Frage des Stellenwerts des Spendertyps sollten die Behandlungsarme der allogenen Transplantation in solchen Studien in Zukunft getrennt für Patienten mit verwandtem bzw. nicht verwandtem Spender ausgewertet werden. Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung im Vergleich zur autologen Transplantation bei (mehrfach) rezidivierten oder therapierefraktären Patienten wurden nicht identifiziert, sodass unklar ist, ob der beobachtete Überlebensvorteil auch für diesen Vergleich zutrifft.

In allen für diesen Bericht gesichteten Studien handelte es sich um (mehrfach) rezidivierte oder therapierefraktäre Patienten, die intensiv vortheraPIert wurden und in der Mehrzahl auch bereits eine autologe Transplantation erhalten hatten. Unter Einbeziehung der Ergebnisse der zuvor beschriebenen Studien erscheint es daher gerechtfertigt, diesen Patienten aufgrund mangelnder Therapiealternativen eine potenziell kurative Therapie in Form der allogenen Stammzelltransplantation – auch mit nicht verwandtem Spender – anzubieten. Voraussetzung ist allerdings, dass die Patienten hinreichend belastbar sind und eine angemessene Aufklärung der Patienten über die unsichere Datenlage erfolgt.

Schlagwörter: Morbus Hodgkin, Lymphome, Stammzelltransplantation, allogene Stammzelltransplantation, autologe Stammzelltransplantation, Chemotherapie, systematische Übersicht

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iv
Tabellenverzeichnis	xii
Abbildungsverzeichnis	xiv
Abkürzungsverzeichnis	xv
1 Hintergrund	1
1.1 Auftrag	1
1.2 Definition und Epidemiologie des Hodgkin-Lymphoms	1
1.3 Stadieneinteilung und Risikogruppen	2
1.4 Therapeutisches Vorgehen und Heilungschancen	4
1.4.1 Initialtherapie	4
1.4.2 Therapie des rezidivierten oder therapierefraktären Hodgkin-Lymphoms	5
1.5 Allogene Stammzelltransplantation	7
2 Ziele der Untersuchung	10
3 Projektablauf	11
4 Methoden	13
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	13
4.1.1 Population.....	13
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	13
4.1.3 Zielgrößen	13
4.1.4 Studientypen.....	14
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	15
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	16
4.2 Informationsbeschaffung	16
4.2.1 Literaturrecherche	16
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	17
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	18
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	19
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	19
4.3 Informationsbewertung	19

4.3.1	Datenextraktion	19
4.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse aus vergleichenden Studien.....	20
4.3.3	Bewertung der Ergebnisse aus nicht vergleichenden Studien.....	21
4.4	Informationssynthese und -analyse	21
4.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	22
4.4.2	Meta-Analyse	22
4.4.3	Sensitivitätsanalyse	22
4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	22
4.4.5	Weitere projektspezifische Aspekte	22
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan	23
5	Ergebnisse	24
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	24
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	24
5.1.2	Studienregister.....	26
5.1.3	Anfrage an Fachgesellschaften.....	26
5.1.4	Anfrage an Autoren.....	27
5.1.5	Resultierender Studienpool	27
5.1.6	Ausschluss von primär identifizierten Studien aus der Nutzenbewertung.....	29
5.1.6.1	Vergleichende Studien.....	29
5.1.6.2	Studien ohne vergleichende Analysen.....	30
5.2	Ergebnisse aus Studien mit vergleichenden Darstellungen – allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender.....	32
5.2.1	Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.....	32
5.2.1.1	Studiendesign.....	32
5.2.1.2	Studienpopulation	33
5.2.1.3	Wesentliche Therapiekomponenten.....	35
5.2.1.4	Studien- und Publikationsqualität.....	48
5.2.2	Ergebnisse zu Therapiezielen.....	49
5.2.2.1	Gesamtüberleben (OS).....	49
5.2.2.2	Progressionsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt.....	53
5.2.2.3	Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche therapiebedingte Komplikationen	57

5.2.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, andere Parameter der Lebensqualität und psychosoziale Aspekte.....	63
5.3	Ergebnisse aus Studien ohne vergleichende Darstellung	64
5.3.1	Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.....	64
5.3.2	Ergebnisse zu Therapiezielen in Studien ohne vergleichende Darstellung.....	71
5.4	Zusammenfassung.....	74
6	Diskussion	78
6.1	Datenlage und Qualität.....	78
6.2	Die Evidenzlage im Kontext der allgemeinen allogenen Stammzelltransplantation	80
6.2.1	Allogene versus autologe Stammzelltransplantation	80
6.2.2	Allogene Stammzelltransplantation versus zytostatische Therapie ohne Stammzellsupport.....	85
6.3	Empfehlungen aktueller Übersichtsarbeiten.....	87
6.4	Empfehlungen zur Auswertung zukünftiger Studien zur allogenen Stammzelltransplantation bei Hodgkin-Lymphom-Patienten mit nicht verwandtem Spender	89
7	Fazit	90
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	91
9	Literatur.....	96
Anhang A – Suchstrategien		106
Anhang B – Liste der als Vollpublikation überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....		109
Anhang C – Liste der gescreenten systematischen und narrativen Übersichten		123
Anhang D – Dokumentation der Studienanfragen.....		126

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation [9,10] (Tabelle nach [11]).....	3
Tabelle 2: Risikogruppen beim Hodgkin-Lymphom gemäß GHSG [13]	4
Tabelle 3: Liste der primär identifizierten Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom – Studien mit vergleichenden Darstellungen	28
Tabelle 4: Liste der primär identifizierten Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom – Studien ohne vergleichende Darstellungen	29
Tabelle 5: Bewertete Studien – Übersicht.....	38
Tabelle 6: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien.....	40
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation.....	42
Tabelle 8: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien.....	44
Tabelle 9: Gesamtüberleben.....	51
Tabelle 10: Medianes Überleben.....	53
Tabelle 11: Progressionsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt	55
Tabelle 12: Medianes progressionsfreies Überleben	57
Tabelle 13: Transplantationsassoziierte Mortalität und Nichtrezidivmortalität.....	59
Tabelle 14: Akute GvHD	60
Tabelle 15: Chronische GvHD	62
Tabelle 16: Infektionen in der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie.....	63
Tabelle 17: Bewertete Studien – Übersicht.....	66
Tabelle 18: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien.....	67
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation.....	68
Tabelle 20: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien.....	69
Tabelle 21: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben in Studien ohne vergleichende Darstellung	72
Tabelle 22: Transplantationsassoziierte Mortalität und Nichtrezidivmortalität in Studien ohne vergleichende Darstellung	73
Tabelle 23: Akute und chronische GvHD in Studien ohne vergleichende Darstellung.....	73
Tabelle 24: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom – Therapieeffekte.....	75

Tabelle 25: Ergebnisse in Studien mit allgemeiner allogener versus autologer Stammzelltransplantation	83
Tabelle 26: Empfehlungen aktueller Übersichtsarbeiten zum Umgang mit der allogenen Stammzelltransplantation bei Hodgkin-Lymphom	87
Tabelle 27: Anfragen bei Studienvorsitzenden registrierter Studien	126
Tabelle 28: Anfragen bei Fachgesellschaften nach laufenden Analysen sowie abgeschlossenen Studien, die noch nicht im Volltext publiziert wurden.....	126
Tabelle 29: Anfragen bei Autoren von relevanten Studien.....	127
Tabelle 30: Anfragen bei Autoren von laufenden Studien, die von Fachgesellschaften genannt, im Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan angeführt oder in Übersichtsarbeiten identifiziert wurden	134
Tabelle 31: Anfragen bei Autoren von unpublizierten Studien, die auf Kongressen vorgestellt wurden	136

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung.....	25
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABVD	Chemotherapieschema bestehend aus den Zytostatika Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin
Allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
ASBMT	American Society for Blood and Marrow Transplantation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASH	American Society of Hematology
ATG	Antithymozytenglobulin
Auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BEACOPP	Chemotherapieschema bestehend aus den Zytostatika Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CHL	Classical Hodgkin lymphoma (klassisches Hodgkin-Lymphom)
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Chemotherapie
DAG-KBT e. V.	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V.
Def.	Definition
DFS	Disease free survival (krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DLCO	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid)
DLI	Donor lymphocyte infusion (Spender-Lymphozyten-Infusion)
E	Extranodal
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation (Europäische Gesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation)
EBV	Epstein-Barr-Virus
EHA	European Hematology Association
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für

Abkürzung	Bedeutung
	Medizinische Onkologie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor (Granulozytenkolonie stimulierender Faktor)
GHSG	German Hodgkin Study Group (Deutsche Hodgkin Studiengruppe)
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Spender-gegen-Wirt-Krankheit)
GvHL-Effekt	Graft-versus-Hodgkin-Lymphom-Effekt (Spender-gegen-Hodgkin-Lymphom-Effekt)
Gy	Gray
h	Hour (Stunde)
Haplo	Haploidentischer Spender
HL	Hodgkin-Lymphom
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IF	Involved field
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmark
MA	Myeloablative Konditionierung
MCHL	Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma (Mischtyp des klassischen Hodgkin-Lymphoms)
MM	Mismatch (Inkompatibilität)
n. g.	Nicht genannt
n. s.	Nicht signifikant
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NHS	National Health Service (UK)
NIH	National Institute of Health (USA)
NLPHL	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom)
NMA	Nicht myeloablative Konditionierung
NRM	Nichtrezidivmortalität

Abkürzung	Bedeutung
NSHL	Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma (noduläre Sklerose des klassischen Hodgkin-Lymphoms)
OEGHO	Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
Pat.	Patienten
PBST	Periphere Blutstammzellen
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Related donor (verwandter Spender)
Ref.	Referenz
RIC	Reduced intensity conditioning (dosisreduzierte Konditionierung)
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
S	Spleen (Milz)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
SGH-SSH	Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie-Société Suisse d'Hématologie
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Total body irradiation (Ganzkörperbestrahlung)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
TRM	Treatment- / Transplant-related mortality (therapie- / transplantations-assoziierte Mortalität)
TTP	Time to progression (Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung)
UCB	Unrelated cord blood (nicht verwandtes Nabelschnurblut)
UD	Unrelated donor (nicht verwandter Spender)
UKCRN	UK Clinical Research Network
Vb	Vorbehandlung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

1.1 Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 Abs. 2 SGB V hat in seiner Sitzung am 15.03.2005 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur zum Nutzen und den Risiken der Methode Stammzelltransplantation, gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Subgruppen, bei den im Antrag (siehe unten) genannten Indikationen zu beauftragen. Dem Auftrag liegt ein Antrag an den G-BA gemäß § 91 Abs. 7 SGB V zur Beratung der Stammzelltransplantation nach § 137c SGB V vom 29.04.2004 zugrunde. Vom ursprünglichen Auftrag zurückgenommen wurde mit Beschluss des G-BA vom 13.03.2008 und in Abstimmung mit dem IQWiG die Prüfung der Anwendung der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen für den Bereich hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Kindern mit Ausnahme der Indikation Weichteilsarkome. Gegenstand dieses Berichts ist die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom bei erwachsenen Patienten.

1.2 Definition und Epidemiologie des Hodgkin-Lymphoms

Das Hodgkin-Lymphom (HL) – auch als Morbus Hodgkin oder als Lymphogranulomatose bezeichnet – ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. In den meisten Fällen entspricht die neoplastische Zelle des HL einer B-Zelle. Es weist eine einzigartige zelluläre Zusammensetzung mit einer Minderheit spezieller neoplastischer Zellen (sogenannter Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen) und einem inflammatorischen Begleitbild auf. Das klinische Erscheinungsbild und die Reaktion auf die verschiedenen Therapien unterscheiden sich deutlich von denen der sogenannten Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Demzufolge wird das HL von anderen B-Zell-Neoplasien unterschieden und als eine spezielle Kategorie in der Klassifikation der Lymphome angeführt [1,2].

Gemäß der WHO-Klassifikation [2] wird das HL in 2 Subentitäten unterteilt – das noduläre lymphozytenprädominante HL und das klassische HL. Sie unterscheiden sich im Hinblick auf molekulargenetische, immunhistochemische und morphologische Eigenschaften. Das klassische HL wird darüber hinaus einer weiteren Unterteilung unterzogen. Es umfasst die Subtypen des lymphozytenreichen klassischen HL, die noduläre Sklerose, den Mischtyp sowie das lymphozytenarme klassische HL. Ihre Differenzierung innerhalb des klassischen HL ist jedoch nicht von therapeutischer Relevanz [3]. Mit einem Anteil von ca. 95 % ist das klassische HL die dominierende Subentität des HL.

Die Inzidenz dieser malignen Erkrankung liegt in Europa und den USA bei 2 bis 3 Personen pro 100 000 Einwohner pro Jahr [4,5]. Das Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. schätzen für die deutsche Bevölkerung, dass jährlich ca. 2000 Menschen erkranken [6]. Betroffen sind insbesondere Menschen im

dritten Lebensjahrzehnt. Ein weiterer Häufigkeitsgipfel ist jenseits des 50. Lebensjahres zu verzeichnen. Im Geschlechterverhältnis erkranken Männer häufiger als Frauen (1,4:1) [4].

Die Ätiologie des HL ist bis heute ungeklärt. Eine infektiöse Genese erscheint vor dem Hintergrund zytopathologischer Merkmale und klinischer Anzeichen wie Gewichtsabnahme, Nachtschweiß oder Fieber wahrscheinlich [7]. Dem Epstein-Barr-Virus wird vor allem beim klassischen HL Bedeutung beigemessen. Dessen Genom wird in Industrienationen in den Tumorzellen von ca. 50 % der Erkrankten nachgewiesen [1,4]. Dennoch kommen auch andere Faktoren in Betracht. Derzeit werden neben einer infektiösen Genese Fehlsteuerungen des Immunsystems und genetische sowie Umwelteinflüsse diskutiert [4,8].

1.3 Stadieneinteilung und Risikogruppen

Um den Betroffenen eine adäquate Therapie zukommen zu lassen, ist eine umfassende Diagnostik notwendig, auf deren Basis die Ausbreitung der Erkrankung und damit das klinische Stadium ermittelt werden kann. International allgemein anerkannt ist für maligne Lymphome die Stadieneinteilung nach Ann Arbor von 1971 [9], die 1989 einige Modifikationen erfahren hat, die die Bedeutung zusätzlicher prognostischer sowie diagnostischer Kriterien hervorheben [10]. Im Hinblick auf die Lokalisation, Größe und Ausbreitung der Lymphome unterscheidet diese Klassifikation 4 verschiedene Stadien (Tabelle 1).

Als Lymphknotenregion werden mehrere benachbarte Lymphknoten verstanden sowie solche, die dieselben Bereiche drainieren. Des Weiteren umfasst das lymphatische System die Milz, den Thymus, den Waldeyer-Rachenring, den Appendix vermiformis sowie die Peyer-Plaques des Dünndarms. Ein extralymphatischer Befall kann sich beispielsweise in einer Infiltration der Lunge, der Leber oder des Knochenmarks äußern [11]. Die auf Basis der befallenen Regionen bzw. Organe oder Gewebe ermittelten Stadien erhalten den Zusatz B, wenn Allgemeinsymptome in Form von ungeklärtem Gewichtsverlust und/oder ungeklärtem Fieber und/oder Nachtschweiß vorliegen. Leiden die Betroffenen nicht unter einem oder mehreren dieser Symptome, werden die Stadien mit dem Zusatz A versehen.

Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation [9,10] (Tabelle nach [11])

Stadium	Befall
I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder ▪ Befall eines einzigen extralymphatischen Organs oder Gewebes (I_E)
II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder ▪ Lokalisierter Befall extralymphatischer Organe oder Gewebe und Befall von einer oder mehreren Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II_E)
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), der ebenfalls begleitet sein kann von lokalisiertem Befall extralymphatischer Organe oder extralymphatisches Gewebes (III _E) oder Milzbefall (III _S) oder beidem (III _{ES})
IV	Diffuser oder disseminierter Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen oder Geweben, mit oder ohne assoziierte Lymphknotenvergrößerung
Unterteilung der Stadien in A- und B-Kategorien:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ A: ohne Allgemeinsymptome ▪ B: mit Allgemeinsymptomen 	
Definition der Allgemeinsymptome:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ungeklärter Gewichtsverlust von > 10 % des Körpergewichts in den vergangenen 6 Monaten und / oder ▪ Ungeklärtes Fieber > 38 °C und / oder ▪ Nachtschweiß 	
E: extranodal, S: Spleen (Milz)	

Das Standardverfahren für eine histologische Diagnose des HL ist eine Lymphknotenbiopsie. Bei der Ermittlung des Erkrankungsgrades und bei der Stadieneinteilung finden als Untersuchungsverfahren in der Regel die Labordiagnostik, die Sonografie, die Computertomografie, die Knochenmarkpunktion und -biopsie sowie die Skelettszintigrafie Anwendung. Eine pathologisch-anatomische Stadieneinteilung auf Basis einer Laparotomie mit Splenektomie wird nicht mehr standardisiert empfohlen [4,12].

Neben dem diagnostizierten Ausbreitungsmuster des HL und der prognostischen Relevanz der B-Symptome sind des Weiteren 4 Risikofaktoren therapie relevant, da sie insbesondere in den Stadien I und II einen ungünstigen Verlauf prognostizieren [4]. In Kombination mit der Stadieneinteilung werden Patienten anhand dieser Risikofaktoren heutzutage 3 verschiedenen Risikogruppen zugeteilt, in denen unterschiedliche Therapieverfahren Anwendung finden. Risikofaktoren und -gruppen, wie sie die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg) definiert, sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Risikogruppen beim Hodgkin-Lymphom gemäß GHSG [13]

Therapiegruppen	
Günstiges Frühstadium	Stadien I–II ohne Risikofaktoren
Ungünstiges Frühstadium (intermediäres Stadium)	Stadien I–II mit einem oder mehreren Risikofaktoren (Stadium IIB mit c/d, aber ohne a/b)
Fortgeschrittenes Stadium	Stadium IIB mit a/b, Stadium III–IV
Risikofaktoren	
a	Großer mediastinaler Tumor ($\geq 1/3$ des Thoraxdurchmessers)
b	Extranodaler Befall
c	Erhöhte BSG (≥ 50 mm/h ohne oder ≥ 30 mm/h mit B-Symptomen)
d	≥ 3 betroffene Lymphknotenregionen
BSG: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, h: Stunde	

Für das fortgeschrittene Stadium wurden zudem 7 Faktoren ermittelt, deren kumulativer Score eine negative prognostische Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf beigemessen wird. Sie sind im Internationalen Prognoseindex vereinigt und umfassen (1) Alter > 45 Jahre, (2) männliches Geschlecht, (3) Stadium IV, (4) Anämie (Hämoglobinwert $< 10,5$ g/dl), (5) Serumalbumin < 4 g/dl, (6) Leukozytose von $> 15\,000/\text{mm}^3$ und (7) Lymphopenie von $< 600/\text{mm}^3$ oder von $< 8\%$ der Leukozyten [4].

1.4 Therapeutisches Vorgehen und Heilungschancen

In Deutschland führt die GHSG seit 30 Jahren Therapiestudien durch. Im Folgenden wird primär Bezug auf die therapeutischen Empfehlungen dieser Studiengruppe genommen. Sie entsprechen im Wesentlichen den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) [12]. Auch die Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen in nationalen Leitlinien anderer Länder [14] sowie des National Cancer Institute in den USA [15] ähneln denen der GHSG.

1.4.1 Initialtherapie

Erfahrungen der GHSG zufolge werden 45 % der Patienten im Frühstadium diagnostiziert [7]. Für diese Personen sieht die GHSG als Standardtherapie eine Kombination aus Chemo- und Radiotherapie vor, deren Dosierung sich in Abhängigkeit vom Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein eines oder mehrerer Risikofaktoren unterscheidet [3,13]. Im günstigen Frühstadium werden heute 2 Chemotherapiezyklen mit dem ABVD-Schema² und eine Bestrahlung direkt befallener Regionen („involved field“ [IF]) kombiniert. Die Standardtherapie des ungünstigen Frühstadiums sieht 4 Chemotherapiezyklen mit dem

² Chemotherapieschema bestehend aus den Zytostatika Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin.

ABVD-Schema und eine anschließende IF-Bestrahlung vor. Patienten, die jünger als 60 Jahre alt sind und bei denen das HL im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, werden mit 8 Chemotherapiezyklen des eskalierten BEACOPP-Schemas³ behandelt – auf europäischer Ebene alternativ mit 8 Chemotherapiezyklen des ABVD-Schemas [12]. Bei älteren Patienten empfiehlt die GHSG unter Voraussetzung eines adäquaten Allgemeinzustandes eine ABVD-Chemotherapie [3,12,13]. Eine ergänzende Radiotherapie für initiale Bulk- oder Resttumoren wird von der GHSG nicht generell empfohlen. Aktuelle Empfehlungen der ESMO folgend sollten Resttumoren, die größer als 1,5 cm sind, eine zusätzliche Radiotherapie erhalten [12].

Für die gering verbreitete Subentität des nodulären lymphozytenprädominanten HL existiert keine gesonderte Therapiestrategie. Die Mehrzahl (ca. 70 % bis 80 %) der an dieser Form erkrankten Personen wird im lokalisierten Stadium IA diagnostiziert und weist nur einen oder wenige maligne Lymphknoten – zumeist in der Halsregion – auf [7]. Als Behandlungsmethode reicht der GHSG zufolge aufgrund der sehr guten Prognose eine alleinige Radiotherapie aus. Bei Patienten mit einer stärkeren Ausbreitung kommen die gleichen therapeutischen Verfahren zum Einsatz wie beim klassischen HL [3,12,13].

Die Überlebenschancen, die mit den zuvor genannten Therapiekonzepten in Verbindung stehen, sind sehr gut. Mehr als 80 % aller HL-Patienten – auch diejenigen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium – können heute geheilt werden [1,3,13]. Unbehandelt würde das HL hingegen innerhalb weniger Jahre zum Tod führen [16].

1.4.2 Therapie des rezidierten oder therapierefraktären Hodgkin-Lymphoms

Erstes Rezidiv

Für diejenigen Patienten, die mit den vorgestellten Verfahren nicht geheilt werden können und keine komplette Remission erreichen, sind die Prognosen ungünstiger. Gleiches gilt für die Personen, die nach initialer Therapie ein Rezidiv erleiden – je nach Stadium variiert der prozentuale Anteil der Betroffenen von ca. 5 % im Frühstadium bis zu ca. 35 % im fortgeschrittenen Stadium [17]. Die Prognosen richten sich dabei vor allem nach der Dauer der ursprünglich erreichten Remission, wobei die Prognose mit längerem Remissionszeitraum günstiger wird. Generell wird unterschieden zwischen Patienten, deren HL primär progredient ist, Patienten, die ein Frührezidiv erleiden (< 12 Monate), und Patienten, die ein Spätrezidiv entwickeln (> 12 Monate). Als weitere prognostische Faktoren gelten das Alter, das Stadium im Rezidiv und das Vorliegen von B-Symptomen [4].

Als therapeutisches Vorgehen beim *rezidierten HL* nach initialer Therapie empfiehlt die GHSG in der Regel eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation [3,13]. Dies gilt insbesondere für Frührezidive, denen eine Erkrankung im

³ Chemotherapieschema bestehend aus den Zytostatika Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison.

intermediären oder fortgeschrittenen Stadium vorausgeht. Bei Rezidiven, die einer im frühen Stadium diagnostizierten Ersterkrankung folgen, und bei Spätrezidiven kommen vereinzelt auch alternative Behandlungsmethoden wie eine weitere konventionelle Chemotherapie in Betracht. Diese Empfehlung steht in Übereinstimmung mit der Indikationsliste der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), in der das rezidierte HL eine Standardindikation für die autologe Stammzelltransplantation ist [18]. Bei denjenigen Patienten, bei denen eine Stammzellmobilisierung nicht möglich ist, betrachtet die DAG-KBT das rezidierte HL als Standardindikation für eine allogene Stammzelltransplantation. Dies gilt für eine allogene Stammzelltransplantation mit Transplantaten sowohl von Spendern, deren humane Leukozytenantigene (HLA) identisch sind (in 10 von 10 Merkmalen), als auch von Spendern, deren HLA nicht identisch mit denen des Empfängers sind (in ≤ 9 von 10 Merkmalen) (siehe Abschnitt 1.5). Eine Unterscheidung zwischen verwandten und nicht verwandten Spendern trifft sie nicht [18]. In Analogie zu den geschilderten Vorgehensweisen der GHSG und der DAG-KBT empfiehlt auch die Europäische Gesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT) regelhaft die autologe Stammzelltransplantation als Standardtherapie für Patienten, die ein Rezidiv erleiden [19]. Zudem betrachtet die EBMT die Transplantation allogener Stammzellen beim rezidierten HL als klinische Option, die nach sorgfältiger Beurteilung von Nutzen und Risiken als Therapieverfahren angewendet werden kann. Die Empfehlung bezieht sich auf die Transplantation sowohl mit Stammzellen von Geschwisterspendern als auch mit Stammzellen von nicht verwandten Spendern, deren HLA identisch (in ≥ 9 von 10 Merkmalen) oder nicht identisch (in 6 bis 8 von 10 Merkmalen) mit denen des Empfängers sind.

Weniger einheitlich sind die Empfehlungen für Patienten mit *therapierefraktärem HL*. Die EBMT betrachtet die autologe Stammzelltransplantation im terapierefraktären Stadium lediglich als klinische Option. Für das Kollektiv von Patienten mit terapierefraktärem HL muss der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation der EBMT zufolge sorgfältig abgewogen werden [19]. Eine allogene Stammzelltransplantation mit Stammzellen von Geschwister- und HLA-identischen (in ≥ 9 von 10 Merkmalen) nicht verwandten Spendern betrachtet die EBMT für diese Patienten als Entwicklungsansatz, das heißt ihr therapeutischer Nutzen sei aufgrund zu geringer Erfahrungswerte bei dieser Indikation noch zu evaluieren. Ein Standardverfahren im Rahmen der Transplantation wird von der EBMT nicht angeführt. Die DAG-KBT sieht das HL im chemotherapierefraktären Stadium hingegen als Standardindikation für eine autologe Stammzelltransplantation an. Für die allogene Stammzelltransplantation wird jedoch eine Indikationsstellung in qualifizierten Zentren gefordert (JACIE⁴-akkreditiert) [18]. Auch die GHSG schlägt beim terapierefraktären HL die Durchführung einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation vor [13].

⁴ Joint Accreditation Committee-The International Society for Cellular Therapy & European Group for Blood and Marrow Transplantation.

Die Heilungsraten, die mit einer autologen Stammzelltransplantation beim – nach vorangegangener Primärtherapie – rezidivierten oder therapierefraktären HL erreicht werden können, liegen bei ca. 50 % [3,20,21]. Die Chancen für eine Heilung steigen mit der Dauer der vorangegangenen Remission. Des Weiteren gelten auch hier alle weiteren oben angeführten prognostischen Faktoren.

Mehrfaches Rezidiv

Die therapeutischen Optionen für Patienten, die nach einer (oder mehreren) autologen Stammzelltransplantation erneut ein Rezidiv erleiden, sind beschränkt. In Abhängigkeit vom Alter und Gesundheitszustand der Patienten zieht die GHSG beim *mehrfachen Rezidiv des HL* die Anwendung einer allogenen Stammzelltransplantation in Betracht [13]. Allerdings bezeichnet sie die allogene Stammzelltransplantation als experimentelles Verfahren. Ist ihr Einsatz nicht möglich, schlägt die GHSG die Anwendung von Chemotherapieprotokollen vor, deren Intention nicht kurativen, sondern palliativen Charakter besitzt. Die EBMT stuft beim mehrfachen Rezidiv des HL die allogene Stammzelltransplantation als klinische Option ein – unabhängig vom Verwandtschaftsverhältnis und der HLA-Kompatibilität. Als Standardtherapie empfiehlt sie grundsätzlich die autologe Stammzelltransplantation [19]. Die DAG-KBT erachtet das nach autologer Stammzelltransplantation rezidivierte HL als Standardindikation für eine allogene Stammzelltransplantation. Die Empfehlungen der DAG-KBT gelten sowohl für eine allogene Stammzelltransplantation mit HLA-identischen (in 10 von 10 Merkmalen) als auch HLA-inkompatiblen (in ≤ 9 von 10 Merkmalen) Spendern. Eine Unterscheidung zwischen verwandten und nicht verwandten Spendern trifft sie nicht [18].

Über die Heilungsraten bzw. über den Krankheitsverlauf des mehrfach rezidivierten HL können derzeit keine konkreten Aussagen getroffen werden. Wenige Daten liegen aus Studien vor, in denen nach einer oder mehreren fehlgeschlagenen autologen Stammzelltransplantationen mehrheitlich Salvage-Therapien zum Einsatz kamen (zum Beispiel verschiedene Chemotherapieprogramme). Das mediane Überleben variiert in diesen Studienpopulationen je nach Zeitraum der Publikation und des Krankheitsstatus der Patienten. Studien, die Mitte der 90er-Jahre publiziert wurden, ergaben ein medianes Überleben vom Zeitpunkt des Rückfalls nach einer autologen Stammzelltransplantation von ca. 11 Monaten [22,23]. Aktuellere Publikationen aus den Jahren 2003 bis 2009 berichten ein medianes Überleben rezidivierter Patienten nach autologer Stammzelltransplantation von 23 bis 31 Monaten [24-27].

1.5 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation ist beim HL weder in der Primär- noch in der Rezidivtherapie ein Standardtherapieverfahren. Beim rezidivierten, aber auch beim therapierefraktären HL stellt diese derzeit jedoch einen Entwicklungsansatz dar.

Im Gegensatz zu einer autologen Stammzelltransplantation, bei der dem Patienten eigene Stammzellen entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt wieder infundiert werden, erhält der Patient bei einer allogenen Transplantation Stammzellen einer anderen, gesunden Person. Das Stammzelltransplantat wird entweder aus dem Knochenmark oder aus dem peripheren Blut gewonnen, wobei letzterer Vorgehensweise eine Mobilisierung der Stammzellen aus dem Knochenmark anhand hämatopoetischer Wachstumsfaktoren vorgeschaltet ist. Eine dritte Alternative stellt Nabelschnurblut dar [28]. Der eigentlichen Transplantation der Spenderstammzellen geht eine Konditionierungsphase voran. In dieser wird der Patient mit einer Chemotherapie und / oder einer Ganzkörperbestrahlung behandelt. Unterschieden werden heutzutage die klassische myeloablative und die dosisreduzierte Konditionierung [28,29]. Erstere hat zum Ziel, sowohl die malignen Zellen zu dezimieren als auch eine Immunsuppression zu induzieren, um das Anwachsen des gesunden Spendertransplantats – das sogenannte Engraftment – zu gewährleisten. Allerdings kann sie mit einer beträchtlichen transplantationsassoziierten Mortalität verbunden sein. Mit einer dosisreduzierten Konditionierung wird die Intention verfolgt, eine Balance zwischen der transplantationsassoziierten Mortalität und dem Risiko eines erneuten Rezidivs zu erreichen. Ihr primäres Ziel ist eine Immunsuppression [19,30].

Im Zusammenhang mit einer Immunsuppression wird die Existenz eines Graft-versus-Tumor-Effekts (Spender-gegen-Tumor-Effekts) diskutiert – beim HL im Speziellen eines Graft-versus-Hodgkin-Lymphom-Effekts (GvHL = Spender-gegen-Hodgkin-Lymphom-Effekt). Dem GvHL-Effekt steht die Graft-versus-Host-Disease (GvHD = Spender-gegen-Wirt-Krankheit) gegenüber. Sie stellt eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation dar, die eine hohe Morbidität wie Mortalität mit sich führt [28,31,32]. Maßgeblicher Faktor für die Ausprägung und Beschaffenheit der GvHD ist die HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Je höher die HLA-Inkompatibilität ist, desto größer ist das Risiko für den Patienten, eine GvHD zu entwickeln [19]. Wie bereits im Abschnitt zum therapeutischen Vorgehen beim HL erwähnt, werden Spender in erster Linie nach ihrer HLA-Kompatibilität unterschieden. Zudem wird häufig das Verwandtschaftsverhältnis berücksichtigt. HLA-identische Geschwister gelten als die favorisierten Stammzellspender. Allerdings sind diese nur in 30 % der Fälle vorhanden [28]. Darüber hinaus sind HLA-identische oder partiell HLA-identische Spender im familiären Umfeld nicht häufig zu finden. Bei denjenigen Betroffenen, für die innerhalb der Familie kein geeigneter Spender gefunden werden kann, wird auf nicht verwandte Spender zurückgegriffen. Auch bei diesen wird zwischen Spendern unterschieden, die HLA-kompatibel sind, und solchen, bei denen sich eines oder mehrere Antigene unterscheiden [28,33]. Eine weitere Alternative bilden haploidentische Familienspender, bei denen nur ein HLA-Haplotyp überein stimmt, das heißt dass nur die Hälfte der HLA-Merkmale identisch ist [28].

Im Zeitraum von 1998 bis 2008 wurden in Deutschland insgesamt 167 Patienten mit HL allogene transplantiert, dabei wurde bei 52 % der Patienten ein Transplantat eines nicht verwandten Spenders genutzt [34]. Im Jahr 2008 wurde nach Angaben des Deutschen

Registers für Stammzelltransplantation bei 34 Patienten mit HL eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt, wobei nicht nach dem Spendertyp differenziert wurde [34]. Auf europäischer Ebene sind im Jahr 2007 insgesamt 278 HL-Patienten allogenen transplantiert worden [35]. 48 % der Betroffenen erhielten ein Transplantat eines nicht verwandten Spenders.

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung verschiedener Formen der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei erwachsenen Patienten mit HL im Vergleich

- zur zytostatischen Therapie ohne Stammzellsupport sowie
- zur autologen Stammzelltransplantation

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele (siehe Abschnitt 4.1.3).

Darüber hinaus zielt die Untersuchung darauf ab, verschiedene Formen der allogenen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit HL hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele (siehe Abschnitt 4.1.3) untereinander zu vergleichen:

- allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender
- allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender mit vorausgehender myeloablativer versus dosisreduzierter Konditionierung

3 Projektablauf

Der G-BA hat gemäß § 91 Abs. 2 SGB V in seiner Sitzung am 15.03.2005 beschlossen, das IQWiG mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur zum Nutzen und den Risiken der Methode Stammzelltransplantation, gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Subgruppen, bei den im Antrag (siehe unten) genannten Indikationen zu beauftragen. Dem Auftrag liegt ein Antrag an den G-BA gemäß § 91 Abs. 7 SGB V zur Beratung der Stammzelltransplantation nach § 137c SGB V vom 29.04.2004 zugrunde. Entsprechend der Indikationsliste des Antrags soll die Indikation HL gemäß Beschluss vom 20.12.2005 als vierte Priorität bearbeitet werden. Die Auftragskonkretisierung für die Indikation HL wurde am 08.11.2005 abgeschlossen. Vom ursprünglichen Auftrag zurückgenommen wurde mit Beschluss des G-BA vom 13.03.2008 und in Abstimmung mit dem IQWiG die Prüfung der Anwendung der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen für den Bereich hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Kindern mit Ausnahme der Indikation Weichteilsarkome.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Um in die Definition der patientenrelevanten Endpunkte für die Nutzenbewertung auch die Sicht von Patienten mit einzubeziehen, wurden Patientenvertreter konsultiert. Das Treffen fand am 24.06.2008 mit Vertretern der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe statt.

Der Berichtsplan in der vorläufigen Version 0.1 vom 30.10.2008 wurde am 11.11.2008 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 09.12.2008 Stellungnahmen eingereicht werden. Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden nicht erforderlich. Die Stellungnahmen sowie deren Dokumentation und Würdigung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 12.02.2009) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Die Zielpopulation der Untersuchung bildeten erwachsene Patienten mit HL. Eingeschlossen wurden nur Studien, in denen der Anteil an erwachsenen HL-Patienten mindestens 80 % beträgt oder in denen Subgruppenanalysen für diese Patientengruppe durchgeführt wurden. Weitere Einschränkungen hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten wurden nicht vorgenommen.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention war die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender. In der Regel kommt die allogene Stammzelltransplantation erst dann zum Einsatz, wenn andere Therapieoptionen wie eine zytostatische Therapie ohne Stammzellsupport und/oder eine autologe Stammzelltransplantation erfolglos waren beziehungsweise Letztere nicht möglich war (siehe Abschnitt 1.4). Dennoch sind die genannten Therapieoptionen als Vergleichsinterventionen denkbar. Ebenso kam ein Vergleich verschiedener Formen der allogenen Stammzelltransplantation in Betracht.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichten:

- Überlebenszeit (Gesamtüberleben),
- krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt,
- relevante therapiebedingte Komplikationen wie
 - transplantationsassoziierte Mortalität,
 - schwerwiegende (zum Beispiel zu einer bleibenden Behinderung führende), lebensbedrohliche oder tödliche akute oder chronische GvHD,
 - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen,
 - gegebenenfalls weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen,
 - Auftreten von Sekundärneoplasien und

- gesundheitsbezogene Lebensqualität und / oder andere Parameter der Lebensqualität (zum Beispiel Fatigue) sowie psychosoziale Aspekte (zum Beispiel familiäre Beziehungen, Familienplanung, Berufstätigkeit), sofern diese durch valide Instrumente erfasst wurden.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Eine Evaluation ausschließlich im Rahmen von RCTs schien für die unter 4.1.2 genannte zu prüfende Intervention in diesem Bericht jedoch nicht möglich und praktisch durchführbar zu sein. Eine Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim HL ist nur in extrem seltenen Fällen gegeben: Lediglich 34 Personen wurden in Deutschland im Jahr 2008 allogene transplantiert (siehe Abschnitt 1.5). Zurückzuführen ist der extrem seltene Einsatz darauf, dass die Inzidenzraten der Erkrankung generell niedrig sind (siehe Abschnitt 1.2) und das HL darüber hinaus sehr gute Heilungschancen unter der von der GHSG empfohlenen Primärtherapie hat (siehe Abschnitt 1.4.1). Bei angezeigter Notwendigkeit des Einsatzes einer allogenen Stammzelltransplantation werden zudem verwandte Spender gegenüber nicht verwandten Spendern favorisiert (siehe Abschnitt 1.5). Diese Indikationsspezifika könnten erklären, weshalb bei einer orientierenden Vorabrecherche zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender beim HL keine RCTs identifiziert werden konnten. Aufgrund dessen wurden neben RCTs auch folgende Studientypen als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einbezogen:

- prospektive vergleichende Studien mit einer Zuteilung in die Behandlungsgruppen auf Basis der Spenderverfügbarkeit (sogenannte „genetisch randomisierte“ Studien),
- prospektive nicht randomisierte Studien mit einer Vergleichsgruppe,
- retrospektive vergleichende Studien.

Lagen Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich nicht vor, wurden Studien einer niedrigeren Evidenzstufe innerhalb der oben genannten Studientypen in die Bewertung einbezogen. Dies galt, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde und zwischen den Kollektiven vergleichbare Bedingungen vorlagen. Weiterhin mussten Daten zu wesentlichen Basischarakteristika beider Gruppen verfügbar sein, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und den Einfluss wichtiger Störgrößen und Verzerrungen abschätzen zu können. Auch Publikationen von Registerauswertungen, die 2 Behandlungsoptionen miteinander verglichen, wurden berücksichtigt, wenn sie die oben genannten Kriterien erfüllten.

Über die erwähnte Vorabrecherche konnten nur vereinzelt Studien identifiziert werden, die eine Differenzierung zwischen verwandten und nicht verwandten Spendern vornahmen. Daher wurden innerhalb des oben genannten Evidenzniveaus für einen Überblick zunächst alle Studien zur allogenen Stammzelltransplantation – unabhängig vom Spendertyp – erfasst. Erfolgte die Darstellung innerhalb dieser Studien für verwandte und nicht verwandte Spender nicht getrennt, wurden die Autoren um differenzierte Angaben über die mit Fremdspenderstammzellen transplantierten Patienten gebeten. Ging aus der Publikation hervor, dass weniger als 10 Patienten Stammzellen eines nicht verwandten Spenders erhalten hatten, wurde von einer Anfrage gemäß Berichtsplan allerdings abgesehen.

Lagen die im obigen Abschnitt beschriebenen Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich nicht vor, wurden bei dieser extrem seltenen Indikation darüber hinaus prospektive und retrospektive nicht vergleichende klinische Studien (zum Beispiel Fallserien, nicht vergleichende Registerauswertungen) berücksichtigt, die weitere Informationen über die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern boten. Voraussetzung für einen Einschluss nicht vergleichender Studien in die Nutzenbewertung war eine Mindestanzahl von jeweils 10 Patienten, die eine Transplantation von Stammzellen nicht verwandter Spender erhalten hatten. Hintergrund dieser Einschränkung war, dass aus nicht vergleichenden Studien einzig ein dramatischer Effekt abgeleitet werden kann. Zudem ist bei Existenz eines dramatischen Effekts zu erwarten, dass dieser in jeder Studie mit einer ausreichend großen Anzahl eingeschlossener Patienten erkennbar ist. Die orientierende Vorabrecherche ergab, dass durchaus nicht vergleichende Studien publiziert sind, in denen der Anteil nicht verwandter Spender mehr als 10 Personen beträgt. Es war aufgrund dessen für die Nutzenbewertung durch den Einschluss von Studien mit geringer Patientenzahl kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten.

Bei der Festlegung einer Mindestanzahl von Patienten handelte es sich somit um eine a priori vorgenommene Einschränkung anhand eines objektivierbaren Merkmals. Diese setzte den Projektaufwand in ein sinnvolles Verhältnis zum erwarteten Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei HL.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika erfolgte nicht.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit HL wie unter 4.1.1 definiert
E2	Prüfinterventionen wie in Abschnitt 4.1.2 formuliert
E3	Vergleichsinterventionen wie in Abschnitt 4.1.2 formuliert
E4	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientypen wie in Abschnitt 4.1.4 definiert

Ausschlusskriterien	
A1	Studien mit einem Anteil an erwachsenen HL-Patienten $\leq 80\%$, bei denen keine Subgruppenanalysen für dieses Patientenkollektiv durchgeführt wurden
A2	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar ^a

a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über eine Studie, der den Kriterien des CONSORT- [36,37], TREND- [38] oder STROBE-Statements [39] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die wesentliche Informationen zur Bewertung einer allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei erwachsenen Patienten mit HL liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliografische Datenbanken (EMBASE, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials [Clinical Trials])

- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische und narrative⁵ Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) – die gescreenten Übersichtsarbeiten sind in Anhang C gelistet

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte im November 2008 in den oben genannten Datenbanken.

Darüber hinaus hat vom Zeitpunkt der Recherche bis Februar 2010 eine ergänzende Suche mittels der Auto-Alert-Funktion in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE stattgefunden.

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische und narrative Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur (siehe Anhang A). Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) sowie in online zugänglichen HTA-Datenbanken vorgenommen.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

- Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern:
 - US NIH ClinicalTrials.gov
 - UKCRN
 - metaRegister of Controlled Trials (mRCT)
 - Studienregister der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
 - Studienregister des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)
 - Studienregister der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
- Suche in Abstractbänden bzw. auf den Internetseiten internationaler Kongresse:
 - Jahrestreffen der American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) für die Jahre 2005 bis 2009

⁵ Da nur wenige systematische Übersichtsarbeiten zur Fragestellung dieses Berichts existieren, wurden auch ausführliche narrative Übersichtsarbeiten berücksichtigt.

- Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) für die Jahre 2005 bis 2009
 - Jahrestreffen der American Society of Hematology (ASH) für die Jahre 2005 bis 2009
 - Jahrestagungen der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (DGHO, OEGHO, SGH-SSH) für die Jahre 2005 bis 2009
 - Jahrestreffen der EBMT für die Jahre 2005 bis 2009
 - Jahrestreffen der European Hematology Association (EHA) für die Jahre 2005 bis 2009
 - International Symposium on Hodgkin Lymphoma im Jahr 2007
- Schriftliche Anfrage bei Fachgesellschaften und Studiengruppen:
- Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR)
 - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO)
 - The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
 - Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg)

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstractscreening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, anhand ihres Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihrer Vollpublikation auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur 1 Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach einer Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihrer Vollpublikation auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Vollpublikationen

Die Überprüfung auf Relevanz anhand der Vollpublikation erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Relevante Arbeiten wurden, wie oben beschrieben, anhand ihrer Vollpublikation auf ihre Relevanz überprüft.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Um zusätzliche Informationen zu erhalten bzw. unklare Darstellungen in relevanten Studien zu klären, wurden die Autoren der primär identifizierten Studien angeschrieben.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich unter anderem auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus dieser Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hing stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse sowie der Zweckmäßigkeit der Messinstrumente, überprüft.

4.3.1 Datenextraktion

In einem ersten Schritt extrahierte ein Reviewer systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen und bewertete anschließend das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sowie die Validität der Messinstrumente. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion und die Bewertung. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst.

4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse aus vergleichenden Studien

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene vergleichende Studie bewertet. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Zeitliche Parallelität der Gruppen
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde mit „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt sind. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial ist eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Auf eine Bewertung des Kriteriums „Verblindung des Patienten sowie des Behandlers“ wurde aus den in Abschnitt 4.4.5 dargestellten Gründen verzichtet.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt in „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

Einige eingeschlossene vergleichende Studien verfolgten für diesen Bericht irrelevante Zielstellungen, lieferten darüber hinaus aber Informationen hinsichtlich berichtsrelevanter Fragestellungen. Sie wurden folglich nicht unter dem Aspekt des ursprünglichen, von den Autoren geplanten Vergleichs betrachtet, sondern hinsichtlich des für diesen Bericht relevanten, ungeplanten Vergleichs ausgewertet.

4.3.3 Bewertung der Ergebnisse aus nicht vergleichenden Studien

Eine differenzierte Bewertung der Ergebnisse aus nicht vergleichenden Studien wurde nicht vorgenommen, da das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus nicht vergleichenden Studien grundsätzlich als hoch einzustufen ist. Dieser Verzicht auf eine eingehende Qualitätsbewertung von nicht vergleichenden Studien wird teilweise durch die Ergebnisse einer systematischen Untersuchung von HTAs gestützt [40]. In dieser Untersuchung wurde wenig Evidenz gefunden, die die Anwendung von Qualitätskriterien als Hilfsmittel für die Evaluierung der Qualität von nicht vergleichenden Studien unterstützt.

Ein Nutzenbeleg kann auf Basis von nicht vergleichenden Studien generell nur bei Vorliegen eines dramatischen Effekts abgeleitet werden. Wesentliche Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt ist die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patienten in der Fallserie.

Dennoch kann innerhalb der Publikationen eine adäquate Beschreibung derjenigen Studienaspekte erwartet werden, die sich nicht im Speziellen auf einen Gruppenvergleich beziehen. Eine nicht ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann zum Beispiel auch in nicht vergleichenden Studien eingehalten werden. Darüber hinaus sollten adäquate Maßnahmen zur Vermeidung eines Selektionsbias berücksichtigt worden sein (zum Beispiel konsekutiver Einschluss in einem klar definierten Zeitraum). Weitere Aspekte, die im CONSORT- [36,37] oder STROBE-Statement [39] zur Verbesserung der Publikationsqualität adressiert werden und sich nicht explizit auf einen Gruppenvergleich beziehen, können ebenfalls erwartet werden. Hierzu zählen beispielsweise eine adäquate Darstellung des Therapieverfahrens, die Beschreibung der statistischen Methoden, die Darstellung des Patientenflusses, ein angemessener Umgang mit fehlenden Daten sowie die detaillierte Beschreibung wesentlicher Baselinecharakteristika. Für die in diesem Bericht zu bearbeitende Indikation sind darüber hinaus insbesondere Angaben zu Vortherapien und zum Krankheitsstatus der Patienten notwendig. Sofern berichtet, fand eine Beschreibung dieser Studieneigenschaften statt.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Die Studien wurden den einzelnen Fragestellungen zugeordnet (siehe Kapitel 2). Die Aspekte des Studiendesigns und der Studienqualität und die Ergebnisse wurden für die jeweiligen Fragestellungen zusammengefasst dargestellt.

4.4.2 Meta-Analyse

Meta-Analysen wurden wegen der großen Heterogenität zwischen den Studien und der heterogenen Darstellung der Ergebnisse in den Studien nicht durchgeführt.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Die geplanten Sensitivitätsanalysen wurden auf Basis der verfügbaren Daten als nicht durchführbar erachtet.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Auch Untersuchungen hinsichtlich Subgruppenmerkmale und anderer Effektmodifikatoren waren auf Basis der verfügbaren Daten nicht durchführbar.

4.4.5 Weitere projektspezifische Aspekte

Verblindung der Patienten, der behandelnden Ärzte und der Befunderheber

Da ein vollständig verblindetes Studiendesign bei dem in diesem Vorbericht bewerteten Therapieverfahren nicht realisierbar erscheint, war in diesem Bericht nur eine verblindete Erhebung der Zielgrößen als ein Aspekt der Studienbewertung geplant. Insbesondere betrifft dies die Zielgröße krankheitsfreies Überleben oder einen vergleichbaren Endpunkt. Im Rahmen der Vorabrecherche wurde jedoch deutlich, dass auch eine Verblindung der Endpunkterheber bei diesem Therapieverfahren nicht üblich ist. Eine Meta-Analyse von Wood et al. [41] zeigt, dass auch in Studien mit adäquater Zuteilungsverdeckung bei der Erfassung subjektiv erfasster Endpunkte, das heißt von Endpunkten mit Ausnahme der Mortalität, die beispielsweise vom behandelnden Arzt erhoben werden, eine Tendenz zu positiveren Ergebnissen besteht. Das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Auf eine Einbeziehung der nicht verblindeten Endpunkterhebung wurde daher bei der Bewertung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials verzichtet. Nichtsdestotrotz ist eine Verzerrung durch diesen Faktor nicht auszuschließen.

Vergleichbarkeit der Gruppen

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Beurteilung des Behandlungsergebnisses ist die Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn bezüglich wesentlicher prognostischer

Merkmale. Dies betrifft insbesondere das Alter, das Stadium der Erkrankung, den Remissionsstatus und die bis dahin erhaltene Therapie. Darüber hinaus ist zu überprüfen, ob alle Patienten eine, bis auf die zu untersuchenden Interventionen, vergleichbare Begleittherapie und / oder Nachbehandlung erhielten und alle Phasen der Therapie ausreichend beschrieben wurden.

Kombinierte Endpunkte

Der Endpunkt krankheitsfreies Überleben oder verwandte Endpunkte wie progressionsfreies, rezidivfreies oder ereignisfreies Überleben sind in der Literatur nicht einheitlich definiert. Die meisten Definitionen beinhalten das Auftreten eines Rezidivs. Insbesondere beim krankheitsfreien oder ereignisfreien Überleben ist in der Regel auch der Tod aus jedem Grunde als Endpunkt einbezogen. Eine neuere systematische Literaturrecherche zu adjuvanten Studien beim Kolonkarzinom ergab beispielsweise, dass auch die Zeiträume, die durch diese Endpunkte erfasst werden, nicht einheitlich sind [42]. Eine Beurteilung einer der genannten Endpunkte ist daher nur möglich, wenn diese Endpunkte bezüglich ihrer einzelnen Komponenten und der Zeiträume, die damit erfasst werden, eindeutig definiert sind.

Behandlungsprotokolle mit dosisreduzierter und nicht myeloablativer Konditionierung

Behandlungsprotokolle mit sogenannter dosisreduzierter Konditionierung können ebenso myeloablativen Charakter besitzen wie herkömmliche Behandlungsprotokolle, die eine Myeloablation zum Ziel haben [30,43]. Aufgrund dessen werden die Behandlungsprotokolle, in denen die Dosierung der Zytostatika und der Ganzkörperbestrahlung niedriger ist als in den herkömmlichen Regimen, in diesem Bericht einheitlich als dosisreduziert bezeichnet. Der in der Literatur ebenso gebräuchliche Begriff der nicht myeloablativen Konditionierung findet keine Verwendung.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich keine Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik.

Es sei an dieser Stelle aber auf eine Veränderung der Terminologie bezüglich der eingeschlossenen Studientypen hingewiesen. Während im Berichtsplan von „kontrollierten“ und „unkontrollierten“ Studien gesprochen wurde, finden im Vorbericht die Begriffe „vergleichende Studien“ und „nicht vergleichende Studien“ Verwendung. Dies ist auf die Problematik zurückzuführen, dass in die Nutzenbewertung dieses Berichts Studien einbezogen wurden, die von Vergleichen berichten, welche im Vorfeld der Studie nicht geplant waren (siehe ausführlich Abschnitt 4.3.2). Um die Verwendung mehrerer Begriffe zu vermeiden, wurden in diesem Bericht vereinfachend ausschließlich die Begriffe „vergleichend“ beziehungsweise „nicht vergleichend“ genutzt.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

Die bibliografische Literaturrecherche ergab nach Dublettenbereinigung insgesamt 3459 Treffer. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang A dargestellt. Des Weiteren wurden 61 Publikationen berücksichtigt, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens des G-BA zu Behandlungen mit Stammzelltransplantation zitiert wurden und die Indikationen der Lymphome beinhalteten. 23 dieser Publikationen waren bereits in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert worden, sodass im Titel- und Abstractscreening 3497 Treffer hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet wurden. 3330 dieser Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden bei der Suche nach weiteren publizierten Studien und mittels des durchgeführten Auto Alert zusätzlich 14 Publikationen identifiziert (siehe Abbildung 1 „Handsuche“). Zusammengefasst resultierten daraus 181 potenziell relevante Publikationen, die als Vollpublikation gesichtet wurden. Davon wurden 112 als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der als Vollpublikation geprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen finden sich mit Angabe des jeweils wichtigsten Ausschlussgrunds in Anhang B. Bei weiteren 38 Publikationen handelte es sich um systematische bzw. narrative Übersichtsarbeiten, welche gescreent wurden und in Anhang C dokumentiert sind. 22 Studien der Literaturrecherche erfüllten die für diesen Vorbericht definierten Einschlusskriterien. Eine Liste dieser eingeschlossenen Studien und der dazugehörigen Publikationen ist in Kapitel 8 dargestellt.

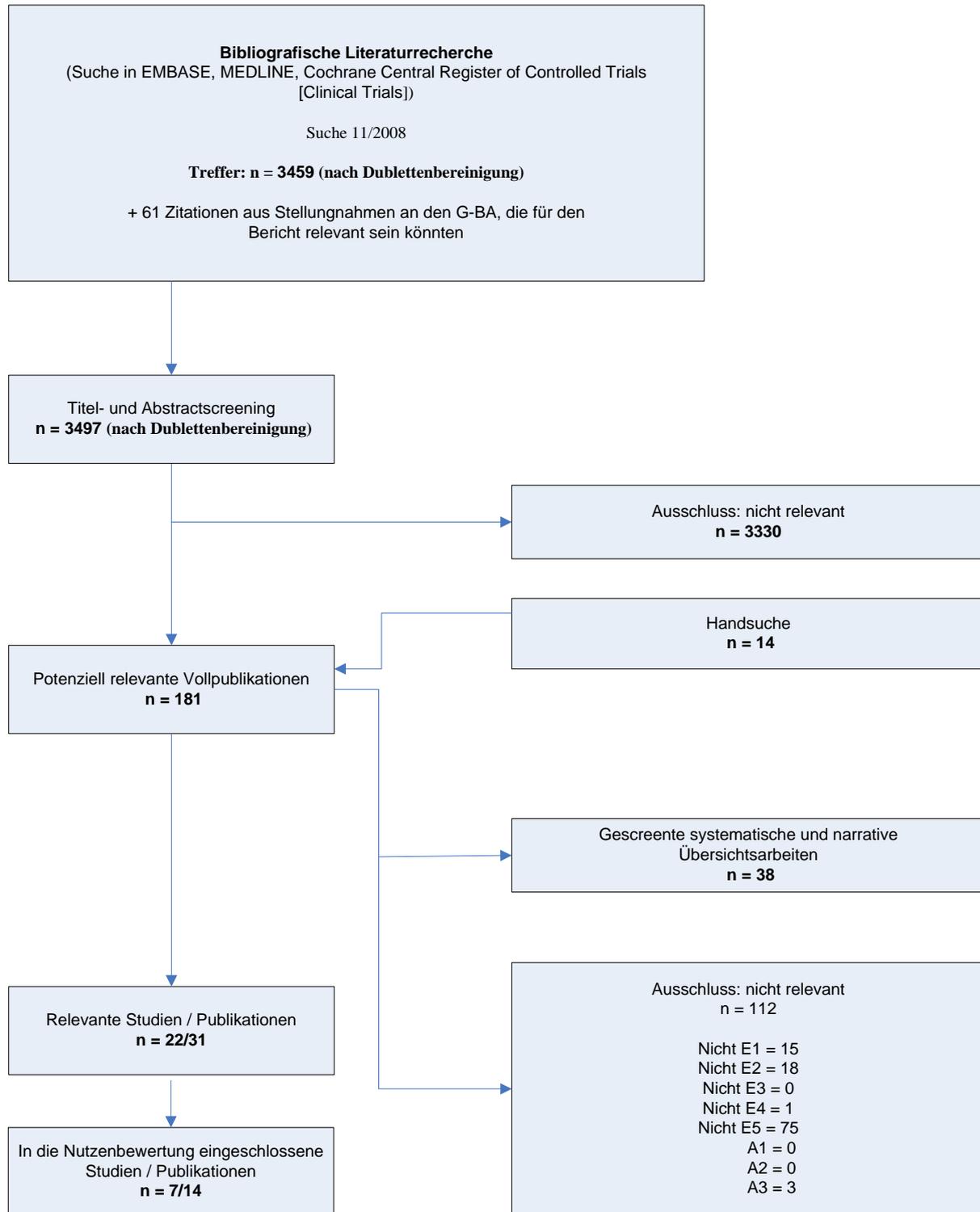


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

5.1.2 Studienregister

Über die Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken hinaus wurde über das Internet in verfügbaren Studienregistern nach registrierten Studien gesucht. So konnten gegebenenfalls Angaben über nicht publizierte abgeschlossene Studien oder über Studien in Durchführung berücksichtigt werden. Folgende Studienregister wurden im Dezember 2008 durchsucht:

- Das Online-Studienregister *ClinicalTrials.gov* des *United States National Institutes of Health* (<http://clinicaltrials.gov/>).
- Das Online-Studienregister *United Kingdom Clinical Research Network (UKCRN) Study Portfolio* (<http://public.ukcrn.org.uk/search/> – ehemals UK NHS National Research Register).
- Das Online-Studienregister *Controlled-Trials.com* (www.controlled-trials.com).

Es konnten 2 Studien identifiziert werden, die potenzielle Relevanz besaßen. Den Angaben in der Datenbank war nicht zu entnehmen, ob die Studien die Ein- / Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung erfüllten. Aus diesem Grund wurden Anfragen an die verantwortlichen Ansprechpartner der Studien gestellt. Zu einer erfolgte bis dato keine Rückmeldung vonseiten der Studienvorsitzenden F. Foss. Die zweite Studie wurde nach Auskunft des Studienvorsitzenden S. E. Smith aufgrund mangelnden Erfolgs bei der Patientenrekrutierung eingestellt (siehe auch Tabelle 27 in Anhang D).

5.1.3 Anfrage an Fachgesellschaften

Im November 2008 wurden Anfragen an 5 verschiedene Institutionen gestellt. Diese enthielten die Bitte, dem IQWiG Informationen zu laufenden Studien ebenso wie zu abgeschlossenen Studien, die noch nicht als Vollpublikation veröffentlicht sind, zur Verfügung zu stellen. Folgende Fachgesellschaften wurden kontaktiert:

- Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
- The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
- Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG)

Die Antworten sind in Tabelle 28 in Anhang D dokumentiert. Das Institut wurde durch die GHSG auf 2 laufende Studien hingewiesen, von denen zu einer gemäß Angaben eine Vollpublikation in Vorbereitung ist. Bis zur Fertigstellung dieses Berichts konnte dem Institut keine Publikation zur Verfügung gestellt werden.

5.1.4 Anfrage an Autoren

Anfrage bei Autoren potenziell relevanter Studien

Grundsätzlich wurden Autoren potenziell relevanter Studien angeschrieben, wenn aus den Publikationen nicht ersichtlich war, wie viele Patienten mit HL einen nicht verwandten Spender hatten. Weitere Anfragen bezogen sich auf fehlende oder nicht zuordenbare Patientencharakteristika oder auf Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die in den Publikationen nicht dargestellt wurden oder nicht interpretierbar waren.

Die Autoren folgender Studien wurden angeschrieben und um zusätzliche Informationen gebeten: Anderlini 2008; Armand 2008; Baker 2003; Burroughs 2008; Espigado 2008; Farina 2009; Freytes 2004; Giralt 2007; Peggs 2005; Robinson 2009; Rodrigues 2009; Ruiz-Argüelles 2008; Sureda 2008; Thomson 2008; Tomblyn-Bachanova 2008.

Die Anfragen und Antworten sind in Tabelle 29 in Anhang D dokumentiert.

Anfrage an Autoren von laufenden und unpublizierten Studien

Darüber hinaus wurden zwischen Mai 2008 und Februar 2010 die Autoren von laufenden Studien angeschrieben, die von Fachgesellschaften und / oder im Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan genannt oder in Übersichtsarbeiten identifiziert wurden. Ebenfalls wurden die Autoren von Studien kontaktiert, die bisher nur in Abstractform auf Kongressen vorgestellt wurden. Die Anfragen und Antworten sind in Tabelle 30 und Tabelle 31 in Anhang D dargestellt.

5.1.5 Resultierender Studienpool

In Tabelle 3 und Tabelle 4 sind die primär identifizierten Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei HL dargestellt, die die für diesen Vorbericht definierten Einschlusskriterien erfüllten. Sofern in der systematischen Literaturrecherche oder Handsuche identifiziert, fand eine Überprüfung der zu den Studien zugehörigen Abstractpublikationen auf ergänzende Informationen statt. Bei Vorliegen zusätzlicher Angaben wurden sie in der Tabelle dargestellt. Studien, für die ausschließlich Informationen auf Abstractbasis zur Verfügung standen, wurden nicht in den Studienpool aufgenommen.

Es wurden keine RCTs identifiziert. Eine Liste der eingeschlossenen Studien und der dazugehörigen Publikationen befindet sich in Kapitel 8. Die als Vollpublikation überprüften Studien, die nicht die Ein- und Ausschlusskriterien dieses Berichtes erfüllten, sind in Anhang B gelistet.

Tabelle 3: Liste der primär identifizierten Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom – Studien mit vergleichenden Darstellungen

Studie	Zugeordnete Vollpublikationen	Ref.	Studie in Nutzenbewertung eingeschlossen
Allogene Stammzelltransplantation versus zytostatische Therapie ohne Stammzellsupport			
Castagna 2009	Castagna L. et al. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(4): 432-438.	[27]	nein
Thomson 2008 ^a	Thomson KJ et al. Bone Marrow Transplant 2008; 41(9): 765-770.	[26]	nein
Allogene Stammzelltransplantation versus autologe Stammzelltransplantation			
Akpek 2001	Akpek G et al. J Clin Oncol 2001; 19(23): 4314-4321.	[44]	nein
Milpied 1996	Milpied N et al. J Clin Oncol 1996; 14(4): 1291-1296.	[45]	nein
Nachbaur 2001	Naubaur D et al. Eur J Haematol 2001; 66(1): 43-49.	[46]	nein
Peniket 2003	Peniket AJ et al. Bone Marrow Transplant 2003; 31(8): 667-678.	[47]	nein
Dosisreduzierte versus myeloablative Konditionierung			
Sureda 2008	Sureda A et al. J Clin Oncol 2008; 26(3): 455-462.	[48]	nein
Dosisreduzierte Konditionierungen untereinander			
Peggs 2007 ^a	Peggs KS et al. Br J Haematol 2007; 139(1): 70-80.	[49]	nein
Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender			
Anderlini 2008	Anderlini P et al. Haematologica 2008; 93(2): 257-264.	[50]	ja
	Anderlini P et al. Bone Marrow Transplant 2005; 35(10): 943-951.	[51]	
Armand 2008	Armand P et al. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(4): 418-425.	[52]	ja
Burroughs 2008	Burroughs LM et al. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(11): 1279-1287.	[53]	ja
	Kahl C et al. Blood 2007; 110(7): 2744-2748.	[54]	
	Baron F et al. J Clin Oncol 2006; 24(25): 4150-4157.	[55]	
	Feinstein LC et al. Biol Blood Marrow Transplant 2003; 9(4): 266-272.	[56]	
Peggs 2005 ^a	Peggs KS et al. Lancet 2005; 365(9475): 1934-1941.	[57]	ja
	Peggs KS et al. Blood 2004; 103(4): 1548-1556.	[58]	
Robinson 2009	Robinson SP et al. Haematologica 2009; 94(2): 230-238.	[59]	nein
	Robinson SP et al. Blood 2002; 100(13): 4310-4316.	[60]	
Tomblyn-Bachanova 2008	Tomblyn M et al. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(5): 538-545.	[61]	ja
	Bachanova V et al. Bone Marrow Transplant 2009; 43(3): 237-244.	[62]	
	Majhail NS et al. Blood 2006; 107(9): 3804-3807. ^b	[63]	

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Liste der primär identifizierten Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom – Studien mit vergleichenden Darstellungen (Fortsetzung)

a: Bei Thomson 2008 und Peggs 2007 handelt es sich um Publikationen, in denen Teile des Patientenkollektivs von Peggs 2005 einem Vergleich mit anderen Kollektiven unterzogen wurden. Im engeren Sinne handelt es sich somit nicht um 3 verschiedene Studien. Aufgrund der unterschiedlichen Fragestellungen der Publikationen werden die 3 Publikationen in diesem Bericht allerdings als separate Studien behandelt.

b: Laut der Autorenanfrage an Bachanova gibt es einige Überschneidungen der Studien mit dem Patientenkollektiv von Majhail 2006. Genaue Angaben über das Ausmaß konnten von den Autoren nicht gemacht werden. Aufgrund dessen wurden für diesen Bericht nur die Publikationen Tomblyn 2008 und Bachanova 2009 berücksichtigt.

Ref.: Referenz

Tabelle 4: Liste der primär identifizierten Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom – Studien ohne vergleichende Darstellungen

Studie	Zugeordnete Vollpublikationen	Ref.	Studie in Nutzenbewertung eingeschlossen
Baker 2003	Baker KS et al. J Clin Oncol 2003; 21(7): 1352-1358.	[64]	nein
Espigado 2008	Espigado I et al. Transplant Proc 2008; 40(9): 3104-3105.	[65]	nein
Farina 2009	Farina L et al. Leukemia 2009; 23(6): 1131-1138.	[66]	nein
Freytes 2004	Freytes CO et al. Blood 2004; 104(12): 3797-3803.	[67]	nein
Devetten 2009	Devetten MP et al. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(1): 109-117.	[68]	ja
Giralt 2007	Giralt S et al. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13(7): 844-852.	[69]	nein
Rodrigues 2009	Rodrigues CA et al. J Clin Oncol 2009; 27(2): 256-263.	[70]	ja
Ruiz-Argüelles 2008	Ruiz-Argüelles GJ et al. The Open Hematology Journal 2008; 2: 67-73.	[71]	nein
	Ruiz-Argüelles GJ. Int J Hematol 2002; 76 Suppl 1: 376-379.	[72]	

5.1.6 Ausschluss von primär identifizierten Studien aus der Nutzenbewertung

5.1.6.1 Vergleichende Studien

Bei 8 aus der Nutzenbewertung ausgeschlossenen Studien handelt es sich um vergleichende Studien. Auf diesem Evidenzniveau wurden gemäß Berichtsmethodik für einen Überblick zunächst alle Studien zur allogenen Stammzelltransplantation – unabhängig vom Spendertyp – identifiziert (siehe Abschnitt 4.1.4). In die Nutzenbewertung wurden jedoch ausschließlich diejenigen Studien eingeschlossen, die Informationen zur allogenen Stammzelltransplantation *mit nicht verwandtem Spender* bei HL bereithielten. In den Studien Akpek 2001, Milpied

1996, Nachbaur 2001 und Peggs 2007 erhielten die Patienten in den Gruppen mit allogener Stammzelltransplantation ausschließlich Transplantate von verwandten Spendern. Informationen im Hinblick auf die Fragestellung dieses Berichts sind diesen 4 Studien somit nicht zu entnehmen, weshalb sie nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Gleiches gilt für die Studien Castagna 2009, Thomson 2008, Peniket 2003 und Sureda 2008. Ein Teil der Patienten in diesen Untersuchungen erhielt zwar ein Transplantat eines nicht verwandten Spenders. Differenzierte Angaben zu Patientencharakteristika oder Ergebnissen dieser Patienten waren den Publikationen jedoch nicht zu entnehmen. Bei Castagna 2009 und Peniket 2003 wurde aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit nicht verwandten Spendern in der Gruppe der allogenen Transplantierten (< 10) gemäß Berichtsplan von einer Autorenanfrage abgesehen. Die Autoren der Thomson 2008- und Sureda 2008-Studien konnten dem Institut auf Nachfrage keine detaillierten Daten zur Verfügung stellen. Die 4 Studien mussten somit aufgrund mangelnder Informationen im Hinblick auf die Fragestellung des Berichts ebenfalls aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden.

Eine weitere ausgeschlossene Studie stellte die Registerauswertung Robinson 2009 dar. Diese untersuchte 285 Patienten mit HL, von denen 105 das Transplantat eines nicht verwandten Spenders erhielten, wobei die Patientencharakteristika dieser Kollektive nicht getrennt dargestellt wurden. In der Publikation wurden vereinzelt ungeplante Vergleiche zwischen Patienten mit verwandtem und nicht verwandtem Spendern berichtet. Schätzer zu den patientenrelevanten Endpunkten (getrennt für verwandte und nicht verwandte Spender) und inferenzstatistische Angaben fehlten jedoch und konnten von den Autoren auch nicht zur Verfügung gestellt werden, sodass auch diese Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden musste.

Um die Ergebnisse der Nutzenbewertung dieses Berichts in den Gesamtkontext der allogenen Stammzelltransplantation bei HL einordnen zu können, werden die Ergebnisse der in diesem Absatz genannten Studien in der Diskussion (siehe Kapitel 6) dargestellt.

5.1.6.2 Studien ohne vergleichende Analysen

Von den Studien, die aufgrund unklarer Angaben bezüglich des Patientenkollektivs innerhalb der Publikationen zunächst in die Liste der primär identifizierten Studien aufgenommen wurden, mussten 6 nach Kontaktaufnahme mit den Autoren aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden. In der Baker 2003- sowie der Espigado 2008-Studie war nach Angaben der Autoren im Patientenkollektiv kein Patient mit HL vertreten, der einen nicht verwandten Spender hatte. Bei Ruiz-Argüelles 2008 erhielten lediglich 2, bei Farina 2009 lediglich 9 der transplantierten Patienten die Spende eines nicht verwandten Spenders. Da es sich in allen 4 Fällen um Studien ohne vergleichende Analyse handelt, in denen weniger als 10 Patienten mit nicht verwandtem Spender eingeschlossen waren, erfüllten sie somit nicht die Einschlusskriterien für diesen Bericht und wurden aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Aufgrund mangelnder Informationen wurden 2 weitere Studien ohne

vergleichende Analyse aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen (Freytes 2004, Giralt 2007). Von den 285 Patienten des Giralt-2007-Kollektivs hatten zwar 16 die Indikation HL und erhielten ein Transplantat eines nicht verwandten Spenders. Differenzierte Angaben zu diesem Teilkollektiv waren der Publikation jedoch nicht zu entnehmen. Ebenso konnten die Autoren dem Institut keine detaillierten Daten zur Verfügung stellen, sodass der Studie keine für diesen Bericht relevanten Informationen entnommen werden konnten. Die Autoren der Freytes 2004-Studie konnten dem Institut keine Auskunft erteilen, wie viele ihrer 114 Patienten die Indikation HL hatten und ein Transplantat eines nicht verwandten Spenders erhielten, sodass diese Studie ebenfalls nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurde.

5.2 Ergebnisse aus Studien mit vergleichenden Darstellungen – allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender

Zu der Mehrheit der Fragestellungen dieses Berichts wurden keine Studien identifiziert. Tabelle 3 ist zu entnehmen, dass nur zu der Fragestellung allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender Studien mit vergleichenden Darstellungen vorliegen. Im folgenden Abschnitt werden diese behandelt.

5.2.1 Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1.1 Studiendesign

Zur Fragestellung dieses Kapitels wurden 6 Studien identifiziert, von denen 5 in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten. Bei keiner dieser Studien handelte es sich um einen RCT. 2 der Studien, die als prospektive nicht vergleichende Studien angelegt waren (Anderlini 2008, Peggs 2005), lieferten für die Fragestellung dieses Kapitels ungeplante Vergleiche (siehe Tabelle 5). Bei den verbleibenden Studien handelte es sich um retrospektive vergleichende Studien (Armand 2008, Burroughs 2008, Tomblyn-Bachanova 2008). Lediglich die Burroughs 2008-Studie verfolgte direkt den für diesen Abschnitt relevanten Vergleich allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem vs. nicht verwandtem Spender. Die Studien Armand 2008 und Tomblyn-Bachanova 2008 hatten primär andere Zielstellungen, lieferten aber ebenso für die Fragestellung dieses Kapitels relevante ungeplante Vergleiche. Im Folgenden werden kurz die primären Zielstellungen der 5 eingeschlossenen Studien beschrieben:

Die Studie Anderlini 2008, die prospektiv, aber nicht vergleichend angelegt war, hatte das Ziel, die allogene Stammzelltransplantation mit einer dosisreduzierten Konditionierung (Fludarabin-Melphalan-Protokoll) bei Patienten mit rezidiviertem bzw. therapierefraktärem HL zu evaluieren [50]. Die ebenfalls prospektiv angelegte nicht vergleichende Studie Peggs 2005 untersuchte auch die allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit HL. Durch die Nutzung von dosisreduzierter Konditionierung und T-Zell-Depletion bei Empfänger und Spender wurde angestrebt, das Risiko für eine GvHD gering zu halten und somit die Nichtrezidivmortalität zu verringern [57]. Das Ziel der retrospektiven vergleichenden Analyse Armand 2008 war, die Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bei HL- und NHL-Patienten zu vergleichen [52]. Bei der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie handelte es sich um eine retrospektive Auswertung eines Krankenhausregisters, das die Datensätze einer Studie mit HL- und NHL-Patienten, die allogene dosisreduziert transplantiert wurden, enthielt. Ein Ziel der Studie war der Vergleich der Sicherheit und des Nutzens von myeloablativer und dosisreduzierter Konditionierung mit anschließender allogener Stammzelltransplantation [61]. Zum anderen wurden Unterschiede in der Ätiologie und im Zeitpunkt des Auftretens von Infektionen von Lymphompatienten evaluiert, die entweder eine myeloablative oder eine dosisreduzierte Konditionierung erhalten hatten [62]. Die retrospektive vergleichende Auswertung von Burroughs und Kollegen [53]

hatte im Gegensatz dazu direkt den Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandten, nicht verwandten oder haploidentischen Spendern im Anschluss an eine dosisreduzierte Konditionierung zum Inhalt.

Den Publikationen von 4 Studien war zu entnehmen, dass in den Studien alle Patienten eingeschlossen wurden, die im Rekrutierungszeitraum an den beteiligten Zentren transplantiert wurden. In der Peggs 2005-Studie wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht. Das Einschlussverfahren dieser Studie blieb unklar. Die Durchführung der Studien fand zwischen den Jahren 1997 und 2007 statt. Ihre Rekrutierungszeit betrug mehrere Jahre (siehe Tabelle 5). 3 der Untersuchungen waren monozentrisch angelegt und wurden in den USA durchgeführt (Anderlini 2008, Armand 2008, Tomblyn-Bachanova 2008). Die britische Studie von Peggs und Kollegen rekrutierte ihre Patienten in 7 Zentren. Die Burroughs 2008-Studie hatte auf mehrere Länder verteilt in Europa und den USA 12 Zentren.

Das Patientenkollektiv der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie umfasste zwar 141 Patienten, allerdings wiesen nur 26 dieser Patienten ein HL auf, weshalb diese Studie im Hinblick auf die Fragestellung dieses Berichts die Studie mit dem kleinsten auswertbaren Datensatz darstellt. Zudem befanden sich in dem Studienarm mit myeloablativer Konditionierung lediglich 3 der genannten 26 Hodgkin-Patienten. Diese 3 erhielten darüber hinaus ein Transplantat eines verwandten Spenders. Aufgrund dessen wird für diesen Bericht in der weiteren Auswertung dieser Studie lediglich der Studienarm mit dosisreduzierter Konditionierung berücksichtigt, sodass das auswertbare Kollektiv aus 23 Patienten besteht. Den größten auswertbaren Datensatz hatte mit 90 HL-Patienten die Burroughs 2008-Studie. Insgesamt wurden in den 5 Studien 259 Patienten mit HL allogenen transplantiert. Von diesen Patienten erhielten 121 ein Transplantat eines verwandten Spenders und 102 ein Transplantat eines nicht verwandten Spenders. Weitere 8 Patienten aus der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie erhielten ein Transplantat aus Nabelschnurblut. In der Burroughs 2008-Studie erhielten zudem 28 Patienten ein Transplantat eines haploidentischen Spenders.

Die mediane Beobachtungszeit der Überlebenden in den Studien betrug unabhängig vom Spendertyp mindestens 24 Monate (Anderlini 2008) und maximal 32 Monate (Peggs 2005).

Als Zielgrößen wurden in allen Studien das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben (als vergleichbarer Endpunkt zu krankheitsfreiem Überleben) sowie die akute und die chronische GvHD erfasst. Relevante therapiebedingte Komplikationen wie therapieassoziierte Mortalität, Infektionen und Sekundärneoplasien wurden nur vereinzelt berichtet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität fand in keiner Studie Berücksichtigung.

5.2.1.2 Studienpopulation

In 3 der eingeschlossenen Studien hatten die Patienten ausschließlich die Diagnose HL (Anderlini 2008, Burroughs 2008, Peggs 2005). Die beiden anderen Studien schlossen sowohl HL- als auch NHL-Patienten (Armand 2008, Tomblyn-Bachanova 2008) ein. Die Darstellung

der Charakteristika dieser beiden Studien erfolgte – sofern möglich – detailliert für das Kollektiv der HL-Patienten. Lagen detaillierte Angaben nicht vor, wurden die Daten für das Gesamtkollektiv dargestellt. Von einer Beschreibung der Charakteristika der NHL-Patienten wurde abgesehen.

Die in den Publikationen benannten Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten variierten zwischen den Studien deutlich (siehe Tabelle 6). Die Diagnose HL war in den 3 Studien, die ausschließlich HL-Patienten ausgewertet haben, ein Einschlusskriterium (Anderlini 2008, Burroughs 2008, Peggs 2005). Die beiden anderen Studien führten eine Indikation nicht explizit als Einschlusskriterium an. Der Krankheitsstatus nach vorausgegangener Salvage-Behandlung stellte in 2 Studien ein Einschlusskriterium dar (Anderlini 2008, Tomblyn-Bachanova 2008). Die Burroughs 2008-Studie erwähnte hingegen, dass aufgrund des Krankheitsstatus kein Ausschluss stattfand. Adäquate Organfunktion zum Beispiel von Herz, Lunge, Niere und / oder Leber war in 3 Studien ein Ein- bzw. Ausschlusskriterium (Anderlini 2008, Peggs 2005, Tomblyn-Bachanova 2008). Eine vorausgegangene autologe Stammzelltransplantation oder die Nichteignung für diese Transplantationsform stellte in 3 Studien ein weiteres Einschlusskriterium dar (Burroughs 2008, Peggs 2005, Tomblyn-Bachanova 2008). Darüber hinaus gab es in den Studien weitere Ein- und Ausschlusskriterien, die nur vereinzelt aufgeführt wurden.

Das Alter der Patienten lag im Median bei 28 bis 33 Jahren (siehe Tabelle 7). Lediglich in der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie, in der das Gesamtkollektiv aus HL- und NHL -Patienten bestand und detaillierte Altersangaben für HL-Patienten fehlten, betrug das mediane Alter 48 Jahre. Der jüngste Patient der eingeschlossenen Studien war 14 Jahre alt und Studienteilnehmer der Burroughs 2008-Studie, die als einzige Patienten im Alter unter 18 Jahren aufnahm. Der älteste Patient war 66. In den Studien Anderlini 2008 und Tomblyn-Bachanova 2008 überwog der Anteil männlicher Studienteilnehmer. Bei Burroughs 2008 und Peggs 2005 zeigte sich ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis. In der Armand 2008-Studie lagen keine Angaben bezüglich der Geschlechterverteilung vor.

Das klassische HL mit seinen Untergruppen war die dominierende Subentität innerhalb derjenigen eingeschlossenen Studien, die diesbezüglich Angaben machten (Armand 2008, Peggs 2005, Tomblyn-Bachanova 2008). Am nodulären lymphozytenprädominanten HL war nur ein geringer Anteil der Patienten in der Peggs 2005- und in der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie erkrankt.

Die Patienten aller eingeschlossenen Studien wiesen eine umfangreiche Vortherapie auf. Die mediane Anzahl an Vorbehandlungen lag zwischen 4 und 5 Therapien. Eine vorausgehende autologe Stammzelltransplantation hatten in 4 Studien mehr als 80 % aller eingeschlossenen Patienten. Nur in der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie lag der Anteil der autolog Transplantierten mit 65 % niedriger. In der Anderlini 2008-Studie wurde zudem ein kleiner Teil der Patienten (17 %) mit einer allogenen Stammzelltransplantation vorbehandelt.

Die mediane Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung nach vorheriger Therapie war nur der Anderlini 2008- und der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie zu entnehmen. Sie betrug je nach Studie zwischen einem halben und einem dreiviertel Jahr. Für die Burroughs 2008- und Peggs 2005-Studie wurde dagegen die mediane Zeitspanne zwischen vorheriger Therapie und allogener Stammzelltransplantation berichtet. Sie lag zwischen 17 und 28 Monaten. In der Armand 2008-Studie lagen diesbezüglich keine Angaben vor.

Ein Vergleich der 5 Studien untereinander wurde im Wesentlichen erschwert durch die starke Variationsbreite beim Krankheitsstatus. Wie auch in den bewerteten Publikationen wurden für diesen Bericht primär (chemotherapie)refraktäre Patienten und Patienten mit einem refraktären Rezidiv in der Kategorie „therapierefraktär“ zusammengefasst (siehe Tabelle 8). Dieser Anteil variierte zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation zwischen 11 % (Armand 2008) und 48 % (Anderlini 2008) der Patienten. Daten zum Krankheitsstadium nach der Ann-Arbor-Klassifikation [9,10] (siehe Tabelle 1), zum Vorliegen von B-Symptomen sowie zur EBV(Epstein-Barr-Virus)-Positivität wurden in keiner Studie berichtet.

Da die Studien mit Ausnahme von Burroughs 2008 andere Zielstellungen verfolgten, lagen nur vereinzelte Angaben zu den prognostisch bedeutsamen Charakteristika bei Patienten mit verwandtem und nicht verwandtem Spender innerhalb der Studien vor (siehe Tabelle 7). Eine Beurteilung der Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ist daher nur bedingt möglich.

Der Anteil an Patienten, die eine vorangehende autologe Stammzelltransplantation hatten, ist sowohl bei Burroughs 2008 als auch bei Tomblyn-Bachanova 2008 in dem Subkollektiv mit nicht verwandtem Spender höher. In den anderen Studien war dies aufgrund fehlender Angaben nicht beurteilbar. Der Zeitraum von der vorherigen Therapie bis zum Erhalt eines allogenen Stammzelltransplantats war in der Burroughs 2008-Studie bei Patienten mit nicht verwandtem Spender größer als im Subkollektiv mit verwandtem Spender. Und auch der Anteil an Patienten mit terapierefraktärem Rezidiv war in dieser Studie in der Gruppe mit nicht verwandtem Spender höher als in der Gruppe mit verwandtem Spender. In der Anderlini 2008-Studie war bezüglich dieses Charakteristikums kein Unterschied zu verzeichnen.

5.2.1.3 Wesentliche Therapiekomponenten

Der Transplantation allogener Stammzellen ging in allen in diesem Kapitel eingeschlossenen Studien eine dosisreduzierte Konditionierung voraus. Die Terminologie bezüglich dieser Konditionierungsform (dosisreduziert oder nicht myeloablativ) variierte zwischen den Studien und darüber hinaus auch innerhalb einer Studie. Wie bereits in Abschnitt 1.5 geschildert, wird in diesem Bericht vereinheitlicht von dosisreduzierter Konditionierung gesprochen.

In der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie kam neben der dosisreduzierten in einem zweiten Studienarm zusätzlich eine myeloablative Konditionierung zum Einsatz. Dieser Transplantationsarm findet in diesem Bericht jedoch keine Berücksichtigung, da in ihm lediglich 3

HL-Patienten behandelt wurden, die alle das Transplantat eines verwandten Spenders erhielten (siehe Abschnitt 5.2.1.1).

Die Konditionierungsprotokolle wiesen zwischen den Studien eine starke Variationsbreite auf und auch innerhalb der Studien erhielten die Patienten zum Teil unterschiedliche Behandlungsregime (siehe Tabelle 8). Diese reichten von ausschließlicher Ganzkörperbestrahlung bei einem Teil der Patienten in der Burroughs 2008-Studie über eine rein zytostatische Therapie (Fludarabin in Verbindung mit Alkylantien) (Anderlini 2008, Armand 2008, Peggs 2005) bis zu einer Kombination von Ganzkörperbestrahlung und Purinanaloga, die bei einigen Patienten durch Alkylantien ergänzt wurde (Burroughs 2008, Tomblyn-Bachanova 2008). Die Dosierungen der verschiedenen Regime entsprachen in der Regel der Definition eines dosisreduzierten Konditionierungsregimes der EBMT [73]. Nur bei Anderlini 2008 stimmte bei wenigen Patienten das Therapieregime nicht mit den Vorgaben einer dosisreduzierten Konditionierung überein: Bei 6 Patienten wurde die Gesamtdosis Melphalan als Teil einer Dosis-Eskalations-Strategie auf 180 mg/m^2 erhöht.

Die HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger innerhalb der einzelnen Studien ist im Detail in Tabelle 8 dargestellt. Zwischen Empfänger und verwandtem Spender wiesen die HLA-Antigene bei fast allen Patienten einen sogenannten Match (HLA-Übereinstimmungsgrad) auf. Nur in der Anderlini 2008-Studie fanden sich detaillierte Angaben zum Grad der Übereinstimmung und auf welches HLA-Allel sich die Übereinstimmung bezieht. Bei den Patienten, die Stammzellen nicht verwandter Spender erhielten, war der Anteil an Empfänger-Spender-Paaren mit Matches geringer. Soweit in den Studien konkrete Angaben zu Mismatches (Antigenunterschieden) vorlagen, betrug die Anzahl maximal 1 bei nicht verwandten Spendern (maximal 2 bei der Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle).

Als Stammzellquelle wurde sowohl peripheres Blut als auch – seltener – Knochenmark verwendet. Das Knochenmark kam als Quelle vor allem bei Patienten mit nicht verwandten Spendern in der Anderlini 2008- und Peggs 2005-Studie zum Einsatz sowie bei den Patienten mit haploidentischem Spender in der Burroughs 2008-Studie. In der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie erhielten zudem 8 HL-Patienten nicht verwandtes Nabelschnurblut. Nur in einer Studie (Peggs 2005) wurde explizit berichtet, dass die Zellen des Transplantats nicht vorbehandelt wurden. Es gibt allerdings einen Widerspruch zur Einleitung der Publikation von 2005 [57], in der explizit steht, dass eine T-Zell-Depletion durchgeführt werden sollte. Soweit dargestellt – nur in der Tomblyn-Bachanova-Studie fehlten diese Informationen – lag die mediane Dosis transplantierte CD34⁺-Zellen zwischen $4,7$ und $7,7 \times 10^6$ pro Kilogramm Körpergewicht (nicht tabellarisch dargestellt).

In allen Studien wurde eine GvHD-Prophylaxe eingesetzt. Die supportive Therapie (zum Beispiel antibakterielle, antifungale oder antivirale Prophylaxe) wurde in den Studien in unterschiedlicher Ausführlichkeit beschrieben und ist Tabelle 8 zu entnehmen. In allen

Studien hat darüber hinaus ein Teil der Patienten Spender-Lymphozyten-Infusionen (DLIs) erhalten.

Zusammengefasst sind die Therapieprotokolle sowohl zwischen den Studien als auch zum Teil innerhalb der Studien für den in diesem Bericht ausgewerteten Vergleich der Stammzelltransplantation mit verwandtem und nicht verwandtem Spender nur wenig vergleichbar.

Tabelle 5: Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Zentren / Ort	Rekrutierungszeitraum	Beobachtungsdauer der Überlebenden in Monaten Median (Spannweite)	Zahl der Patienten	Relevante Zielkriterien
Anderlini 2008	Prospektive nicht vergleichende Studie – Vergleich RD vs. UD ungeplant – Einschluss aller Patienten	1 / USA	2001–2005	24 (4–78)	<u>58 HL-Patienten:</u> RD: 25 UD: 33	- Gesamtüberleben - Progressionsfreies Überleben - Transplantationsassoziierte Mortalität - Akute GvHD - Chronische GvHD
Armand 2008	Retrospektive vergleichende Studie – Vergleich RD vs. UD ungeplant – Einschluss aller Patienten	1 / USA	2000–2006	NHL: 26 HL: 26 (Gesamt: 7–73)	<u>Alle Patienten:</u> 87 (51 NHL; 36 HL) <u>36 HL-Patienten:</u> RD: 11 UD: 25	- Gesamtüberleben - Progressionsfreies Überleben / Krankheitsfreies Überleben - Nichtrezidivmortalität - Akute GvHD - Chronische GvHD
Burroughs 2008	Retrospektive vergleichende Studie – Vergleich RD vs. UD geplant – Einschluss aller Patienten	12 / USA + Europa	1998–2007	<u>25 (4–87):</u> RD: 24 (11–87) UD: 38 (20–60) Haplo: 22 (4–62)	<u>90 HL-Patienten:</u> RD: 38 UD: 24 Haplo: 28	- Gesamtüberleben - Progressionsfreies Überleben - Nichtrezidivmortalität - Akute GvHD - Chronische GvHD

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Zentren / Ort	Rekrutierungszeitraum	Beobachtungsdauer der Überlebenden in Monaten Median (Spannweite)	Zahl der Patienten	Relevante Zielkriterien
Peggs 2005	Prospektive nicht vergleichende Studie – Vergleich RD vs. UD ungeplant – Einschlussverfahren unklar	7 / UK	1997–2003	32 (3–73) ^a	<u>49 HL-Patienten:</u> RD: 31 UD: 18	- Gesamtüberleben - Progressionsfreies Überleben - Nichtrezidivmortalität - Akute GvHD - Chronische GvHD - Virale und Pilzinfektionen - Sekundärneoplasien - Weitere therapiebedingte Komplikationen
Tomblyn-Bachanova 2008	Retrospektive vergleichende Studie – Vergleich RD vs. UD ungeplant – konsekutiver Einschluss	1 / USA	1997–2004	MA: 39 (23–106) RIC: 36 (12–56)	<u>Alle Patienten:</u> 141 (MA: 65; RIC: 76) (MA: 62 NHL; 3 HL) (RIC: 53 NHL; 23 HL) <u>26 HL-Patienten:</u> MA: 3 (RD: 3; UD: 0; UCB: 0) ^b RIC: 23 (RD: 13; UD: 2; UCB: 8) ^b	- Gesamtüberleben - Progressionsfreies Überleben - Therapieassoziierte Mortalität - Akute GvHD - Chronische GvHD - Bakterielle, virale und Pilzinfektionen - Infektionsassoziierte Mortalität

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; Haplo: haploidentischer Spender; HL: Hodgkin-Lymphom; MA: myeloablative Konditionierung; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; RD: verwandter Spender; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; UCB: nicht verwandtes Nabelschnurblut; UD: nicht verwandter Spender

a: Eigene Berechnung.

b: Zusatzinformation der Autoren.

Tabelle 6: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Anderlini 2008	<ul style="list-style-type: none"> - Histologisch bestätigtes HL - Erfordernis eines HLA-identischen RD oder HLA-matched UD, der gewillt und tauglich für eine Spende ist - Chemosensibler oder stabiler Status nach Salvage-Behandlung - Keine aktive oder unkontrollierte Infektion - Adäquate Herz-, Lungen-, Nieren- und Leberfunktion 	n. g.
Armand 2008	n. g.	<ul style="list-style-type: none"> - UCB-Transplantat - CLL / „small lymphocytic leukemia“
Burroughs 2008	<ul style="list-style-type: none"> - HL-Diagnose - Vorausgegangene auto-SZT oder Nichteignung für auto-SZT 	- Kein Ausschluss aufgrund des Krankheitsstadiums oder des Krankheitsstatus' (chemosensibel vs. chemoresistent)
Peggs 2005	<ul style="list-style-type: none"> - Mehrfach rezidiertes HL - Vorausgegangene auto-SZT (oder Ausschluss von einer auto-SZT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Linksventrikuläre Auswurfraction < 40 % - Kreatinin-Clearance < 40 ml/min - Bilirubin > 34 µm/l - Mehr als 3-fache Erhöhung der Lebertransaminasewerte im Vergleich zur normalen Obergrenze^a

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Tomblyn-Bachanova 2008 ^b	<ul style="list-style-type: none"> - Ansprechen auf vorausgegangene Salvage-Behandlung mit Chemotherapie <u>Für den Einschluss in den Studienarm mit dosisreduzierter Konditionierung zusätzlich mindestens 1 der folgenden Kriterien:</u> - Vorausgegangene auto-SZT - Höheres Alter (> 55 Jahre für RD oder > 45 Jahre für UD inkl. UCB) - Extensive vorausgegangene Therapie, definiert als > 12 Monate Chemotherapie oder 6 Monate Chemotherapie mit extensiver Bestrahlung - Beeinträchtigte Herz- oder Lungenfunktion (Auswurfraction $\geq 35\%$ und / oder eine korrigierte DLCO $\geq 30\%$) - neue Pilzinfektion, die mindestens 30 Therapietage kontrolliert wurde - Karnofsky-Index $\geq 60\%$^c 	<ul style="list-style-type: none"> - HIV-Seropositivität
<p>auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; CLL: chronische lymphatische Leukämie; DLCO: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid; HL: Hodgkin-Lymphom; HLA: humanes Leukozytenantigen; n. g.: nicht genannt; RD: verwandter Spender; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; UCB: nicht verwandtes Nabelschnurblut; UD: nicht verwandter Spender</p>		

a: Keine Spezifizierung von „normale Obergrenze“.

b: Darstellung ausschließlich des Studienarms mit dosisreduzierter Konditionierung.

c: Nur erwähnt in Bachanova et al. 2009 [62].

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie (eingeschlossene Entitäten) nach Vergleichsgruppen	Ausgewertete Pat.	Alter in Jahren	Geschlecht w / m	Histologischer Subtyp	Vortherapie		TTP nach vorheriger Therapie / mediane Zeitspanne zw. vorheriger Therapie und allo-SZT in Monaten	Therapie-refraktäre Pat. / Pat. mit nicht behandeltem Rezidiv zum Zeitpunkt der allo-SZT
	N	Median (Spannweite)	%	%	vorherige SZT auto / allo	Anzahl der Vorbehandlungen	Median (Spannweite)	%
Anderlini 2008 (HL)	<u>RD</u> : 25 <u>UD</u> : 33	32 (19-59)	29 / 71	n. g.	83 / 17	5 (2-9)	6 (2-38) / n. g.	<u>RD</u> : 48 / n. g. <u>UD</u> : 48 / n. g.
Armand 2008 (HL + NHL)	<u>HL-Pat.</u> : RD: 11 UD: 25	<u>HL-Pat.</u> : 31 (18-50)	<u>HL-Pat.</u> : n. g.	<u>HL-Pat.</u> : CHL: 100	<u>HL-Pat.</u> : 94 / n. g.	<u>HL-Pat.</u> : 4 (2-8)	<u>HL-Pat.</u> : n. g. / n. g.	<u>HL-Pat.</u> : 11 / 11
Burroughs 2008 (HL)	<u>RD</u> : 38 <u>UD</u> : 24 <u>Haplo</u> : 28	<u>RD</u> : 33 (17-64) <u>UD</u> : 28 (20-45) <u>Haplo</u> : 32 (14-62)	<u>RD</u> : 47 / 53 <u>UD</u> : 50 / 50 <u>Haplo</u> : 54 / 46	n. g.	<u>RD</u> : 89 ^a / n. g. <u>UD</u> : 100 ^a / n. g. <u>Haplo</u> : 89 ^b / n. g.	<u>RD</u> : 4 (2-9) <u>UD</u> : 5 (3-10) <u>Haplo</u> : 5 (3-10)	<u>RD</u> : n. g. / 15 (4-110) <u>UD</u> : n. g. / 20 (8-144) <u>Haplo</u> : n. g. / 18 (5-73)	<u>RD</u> : 21 / 8 <u>UD</u> : 38 / 8 <u>Haplo</u> : 43 / 14
Peggs 2005 (HL)	<u>RD</u> : 31 <u>UD</u> : 18	32 (18-51)	49 / 51	NSHL: 86 MCHL: 6 NLPHL: 4 Unbekannt: 4	90 / n. g.	5 (3-8)	n. g. / 28 (2-101)	31 / 2

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie (eingeschlossene Entitäten) nach Vergleichsgruppen	Ausgewertete Pat.	Alter in Jahren	Geschlecht w / m	Histologischer Subtyp	Vortherapie		TTP nach vorheriger Therapie / mediane Zeitspanne zw. vorheriger Therapie und allo-SZT in Monaten	Therapie-refraktäre Pat. / Pat. mit nicht behandeltem Rezidiv zum Zeitpunkt der allo-SZT
	N	Median (Spannweite)	%	%	vorherige SZT auto / allo	Anzahl der Vorbehandlungen	Median (Spannweite)	%
Tomblyn-Bachanova 2008 ^c (HL + NHL)	<u>HL-Pat.^d</u> : RD: 13 UD: 2 UCB: 8	<u>Alle Pat.</u> : 48 (19-66)	<u>HL-Pat.^e</u> : 39 / 61	<u>HL-Pat.^f</u> : n. g.	<u>HL-Pat.^e</u> : RD: 54 / 0 UD: 100 / 0 UCB: 75 / 0	<u>HL-Pat.^f</u> : RD: 4 (3-7) UD: n. g. UCB: 4 (3-5)	<u>HL-Pat.^{f,g}</u> : RD: 11 (4-54) / n. g. UD: n. g. UCB: 6 (3-36) / n. g.	<u>Alle Patienten</u> : 21 ^h
allo- / autoSZT: allogene / autologe Stammzelltransplantation; CHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; Haplo: haploidentischer Spender; HL: Hodgkin-Lymphom; MCHL: Mischtyp des klassischen Hodgkin-Lymphoms; n. g.: nicht genannt; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NLPHL: noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom; NSHL: noduläre Sklerose des klassischen Hodgkin-Lymphoms; Pat.: Patienten; RD: verwandter Spender; SZT: Stammzelltransplantation; TTP: Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung; UCB: nicht verwandtes Nabelschnurblut; UD: nicht verwandter Spender								

a: Bei 4 Patienten mit RD und 3 mit UD war eine Tandem-auto-allo-SZT geplant.

b: 1 Patient für ein HLA-haploidentisches Transplantat hatte eine vorangegangene myeloablative allo-SZT.

c: Darstellung ausschließlich des Studienarms mit dosisreduzierter Konditionierung.

d: Zusatzinformation der Autoren.

e: Eigene Berechnung auf Basis der Zusatzinformation der Autoren.

f: Informationen entnommen aus Majhail et al. 2006 [63]; minimale Abweichungen im Kollektiv zu Tomblyn et al. 2008 [61] bzw. Bachanova et al. 2009 [62].

g: Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf Patienten, deren letzte Therapie eine auto-SZT war.

h: Patienten mit minimalsensitiver Erkrankung.

Tabelle 8: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Konditionierungsregime ^a	Spender typ (Anzahl der Patienten)		GvHD-Prophylaxe und supportive Therapie	DLI
		HLA-Kompatibilität	Stammzell- quelle		
Anderlini 2008	Fludarabin 125 mg/m ^{2b} bzw. 132 mg/m ^{2c} Melphalan 140 mg/m ² bzw. 180 mg/m ^{2d} ATG 6 mg/kg ^e	<u>25 RD:</u> HLA-identisch <u>33 UD:</u> HLA-A, -B, -C: matched HLA-DR, -DQ: ≤ 1 MM	<u>RD:</u> PBST: 24 KM: 1 <u>UD:</u> PBST: 4 KM: 29	<u>GvHD-Prophylaxe:</u> ja <u>Supportive Behandlungen^f:</u> Antibakterielle Prophylaxe Antifungale Prophylaxe Antivirale Prophylaxe G-CSF	ja ^g
Armand 2008	<u>Alle Patienten:</u> Busulfan 3,2 mg/kg Fludarabin 120 mg/m ²	<u>HL-Patienten:</u> <u>11 RD:</u> matched <u>25 UD:</u> 22 matched 3 mismatched	<u>HL-Pat.:</u> PBST: 35 KM: 1	<u>Alle Patienten:</u> <u>GvHD-Prophylaxe:</u> ja <u>Supportive Behandlungen:</u> Antifungale Prophylaxe gegen Pneumocystis jirovecii Antivirale Prophylaxe gegen Varicella-Zoster / Herpes simplex Präventive Behandlung des Cytomegalovirus' bei dessen Reaktivierung	ja ^h

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Konditionierungsregime ^a	Spendertyp (Anzahl der Patienten)		GvHD-Prophylaxe und supportive Therapie	DLI
		HLA-Kompatibilität	Stammzellquelle		
Burroughs 2008	<u>17 RD:</u> TBI 2 Gy <u>21 RD + alle UD:</u> TBI 2 Gy Fludarabin 90 mg/m ² <u>28 Haplo:</u> TBI 2 Gy Fludarabin 150 mg/m ² Cyclophosphamid 29 mg/kg	<u>38 RD:</u> matched <u>24 UD:</u> 6 mismatched (1-2 MM) 18 n. g. <u>28 Haplo:</u> mediane Anzahl an MM von 4	<u>RD + UD:</u> PBST <u>Haplo:</u> KM	<u>GvHD-Prophylaxe:</u> ja <u>Supportive Behandlungen^l:</u> Antivirale Behandlung bei Cytomegalovirus Antifungale Prophylaxe Antifungale Prophylaxe gegen Pneumocystis carinii Ggf. antivirale Prophylaxe gegen Herpes simplex Ggf. Antibiotikaprophylaxe Ggf. Immunglobuline <u>Supportive Behandlungen bei Haplo:</u> G-CSF	ja ^j
Peggs 2005	Fludarabin 150 mg/m ² Melphalan 140 mg/m ² Alemtuzumab 100 mg bzw. 90-50 mg ^k	<u>31 RD:</u> matched <u>18 UD:</u> matched	<u>RD:</u> PBST: 31 <u>UD:</u> PBST: 6 KM: 12	<u>GvHD-Prophylaxe:</u> ja <u>Supportive Behandlungen:</u> Präventive Behandlung des Cytomegalovirus ^r	ja ^l

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Konditionierungsregime ^a	Spendertyp (Anzahl der Patienten)		GvHD-Prophylaxe und supportive Therapie	DLI
		HLA-Kompatibilität	Stammzellquelle		
Tomblyn-Bachanova 2008 ^m	<u>HL-Patientenⁿ:</u> 6 RD + 6 UCB: TBI 2 Gy Fludarabin 200 mg/m ² Cyclophosphamid 50 mg/kg <u>5 RD, 2 UCB + 1 UD:</u> TBI 2 Gy Fludarabin 200 mg/m ² Busulfan 8 mg/kg <u>2 RD + 1 UD:</u> TBI 2 Gy Cladribin 50 mg/m ² Busulfan 8 mg/kg	<u>Alle Patienten:</u> 13 ⁿ RD: ≤ 1 MM 2 ⁿ UD: ≤ 1 MM 8 ⁿ UCB: ≤ 2 MM	<u>Alle Pat.:</u> PBST: 35 KM: 8 UCB: 33	<u>Alle Patienten:</u> GvHD-Prophylaxe: ja <u>Supportive Behandlungen:</u> Antibakterielle Prophylaxe Antifungale Prophylaxe Antivirale Prophylaxe G-CSF	ja ^o
ATG: Antithymozytenglobulin; DLI: Spender-Lymphozyten-Infusion; G-CSF: Granulozytenkolonie stimulierender Faktor; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; Gy: Gray; Haplo: haploidentischer Spender; HL: Hodgkin-Lymphom; HLA: humanes Leukozytenantigen; KM: Knochenmark; MM: mismatch (Inkompatibilität); Pat.: Patienten; PBST: periphere Blutstammzellen; RD: verwandter Spender; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; TBI: Ganzkörperbestrahlung; UCB: nicht verwandtes Nabelschnurblut; UD: nicht verwandter Spender					

a: Angabe der kumulativen Gesamtdosis.

b: Bis 4/2004.

c: 4/2004 bis 8/2005.

d: Bei 6 Patienten wurde die Melphalandosidosis als Teil einer Dosis-Eskalations-Strategie auf 180 mg/m² erhöht.

e: ATG wurde bei den letzten 14 rekrutierten Patienten mit UDs eingeführt.

f: Angaben aus De Lima et al. 2004 [74] entnommen.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

g: Patienten mit progredienter Erkrankung / Rezidiv und keiner aktiven GvHD waren geeignet, nach Ermessen des Untersuchers eine DLI zu erhalten – mit oder ohne vorausgehende Salvage-Chemotherapie und / oder Strahlentherapie.

h: Die Indikation für die Verabreichung einer DLI war in allen Fällen eine progrediente Erkrankung oder ein Rezidiv.

i: Angaben aus Boeckh et al. 1996 [75] und Junghanss et al. 2002 [76] entnommen.

j: Eine Spezifizierung der Patienten, die eine DLI erhalten haben, wurde von den Autoren nicht vorgenommen.

k: Die Alemtuzumabdosis für Patienten wurde von anfänglich 100 mg schrittweise bis auf 50 mg bei den zuletzt eingeschlossenen Patienten verringert.

l: Patienten mit progredienter Erkrankung und keiner GvHD ebenso wie Patienten mit persistierendem gemischtem Chimärismus waren geeignet, eine DLI zu erhalten.

m: Darstellung ausschließlich des Studienarms mit dosisreduzierter Konditionierung.

n: Zusatzinformation der Autoren.

o: In Majhail et al. 2006 [63] wurde erwähnt, dass 2 Patienten mit verwandten Spendern aufgrund eines Rezidivs eine DLI erhalten haben.

5.2.1.4 Studien- und Publikationsqualität

Burroughs 2008

Das Verzerrungspotenzial der einzigen vergleichenden Studie (Burroughs 2008), deren primäres Ziel direkt der Fragestellung dieses Berichtsabschnitts entsprach, ist als hoch einzustufen: Angaben zur zeitlichen Parallelität der Behandlung in den verschiedenen Gruppen lagen nicht vor, sodass dieser Aspekt unklar blieb. Eine Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich prognostischer Faktoren war zum Teil nicht gegeben. Die Ergebnisse wurden zwar für einige Risikofaktoren wie Tumormasse oder Krankheitsstatus adjustiert. Andere Faktoren wie Art und Anzahl der Vorbehandlungen, HLA-Kompatibilität oder Konditionierungsregime fanden in den Modellen jedoch keine Berücksichtigung. Des Weiteren lagen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusste. Es wurde weder eine Fallzahlplanung vorgenommen noch wurden Endpunkte vorab angeführt. Ausschließlich statistisch signifikante Ergebnisse wurden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt. Des Weiteren wurde nicht auf Therapieabbrecher eingegangen, sodass auch dieser Aspekt unklar blieb.

Anderlini 2008 – Armand 2008 – Peggs 2005 – Tomblyn-Bachanova 2008

Das Verzerrungspotenzial dieser 4 Studien wurde ebenfalls als hoch eingestuft. Diese Einstufung bezieht sich auf die in diesem Bericht dargestellten Vergleiche der Ergebnisse von Transplantationen mit verwandtem bzw. nicht verwandtem Spender. Bei Anderlini 2008 und Peggs 2005 handelte es sich um Studien, die nicht primär als vergleichend angelegt waren, die aber aufgrund eines ungeplanten Vergleichs zwischen der Stammzelltransplantation von verwandten und nicht verwandten Spendern Berücksichtigung fanden. Auch die ursprünglich von den Autoren geplanten Vergleiche in den Studien Armand 2008 und Tomblyn-Bachanova 2008 fanden in diesem Bericht keine Berücksichtigung. Dadurch fehlten in den Studien für den berichtsrelevanten Vergleich beispielsweise getrennte Angaben zu den Patientencharakteristika in der Interventions- und Vergleichsgruppe. Die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen war damit nicht beurteilbar. Aus der Publikation zu Armand 2008 war darüber hinaus nicht zu entnehmen, ob die analysierten Endpunkte vorab festgelegt wurden.

Wie in Abschnitt 4.4.5 dargestellt, war eine Verblindung von Patienten und behandelnden Ärzten bei den durchgeführten Therapien nicht zu erwarten. Angaben zur Verblindung von Personen, die an der Erhebung von Zielkriterien beteiligt waren, fehlten jedoch in allen Studien. Alle eingeschlossenen Studien weisen darüber hinaus sehr kleine Patientenkollektive auf, was bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist.

5.2.2 Ergebnisse zu Therapiezielen

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Therapieziele zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender im Vergleich zur Transplantation mit verwandtem Spender bei HL dargestellt. Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt 5.2.1 geschildert, stammen die Vergleiche mit Ausnahme von Burroughs 2008 aus Studien, die nicht auf einen Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem versus verwandtem Spender angelegt waren.

In den Studien wurden folgende Zielgrößen untersucht: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, akute und chronische GvHD sowie schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche therapiebedingte Komplikationen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und psychosoziale Aspekte fanden sich in keiner Studie.

Die Einstufung des studienübergreifenden Verzerrungspotenzials als hoch wirkte sich auch auf die betrachteten einzelnen Endpunkte aus. Für diese ergab sich daraus ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial.

Auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien wurde generell aus folgenden Gründen verzichtet: 4 von 5 Studien wurden anhand von ungeplanten Analysen ausgewertet, dadurch bedingte Strukturungleichheiten konnten bei der Analyse der Ergebnisse von den Autoren nicht berücksichtigt werden. Die betrachteten Patientenkollektive waren nur bedingt vergleichbar bzw. es fehlten die notwendigen Angaben für eine verlässliche Einschätzung. Darüber hinaus erwiesen sich die eingesetzten Therapieprotokolle als heterogen zwischen den Studien (siehe auch Abschnitte 5.2.1.2 und 5.2.1.3).

5.2.2.1 Gesamtüberleben (OS)

Angaben zum Gesamtüberleben waren in allen Studien und damit für insgesamt 259 Patienten verfügbar. Zwischen den Studien gab es keine einheitliche Tendenz zugunsten eines Spendertyps. In der Armand 2008- und Burroughs 2008-Studie war das Gesamtüberleben in der Gruppe mit nicht verwandten Spendern tendenziell höher. In den Patientenkollektiven der Peggs 2005- und der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie verhielt es sich umgekehrt. In der Studie Anderlini 2008 wurden keine Schätzer zu einzelnen Zeitpunkten berichtet. Das Hazard Ratio zeigte eine Tendenz zugunsten der verwandten Spender, war jedoch statistisch nicht signifikant.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit verwandten und nicht verwandten Spendern war in keiner Studie zu verzeichnen (siehe Tabelle 9). Nach 1 Jahr lag das Gesamtüberleben in der Gruppe mit verwandten Spendern zwischen 63 % und 80 % und in der Gruppe mit nicht verwandten Spendern zwischen 60 % und 88 %. 3 Jahre nach Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation lebten in der Gruppe mit verwandten

Spendern noch zwischen 38 % und 62 %. In der Gruppe mit nicht verwandten Spendern lag der 3-Jahres-Schätzer zwischen 45 % und 57 %.

Zusätzlich konnte das mediane Überleben der Patienten in 3 Studien aus den Überlebenskurven abgelesen werden (siehe Tabelle 10). Es betrug für Patienten mit verwandten Spendern zwischen 1,7 und mehr als 4 Jahre. In der Peggs 2005-Studie lebten zum letzten Beobachtungszeitpunkt nach 4 Jahren noch 62 % der Patienten. Das mediane Überleben der Patienten mit nicht verwandten Spendern lag zwischen 1,1 Jahren und 3,9 Jahren. Die Patienten mit verwandtem haploidentischem Spender in der Burroughs 2008-Studie hatten ein medianes Überleben von 4,0 Jahren. Eine einheitliche Tendenz zugunsten eines Behandlungsarms war somit auch für das mediane Überleben nicht zu erkennen.

Das Gesamtüberleben der Patienten mit haploidentischem Spender (nicht tabellarisch dargestellt) in der Burroughs 2008-Studie betrug 1 Jahr nach Transplantation 67 %⁶ und verringerte sich in den darauffolgenden Jahren (2-Jahres-Schätzer: 58 %; 3-Jahres-Schätzer: 58 %⁶; 4-Jahres-Schätzer: 43 %⁶). Die Ergebnisse unterschieden sich nicht statistisch signifikant von denen der beiden anderen Kollektive der Burroughs 2008-Studie mit gematchtem verwandtem oder nicht verwandtem Spender⁷.

Zusammenfassend können daher hinsichtlich des Gesamtüberlebens keine Hinweise auf einen Unterschied zugunsten einer der beiden Formen der Stammzelltransplantation abgeleitet werden. Dies kann jedoch nicht im Umkehrschluss als Beleg für oder Hinweis auf eine Gleichwertigkeit der Behandlungen interpretiert werden.

⁶ Wert aus Abbildung abgelesen.

⁷ Keine HRs genannt; multifaktorielle Cox-Regression, adjustiert für Krankheitslast, Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation, Komorbiditätsindex bei Stammzelltransplantation.

Tabelle 9: Gesamtüberleben

Studie	Definition der Zielgröße	Mediane Beobachtungsdauer der Überlebenden (Monate)	Überlebensraten								HR [95 %-KI] p-Wert
			1 Jahr		2 Jahre		3 Jahre		4 Jahre		
			RD (%) ^a	UD (%) ^a	RD (%) ^a	UD (%) ^a	RD (%) ^a	UD (%) ^a	RD (%) ^a	UD (%) ^a	
Anderlini 2008 (25 / 33)	Zeitraum von allo-SZT bis zum Tod	24	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	2,22 [0,77; 5,00] p = 0,1 ^{b, c}
Armand 2008 (11 / 25)	Zeitraum von allo-SZT bis zum Tod	<u>HL-Pat.:</u> 26	64 ^d	88 ^d	n. g.	n. g.	51 ^d	57 ^d	n. g.	n. g.	0,45 [0,11; 1,82] p = 0,26 ^{d, e}
Burroughs 2008 (38 ^f / 24)	Zeitraum von allo-SZT bis zum Tod	25 (RD: 24 / UD: 38)	63 ^g	79 ^g	53	58	38 ^g	52 ^g	30 ^g	43 ^g	n. g. „nicht signifikant“ ^{dh}
Peggs 2005 (31 / 18)	Zeitraum von allo-SZT bis	32	80 ^g	60 ^g	68 ^g	47 ^g	62 ^g	45 ^g	62 [42; 82]	45 [18; 72]	n. g. p = 0,11 ⁱ
Tomblyn-Bachanova 2008 ^j (13 / 10 ^k)	Zeitraum von allo-SZT bis zum Tod	<u>NHL- und HL-Pat.:</u> 36	69 ^l [37; 87] ^l	60 ^l [25; 83] ^l	37 ^l	30 ^l	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	1,19 [0,43; 3,29] p = 0,736 ^{b, l}
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin-Lymphom; HR: Hazard Ratio für den Vergleich UD / RD; KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; Pat.: Patienten; RD: verwandter Spender; UD: nicht verwandter Spender											

a: Sofern in der Studie berichtet, erfolgt eine Darstellung des Konfidenzintervalls als [95 %-KI].

b: Unifaktorielles Cox Proportional Hazards-Modell.

c: Konvertierung des Hazard Ratio, da in der Publikation für die inverse Richtung des Gruppenvergleichs dargestellt.

d: Zusatzinformation der Autoren.

e: Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Alter, Vorbehandlung, hoher LDH-Wert bei Transplantation, GvHD-Prophylaxe.

f: Es handelt sich um die gematchten verwandten Spender dieser Studie.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Gesamtüberleben (Fortsetzung)

g: Wert aus Abbildung abgelesen.

h: Multifaktorielle Cox-Regression, adjustiert für Krankheitslast, Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation, Komorbiditätsindex bei Stammzelltransplantation.

i: Log-Rank-Test.

j: Darstellung ausschließlich des Studienarms mit dosisreduzierter Konditionierung.

k: Bei 8 der 10 UD handelt es sich um Nabelschnurblutspender.

l: Eigene Berechnung auf Basis der Zusatzinformation der Autoren.

Tabelle 10: Medianes Überleben

Studie – Anzahl ausgewerteter Pat. (RD / UD)	Medianes OS in Jahren	
	RD	UD
Burroughs 2008 – (38 ^a / 24)	2,3 ^b	3,9 ^b
Peggs 2005 – (31 / 18)	> 4 ^c	1,2 ^b
Tomblyn-Bachanova 2008 ^d – (13 / 10 ^e)	1,7 ^b	1,1 ^b
OS: Gesamtüberleben; Pat.: Patienten; RD: verwandter Spender; UD: nicht verwandter Spender		

a: Es handelt sich um die gematchten verwandten Spender dieser Studie.

b: Wert aus Abbildung abgelesen.

c: Wert nicht bestimmbar, da im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren das mediane Überleben nicht erreicht wurde, Angabe dem 4-Jahres-Schätzer entnommen.

d: Darstellung ausschließlich des Studienarms mit dosisreduzierter Konditionierung.

e: Bei 8 der 10 UD handelt es sich um Nabelschnurblutspender.

5.2.2.2 Progressionsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt

In allen eingeschlossenen Studien wurden die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben dargestellt. In der Armand 2008-Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Gruppe mit nicht verwandten Spendern (siehe Tabelle 11). In allen anderen Studien waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Eine einheitliche Tendenz zugunsten eines Spendertyps gab es nicht. Der Anteil der Patienten mit progressionsfreiem Überleben lag nach 1 Jahr in der Gruppe mit verwandten Spendern zwischen 27 % und 66 % und in der Gruppe mit nicht verwandten Spendern zwischen 40 % und 60 %. 4 Jahre nach Transplantation lag der prozentuale Anteil der Patienten mit progressionsfreiem Überleben, die das Transplantat eines verwandten Spenders erhalten hatten, zwischen 23 % und 36 %. In der Gruppe mit nicht verwandten Spendern betrug der Anteil zwischen 19 % und 30 %.

Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten konnte für 4 der Studien aus Überlebenskurven abgelesen werden (siehe Tabelle 12). Es betrug für Patienten mit verwandten Spendern zwischen 5 und 20 Monaten. Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit nicht verwandten Spendern lag zwischen 6 und 14 Monaten. Die Patienten mit haploidentischem Spender in der Burroughs 2008-Studie hatten ein medianes progressionsfreies Überleben von 24 Monaten.

Das progressionsfreie Überleben der Patienten mit haploidentischem Spender in der Burroughs 2008-Studie war zu allen Zeitpunkten höher als in den beiden anderen Kollektiven

dieser Studie (1-Jahres-Schätzer: 62 %⁸; 2-Jahres-Schätzer: 51 %; 3-Jahres-Schätzer: 38 %⁸; 4-Jahres-Schätzer: 38 %⁸). Es unterschied sich statistisch signifikant von dem der Patienten mit gematchtem verwandtem Spender (HR = 0,30; 95 %-KI [0,1; 0,6]; p = 0,0008)⁹ und nicht verwandtem Spender (HR = 0,46; 95 %-KI [0,2; 0,9]; p = 0,03)⁹.

Ein Beleg für beziehungsweise ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber einer Transplantation mit verwandtem Spender kann aus diesen Ergebnissen nicht abgeleitet werden. Zu beachten ist allerdings die statistisch signifikante Überlegenheit der Stammzelltransplantation mit haploidentischem Spender gegenüber allen anderen eingesetzten Behandlungsvarianten. Da sich diese Überlegenheit allerdings nur in einer Studie mit einem hohen Verzerrungspotenzial zeigte, kann daraus auch keine Unterlegenheit der Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber der Transplantationsform mit verwandtem haploidentischem Spender abgeleitet werden.

⁸ Wert aus Abbildung abgelesen.

⁹ Multivariate Cox-Regression, adjustiert für Krankheitslast, Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation, Komorbiditätsindex bei Stammzelltransplantation.

Tabelle 11: Progressionsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt

Studie	Definition der Zielgröße	Mediane Beobachtungsdauer der Überlebenden (Monate)	Überlebensraten								HR [95 %-KI] p-Wert
			1 Jahr		2 Jahre		3 Jahre		4 Jahre		
			RD (%) ^a	UD (%) ^a	RD (%) ^a	UD (%) ^a	RD (%) ^a	UD (%) ^a	RD (%) ^a	UD (%) ^a	
Anderlini 2008 (25 / 33)	<u>PFS</u> Zeitraum von allo-SZT bis zur Progression	24	42 ^b	46 ^b	34 ^b	30 ^b	24 ^b	30 ^b	24 ^b	30 ^b	1,03 [0,55; 2,0] p = 0,9 ^{c, d}
Armand 2008 (11 / 25)	<u>PFS / DFS^c</u> Zeitraum von allo-SZT bis zur Progression oder zum Tod	<u>HL-Pat.:</u> 26	36 ^f	60 ^f	n. g.	0,28 [0,10; 0,78] p = 0,015 ^{f, g}					
Burroughs 2008 (38 ^h / 24)	<u>PFS</u> Zeitraum von allo-SZT bis zur Progression ⁱ	25 (RD: 24; UD: 38)	27 ^b	41 ^b	23	29	23 ^b	19 ^b	23 ^b	19 ^b	n. g. „nicht signifikant“ ^{ij}
Peggs 2005 (31 / 18)	<u>PFS</u> Zeitraum von allo-SZT bis zur Progression oder zum Tod	32	66 ^b	53 ^b	45 ^b	23 ^b	36 ^b	23 ^b	36 [16; 56]	23 [0; 49]	n. g. p = 0,25 ^k
Tomblyn-Bachanova 2008 ^l (13 / 10 ^m)	<u>PFS</u> Zeitraum von allo-SZT bis zur Progression	<u>NHL- und HL-Pat.:</u> 36	54 ⁿ [22; 79] ⁿ	40 ⁿ [10; 70] ⁿ	36 ⁿ	40 ⁿ	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	1,10 [0,33; 3,63] p = 0,877 ^{c, n}
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; DFS: krankheitsfreies Überleben; HL: Hodgkin-Lymphom; HR: Hazard Ratio für den Vergleich UD / RD; KI: Konfidenzintervall; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant; Pat.: Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RD: verwandter Spender; UD: nicht verwandter Spender											

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Progressionsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt (Fortsetzung)

-
- a: Sofern in der Studie berichtet, erfolgt eine Darstellung des Konfidenzintervalls als [95 %-KI].
 - b: Wert aus Abbildung abgelesen.
 - c: Unifaktorielles Cox Proportional Hazards-Modell.
 - d: Konvertierung des Hazard Ratio, da in der Publikation für die inverse Richtung des Gruppenvergleichs dargestellt.
 - e: Es finden beide Begriffe Verwendung.
 - f: Zusatzinformation der Autoren.
 - g: Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Alter, Vorbehandlung, hoher LDH-Wert bei Transplantation, GvHD-Prophylaxe.
 - h: Es handelt sich um die gematchten verwandten Spender dieser Studie.
 - i: Aus Abbildung abgeleitet.
 - j: Multivariate Cox-Regression, adjustiert für Krankheitslast, Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation, Komorbiditätsindex bei Stammzelltransplantation.
 - k: Log-Rank-Test.
 - l: Darstellung ausschließlich des Studienarms mit dosisreduzierter Konditionierung.
 - m: Bei 8 der 10 UD handelt es sich um Nabelschnurblutspender.
 - n: Eigene Berechnung auf Basis der Zusatzinformation der Autoren.

Tabelle 12: Medianes progressionsfreies Überleben

Studie – Anzahl ausgewerteter Pat. (RD / UD)	Medianes PFS in Monaten	
	RD	UD
Anderlini 2008 – (25 / 33)	9 ^a	10 ^a
Burroughs 2008 – (38 ^b / 24)	5 ^a	10 ^a
Peggs 2005 – (31 / 18)	20 ^a	14 ^a
Tomblyn-Bachanova 2008 ^c – (13 / 10 ^d)	18 ^a	6 ^a

Pat.: Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RD: verwandter Spender;
UD: nicht verwandter Spender

a: Wert aus Abbildung abgelesen.

b: Es handelt sich um die gematchten verwandten Spender dieser Studie.

c: Darstellung ausschließlich des Studienarms mit dosisreduzierter Konditionierung.

d: Bei 8 der 10 UD handelt es sich um Nabelschnurblutspender.

5.2.2.3 Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche therapiebedingte Komplikationen

Die Komplikationen wurden gemäß Berichtsplan in 5 Kategorien unterteilt: therapieassoziierte Mortalität, GvHD, Infektionen, weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen sowie sekundäre Neoplasien.

Therapieassoziierte Mortalität

Zur transplantationsassoziierten Mortalität fanden sich lediglich Angaben in der Anderlini 2008- sowie in der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie. Letzterer waren die Angaben allerdings nicht für die in diesem Kapitel relevanten Patientenkollektive zu entnehmen. Sowohl die transplantationsassoziierte Mortalität nach 100 Tagen als auch nach 2 Jahren unterschied sich innerhalb der Anderlini 2008-Studie nicht zwischen den Patienten mit verwandten und nicht verwandten Spendern (Tabelle 13).

Die 3 anderen eingeschlossenen Studien berichteten Ergebnisse zur Nichtrezidivmortalität. Dies war bei Peggs 2005 ähnlich wie die transplantationsassoziierte Mortalität bei Anderlini 2008 definiert. Bei Armand 2008 und Burroughs und 2008 fehlten entsprechende Angaben in der Publikation.

In der Burroughs 2008-Studie war die Rate der Nichtrezidivmortalität in der Gruppe der Patienten mit gematchten verwandten Spendern tendenziell höher als in der Gruppe der nicht verwandten Spender, jedoch ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 13). Im Gegensatz zur Burroughs 2008-Studie war die Nichtrezidivmortalität in der Peggs 2005-Studie im Kollektiv mit nicht verwandten Spendern höher als im Kollektiv mit

verwandten Spendern. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. In der Armand 2008-Studie wurden Daten zur Nichtrezidivmortalität berichtet, allerdings nicht separat für das Kollektiv der HL-Patienten.

In der Gruppe der Patienten mit haploidentischem Spender in der Burroughs 2008-Studie war die Rate der Nichtrezidivmortalität ähnlich der Gruppe der Patienten mit nicht verwandten Spendern in dieser Studie (100-Tage-NRM: 0 %¹⁰; 200-Tage-NRM: 0 %; 2-Jahres-NRM: 9 %). Statistisch unterschieden sich die Werte dieser Gruppen nicht^{11, 12}. Im Vergleich zu den Patienten mit gematchten verwandten Spendern war die Rate in der Gruppe der Patienten mit haploidentischen Spendern dagegen signifikant niedriger (HR = 0,14; 95 %-KI [0,0; 0,7], p = 0,02)¹².

Zusammengefasst ergab sich für die transplantationsassoziierte Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit gematchtem verwandtem bzw. nicht verwandtem Spender. Für die Nichtrezidivmortalität lagen widersprüchliche Ergebnisse vor. Auf Basis dieser Datenlage kann ein Beleg für beziehungsweise ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber einer Transplantation mit verwandtem Spender nicht abgeleitet werden.

¹⁰ Wert aus Abbildung abgelesen.

¹¹ Keine HRs genannt.

¹² Multivariate Cox-Regression, adjustiert für Krankheitslast, Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation, Komorbiditätsindex bei Stammzelltransplantation.

Tabelle 13: Transplantationsassoziierte Mortalität und Nichtrezidivmortalität

Studie	Definition der Zielgröße	Kumulative Inzidenz						HR [95 %-KI] p-Wert
		100 Tage		200 Tage		2 Jahre		
		RD (%)	UD (%)	RD (%)	UD (%)	RD (%)	UD (%)	
Anderlini 2008 (25 / 33)	<u>TRM</u> Alle Todesfälle mit Ausnahme der progressions- oder rezidiv- bedingten nach allo-SZT	8	6	n. g.	n. g.	13	16	1,43 [0,32; 5,00] p = 0,7 ^{a, b}
Burroughs 2008 (38 ^c / 24)	<u>NRM</u> n. g.	10 ^d	0 ^d	16 ^e	0	21	8	0,23 [0,0; 1,2] p = 0,08 ^f
Peggs 2005 (31 / 18)	<u>NRM</u> Alle Todesfälle mit Ausnahme der rezidivbedingten nach allo- SZT	3 ^d	6 ^d	3 ^d	12 ^d	7	34	n. g. p = 0,021 ^g

allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; HR: Hazard Ratio für den Vergleich UD / RD; KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; NRM: Nichtrezidivmortalität; Pat.: Patienten; RD: verwandter Spender; TRM: transplantationsassoziierte Mortalität; UD: nicht verwandter Spender

a: Unifaktorielles Cox Proportional Hazards-Modell. Konvertierung des Hazard Ratio, da in der Publikation für die inverse Richtung des Gruppenvergleichs dargestellt.

b: Gemäß Publikation bezogen auf 2-Jahreswerte.

c: Es handelt sich um die gematchten verwandten Spender dieser Studie.

d: Wert aus Abbildung abgelesen.

e: In der Publikation werden 2 verschiedene Werte angegeben (16 % bzw. 18 %).

f: Multifaktorielle Cox-Regression, adjustiert für Krankheitslast, Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation, Komorbiditätsindex bei Stammzelltransplantation.

g: Unifaktorielles Cox Proportional Hazards-Modell.

GvHD

Daten zur akuten und chronischen GvHD waren mit Ausnahme der Armand 2008-Studie allen eingeschlossenen Studien zu Hodgkin-Patienten mit verwandtem beziehungsweise nicht verwandtem Spender zu entnehmen.

Die Auftretenshäufigkeit einer akuten GvHD (Grad II–IV)¹³ variierte zwischen den Patientenkollektiven der eingeschlossenen Studien sehr stark (siehe Tabelle 14). In der Peggs

¹³ Grad I: Hautausschlag < 50 % der Körperoberfläche, keine Veränderung des Bilirubin, keine Diarrhoe; Grad II: Hautausschlag > 50 % der Körperoberfläche oder Bilirubin 2-3 mg/dl oder Diarrhoe > 500 ml/Tag oder persistierende Nausea; Grad III-IV: generalisiertes Erythrodem mit Blasenbildung oder Bilirubin > 3 mg/dl oder Diarrhoe > 1000 ml/Tag (nach Przepiorka et al. 1995 [74]).

2005-Studie litten 7 % der Patienten mit verwandtem und 23 % der Patienten mit nicht verwandtem Spender unter dieser Erkrankung. Im Patientenkollektiv der Tomblyn-Bachanova 2008-Untersuchung hatten hingegen 70 % der Patienten – unabhängig vom Verwandtschaftsverhältnis zum Spender – eine akute GvHD. Angaben zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse fanden sich lediglich in der Anderlini 2008-Studie. Des Weiteren konnte das Hazard Ratio für die Tomblyn-Bachanova 2008-Studie auf Basis von Zusatzinformationen der Autoren berechnet werden. Während kein signifikanter Unterschied in der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie zu verzeichnen war, ergab sich in der Anderlini 2008-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Patienten mit verwandten Spendern.

Im Patientenkollektiv mit haploidentischem Spender der Burroughs 2008-Studie lag der Anteil an Erkrankten bei 43 % (Grad II–IV) beziehungsweise 11 % (Grad III–IV). Ein statistischer Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Behandlungsgruppen fand sich nicht.

Tabelle 14: Akute GvHD

Studie Anzahl ausgewerteter Pat. (RD / UD)	Definition der Zielgröße	Kumulative Inzidenz		HR
		RD (%) ^a	UD (%) ^a	[95 %-KI] p-Wert
Anderlini 2008 (25 / 33)	akute 100-Tage-GvHD (Grad II–IV) ohne DLI	12 [4; 36] ^b	39 [26; 60] ^b	3,33 [1,11; 10,00] p = 0,04 ^{c, d}
Burroughs 2008 (38 ^e / 24)	akute GvHD (Grad II–IV)	50	50	n. g.
	akute GvHD (Grad III–IV)	16	8	n. g.
Peggs 2005 (31 / 18)	akute 100-Tage GvHD (Grad II–IV) inkl. GvHD nach DLI	7 ^f	23 ^f	n. g.
Tomblyn-Bachanova 2008 ^g (13 / 10 ^h)	akute GvHD (Grad II–IV)	70 ⁱ	70 ⁱ	1,35 [0,50; 3,65] p = 0,55 ^{e, i}
Def.: Definition; DLI: Spender-Lymphozyten-Infusion; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HR: Hazard Ratio für den Vergleich UD / RD; KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; Pat.: Patienten; RD: verwandter Spender; UD: nicht verwandter Spender				

a: Sofern in der Studie berichtet, erfolgt eine Darstellung des Konfidenzintervalls als [95 %-KI].

b: Als 95 %-KI interpretiert; in der Publikation, vermutlich irrtümlich, als Range angegeben.

c: Unifaktorielles Cox Proportional Hazards-Modell.

d: Konvertierung des Hazard Ratio, da in der Publikation für die inverse Richtung des Gruppenvergleichs dargestellt.

e: Es handelt sich um die gematchten verwandten Spender dieser Studie.

f: Wert aus Abbildung abgelesen.

g: Darstellung ausschließlich des Studienarms mit dosisreduzierter Konditionierung.

h: Bei 8 der 10 UD handelt es sich um Nabelschnurblutspender.

i: Eigene Berechnung auf Basis der Zusatzinformation der Autoren.

Daten zur chronischen GvHD fanden sich, wie zur akuten GvHD, ebenfalls in allen Studien. Allerdings war diese Zielgröße nicht in allen Studien eindeutig definiert. Detaillierte Angaben zur Auftretenshäufigkeit sind Tabelle 15 zu entnehmen. Die ausgedehnte („extensive“) chronische GvHD in der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie erwies sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht als statistisch signifikant. Für die begrenzte chronische GvHD war in derselben Studie das Hazard Ratio aufgrund der niedrigen Ereignisrate (ein singuläres Ereignis) nicht sinnvoll berechenbar. Die geringere Häufigkeit von (nicht näher spezifizierter) chronischer GvHD bei Patienten mit verwandtem Spender gegenüber denjenigen mit nicht verwandtem Spender in der Anderlini 2008-Studie erwies sich als statistisch signifikant. Die Erkrankungsrate der Patienten mit haploidentischem Spender in der Burroughs 2008-Studie war niedriger (35 %) als in den beiden Vergleichsgruppen (siehe Tabelle 15). Statistisch signifikant waren diese Unterschiede jedoch nicht (Haplo vs. RD: HR = 0,54; 95 %-KI [0,2; 1,2]; p = 0,14; Haplo vs. UD: HR = 0,45; 95 %-KI [0,2; 1,0]; p = 0,06)¹⁴.

Mit Ausnahme der Studie Anderlini 2008 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der akuten und chronischen GvHD. Ein direkter Vergleich zwischen den Studien wurde aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der Zielgrößen erschwert. Somit lässt sich auch für diese Zielgrößen weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber einer Transplantation mit verwandtem Spender ableiten.

¹⁴ Multifaktorielle Cox-Regression, adjustiert für Krankheitslast, Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation, Komorbiditätsindex bei Stammzelltransplantation.

Tabelle 15: Chronische GvHD

Studie Anzahl ausgewerteter Pat. (RD / UD)	Definition der Zielgröße	Kumulative Inzidenz		HR [95 %-KI]
		RD (%) ^a	UD (%) ^a	p-Wert
Anderlini 2008 (25 / 33)	chronische GvHD	57 [40; 82] ^b	85 [73; 99] ^b	2,50 [1,43; 5,00] p = 0,006 ^{c, d}
Burroughs 2008 (38 ^e / 24)	chronische 2-Jahres-GvHD (ausgedehnt)	50	63	n. g.
Peggs 2005 (31 / 18)	chronische 2-Jahres-GvHD inkl. GvHD nach DLI	18 [8; 39]	39 [21; 74]	n. g.
Tomblyn-Bachanova 2008 ^f (13 / 10 ^g)	chronische GvHD (begrenzt)	8 ^h	0 ^h	n. g.
	chronische GvHD (ausgedehnt)	54 ^h	40 ^h	0,96 [0,27; 3,37] p = 0,95 ^{e, h}

DLI: Spender-Lymphozyten-Infusion; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HR: Hazard Ratio für den Vergleich UD / RD; KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt;; Pat.: Patienten; RD: verwandter Spender; UD: nicht verwandter Spender

a: Sofern in der Studie berichtet, erfolgt eine Darstellung des Konfidenzintervalls als [95 %-KI].

b: Als 95 %-KI interpretiert; in der Publikation, vermutlich irrtümlich, als Range angegeben.

c: Unifaktorielles Cox Proportional Hazards-Modell.

d: Konvertierung des Hazard Ratio, da in der Publikation für die inverse Richtung des Gruppenvergleichs dargestellt.

e: Es handelt sich um die gematchten verwandten Spender dieser Studie.

f: Darstellung ausschließlich des Studienarms mit dosisreduzierter Konditionierung.

g: Bei 8 der 10 UD handelt es sich um Nabelschnurblutspender.

h: Eigene Berechnung auf Basis der Zusatzinformation der Autoren.

Infektionen

Infektionen als therapiebedingte Komplikationen fanden in den Studien Anderlini 2008, Armand 2008 und Burroughs 2008 keine Erwähnung. In der Peggs 2005-Studie wurde das Auftreten von Infektionen berichtet, es fand jedoch keine Spezifizierung im Hinblick auf das Verwandtschaftsverhältnis der betroffenen Patienten zu ihren Spendern statt. Die Tomblyn-Bachanova 2008-Studie widmete dieser Fragestellung eine eigene Publikation [62], Vergleiche zu HL-Patienten mit verwandtem und nicht verwandtem Spender waren dieser allerdings nicht zu entnehmen. Auf Basis von Zusatzinformationen der Autoren konnten diese aber eigenhändig berechnet werden (siehe Tabelle 16). Bakterielle Infektionen kamen bei HL-Patienten am häufigsten vor, gefolgt von viralen und Pilzinfektionen. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit verwandtem und nicht verwandtem Spender bezüglich eines Infektionstyps zu verzeichnen. Infektionsbedingte Todesfälle traten in der Gruppe mit verwandten Spendern 2 (18 %) und in der Gruppe mit nicht verwandtem Spender keine auf.

Ein Beleg für beziehungsweise ein Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber einer Transplantation mit nicht verwandtem Spender kann aus diesen Ergebnissen nicht abgeleitet werden.

Tabelle 16: Infektionen in der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie

Studie Anzahl ausgewerteter Pat. (RD / UD)	Definition der Zielgröße	Kumulative Inzidenz		RR [95 %-KI] p-Wert
		RD (%)	UD (%)	
Tomblyn-Bachanova 2008 ^a (13 / 10 ^b)	Virale Infektionen	54	70	0,77 [0,40; 1,47] p = 0,594 ^{c, d}
	Pilzinfektionen	39	40	0,96 [0,35; 2,68] p = 0,980 ^{c, d}
	Bakterielle Infektionen	77	70	1,10 [0,66; 1,82] p = 0,725 ^{c, d}
	Tödliche Infektionen	18	0	p = 0,232 ^{c, d} n. g.
(11 / 8 ^e)				

KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; Pat.: Patienten; RD: Transplantation mit verwandtem Spender (related donor); RR: relatives Risiko; UD: Transplantation mit nicht verwandtem Spender (unrelated donor)

a: Darstellung ausschließlich des Studienarms mit dosisreduzierter Konditionierung.

b: Bei 8 der 10 UD handelt es sich um Nabelschnurblutspender.

c: Eigene Berechnung auf Basis der Zusatzinformation der Autoren.

d: Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres und Silva Mato 1994 [75]).

e: Bei 7 der 8 UD handelt es sich um Nabelschnurblutspender.

Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen

Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen wurden in keiner Studie berichtet.

Sekundäre Neoplasien

Sekundäre Neoplasien wurden mit Ausnahme der Peggs 2005-Studie in keiner Publikation erwähnt. Peggs und Kollegen [57] berichteten lediglich von 1 Patienten, der eine sekundäre akute myeloische Leukämie entwickelt hat. Es wurde nicht spezifiziert, ob dieser Patient das Transplantat eines verwandten oder nicht verwandten Spenders erhalten hatte.

5.2.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, andere Parameter der Lebensqualität und psychosoziale Aspekte

Daten zur Lebensqualität und zu psychosozialen Aspekten waren keiner der Studien zu entnehmen.

5.3 Ergebnisse aus Studien ohne vergleichende Darstellung

5.3.1 Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

Von den in Abschnitt 5.1.5 angeführten 8 Studien ohne vergleichende Analyse lieferten 2 ausreichend Informationen zum berichtsrelevanten Patientenkollektiv und wurden gemäß Berichtsmethodik in die Nutzenbewertung eingeschlossen (Devetten 2009, Rodrigues 2009). Die nicht vergleichenden Studien, die aufgrund ungeplanter Vergleiche zwischen Patienten mit verwandten und nicht verwandten Spendern bereits im vorangegangenen Abschnitt dargestellt wurden (Anderlini 2008, Peggs 2005), finden in diesem Abschnitt keine erneute Erwähnung.

Bei beiden Studien handelt es sich um retrospektive nicht vergleichende Registerevaluierungen (siehe Tabelle 17). Sie enthalten Daten aus zum Teil mehreren hundert Zentren (Devetten 2009), die weltweit verteilt waren.

Die Devetten 2009-Studie wertete die klinischen Ergebnisse von Patienten mit rezidiviertem und therapierefraktärem HL aus, die im Anschluss an eine dosisreduzierte Konditionierung eine Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender erhalten hatten. Die Auswertung von Rodrigues 2009 verfolgte das Ziel, Risikofaktoren einer Stammzelltransplantation mit Nabelschnurblut bei Patienten mit lymphoiden Malignitäten zu ermitteln. In beiden Studien wurden nur Patienten mit Transplantaten eines nicht verwandten Spenders eingeschlossen. In der Devetten 2009-Studie handelte es sich ausschließlich um Patienten, bei deren Spendern die Stammzellen aus dem Knochenmark oder peripherem Blut gewonnen wurden (siehe Tabelle 18). Bei Rodrigues 2009 erhielten die Patienten ausschließlich Stammzelltransplantationen mit Nabelschnurblut (siehe Tabelle 20).

Insgesamt wurden in beiden Studien 172 Patienten allogenen mit Stammzellen nicht verwandter Spender zwischen 1996 und 2007 transplantiert. Die Mehrzahl der Patienten erhielt ein dosisreduziertes Konditionierungsregime. Das indikationsübergreifende Patientenkollektiv der Rodrigues 2009-Studie ist das einzige in diesem Bericht eingeschlossene Kollektiv, in dem ein Teil der Patienten eine myeloablative Konditionierung erhalten hat. Es bleibt allerdings ungeklärt, bei wie vielen der HL-Patienten ein myeloablatives Regime eingesetzt wurde. Insgesamt kam innerhalb der beiden Registerevaluierungen – je nach beteiligtem Transplantationszentrum – eine Vielzahl unterschiedlicher Konditionierungsprotokolle zum Einsatz.

Da die Patientencharakteristika (siehe Tabelle 19) bei Rodrigues 2009 zum überwiegenden Teil nicht getrennt für die HL-Patienten dargestellt wurden, ist ein Vergleich der Studien diesbezüglich praktisch nicht möglich. Auch fehlen in dieser Studie beispielsweise Angaben zu den Vorbehandlungen der Patienten. Das mediane Alter der HL-Patienten in der Devetten 2009-Studie entspricht in etwa dem der Patienten in den zuvor beschriebenen vergleichenden Studien. Dies trifft auch auf die Art und Anzahl der Vorbehandlungen zu. Daten zum

Krankheitsstadium nach der Ann-Arbor-Klassifikation [9,10] (siehe Tabelle 1), zum Vorliegen von B-Symptomen sowie zur EBV-Positivität wurden in keiner der beiden Studien berichtet.

Für die Rodrigues 2009-Studie wurden in den nachfolgenden Tabellen die Studien- und Patientencharakteristika – soweit möglich – bezogen auf das Kollektiv der HL-Patienten dargestellt. Andernfalls erfolgte die Darstellung für das Gesamtkollektiv der Studie.

Eine Vergleichbarkeit der beiden Studien war vor allem wegen der unterschiedlichen Stammzellquellen und der unterschiedlichen Konditionierungsprotokolle erschwert. Bezüglich der anderen Patientencharakteristika konnten keine Aussagen getroffen werden, da der Rodrigues 2009-Studie keine detaillierten Angaben zu HL-Patienten zu entnehmen waren.

Auf eine weitere Bewertung der Studien- und Publikationsqualität wurde bei diesen nicht vergleichenden Studien, wie bereits beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.3), verzichtet. Das Verzerrungspotenzial beider Studien wurde aufgrund des Studiendesigns als hoch eingestuft.

Tabelle 17: Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Zentren / Ort	Rekrutierungszeitraum	Beobachtungsdauer der Überlebenden in Monaten Median (Spannweite)	Zahl der Patienten	Relevante Zielkriterien
Devetten 2009	Retrospektive nicht vergleichende Registerauswertung	> 450 Zentren / weltweit	1999–2004	25 (n. g.)	<u>143 HL-Patienten:</u> RD: 0 UD: 143	- Gesamtüberleben - Progressionsfreies Überleben - Therapieassoziierte Mortalität - Akute GvHD - Chronische GvHD
Rodrigues 2009	Retrospektive nicht vergleichende Registerauswertung	48 Zentren / weltweit	1996–2007 (’96–’01: 15 Pat. ’02–’04: 30 Pat. ’05–’07: 59 Pat.)	18 (3–74)	104 (NHL; HL; CLL) <u>29 HL-Patienten:</u> RD: 0 UD: 0 UCB: 29	- Gesamtüberleben - Progressionsfreies Überleben - Nichtrezidivmortalität - Akute GvHD - Chronische GvHD
CLL: chronische lymphatische Leukämie; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom; n. g.: nicht genannt; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; Pat.: Patienten; RD: verwandter Spender; UCB: nicht verwandtes Nabelschnurblut; UD: nicht verwandter Spender						

Tabelle 18: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Devetten 2009	<ul style="list-style-type: none"> - Rezidiertes oder therapierefraktäres HL - Transplantat eines nicht verwandten Spenders - RIC- bzw. „nicht myeloablative“ Konditionierung 	<ul style="list-style-type: none"> - UCB-Transplantat - Geplante Tandem-SZT (auto-SZT gefolgt von allo-SZT mit RIC) - allo-SZT mit RIC bei anderer, zweiter Malignität
Rodrigues 2009	<ul style="list-style-type: none"> - Malignes Lymphom (HL und NHL) oder CLL - Unmanipuliertes UCB-Transplantat - Alter: > 15 Jahre zum Zeitpunkt der Transplantation - Verfügbarkeit adäquater und ausreichender Daten für die Analyse 	n. g.
<p>allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; CLL: chronische lymphatische Leukämie; HL: Hodgkin-Lymphom; n. g.: nicht genannt; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; UCB: nicht verwandtes Nabelschnurblut</p>		

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie (eingeschlossene Entitäten) nach Vergleichsgruppen	Ausgewertete Pat. N	Alter in Jahren Median (Spannweite)	Geschlecht w / m %	Histologischer Subtyp %	Vortherapie		TTP nach vorheriger Therapie / mediane Zeitspanne zw. vorheriger Therapie und allo-SZT in Monaten Median (Spannweite)	Refraktäres Rezidiv zum Zeitpunkt der allo-SZT %
					vorherige SZT auto / allo %	Anzahl an Vorbehandlungen Median (Spannweite)		
Devetten 2009 (HL)	RD: 0 UD: 143	30 (13–53)	43 / 57	NSHL: 88 MCHL: 6 andere: 6	89 / n. g.	96 % ≥ 3x CTx 27 % vorherige RTx	n. g. / 19 (2-156)	47
Rodrigues 2009 (HL + NHL + CLL)	<u>HL-Pat.:</u> RD: 0 UD: 0 UCB: 29	<u>Alle Pat.:</u> 41 (16–65)	<u>Alle Pat.:</u> 47 / 53	<u>HL-Pat.:</u> n. g.	<u>Alle Pat.:</u> 60 / n. g.	<u>Alle Pat.:</u> n. g.	<u>Alle Pat.:</u> n. g. / n. g.	<u>Alle Pat.:</u> 60
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTx: Chemotherapie; HL: Hodgkin-Lymphom; MCHL: Mischtyp des klassischen Hodgkin-Lymphoms; n. g.: nicht genannt; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NSHL: noduläre Sklerose des klassischen Hodgkin-Lymphoms; Pat.: Patienten; RD: verwandter Spender; RTx: Strahlentherapie; TTP: Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung; UCB: nicht verwandtes Nabelschnurblut; UD: nicht verwandter Spender								

Tabelle 20: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Konditionierungsregime	Spendertyp (Anzahl der Patienten)		GvHD-Prophylaxe und supportive Therapie	DLI
		HLA-Kompatibilität	Stammzellquelle		
Devetten 2009	<u>RIC:</u> ^a 1. TBI < 5 Gy, Busulfan ≤ 9 mg/kg oder Melphalan ≤ 150 mg/m ² 2. andere <u>Nicht myeloablativ:</u> ^a 1. Fludarabin ohne Busulfan und / oder Melphalan 2. TBI 2 Gy (mit oder ohne Fludarabin) 3. andere	<u>143 UD:</u> 110 matched 33 mismatched	PBST: 104 KM: 39	<u>GvHD-Prophylaxe:</u> ja	ja ^b
Rodrigues 2009	<u>Alle Patienten:</u> <u>RIC (n = 64):</u> 1. Cyclophosphamid + Fludarabin + TBI 2 Gy 2. Busulfan + Thiotepa + Fludarabin 3. Cyclophosphamid + Fludarabin ± Thiotepa 4. andere <u>MA (n = 36):</u> 1. Busulfan + Thiotepa + Fludarabin 2. Busulfan + Cyclophosphamid ± Thiotepa ± Melphalan 3. Cyclophosphamid + TBI 12 Gy ± Fludarabin 4. andere <u>unklar (n = 4)</u>	<u>Alle Patienten:</u> <u>1-fach UCB (n = 78):</u> matched: 7 1 MM: 16 2 MM: 42 3 MM: 5 <u>2-fach UCB (n = 26):</u> matched: 2 1 MM: 4 2 MM: 12 andere: 4 ^c	<u>Alle Patienten:</u> 1-fach UCB: 78 2-fach UCB: 26	<u>Alle Patienten:</u> <u>GvHD-Prophylaxe:</u> ja	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

1-fach / 2-fach UCB: Einzel- bzw. 2-fache Einheit nicht verwandten Nabelschnurblutes; DLI: Spender-Lymphozyten-Infusion; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; Gy: Gray; KM: Knochenmark; MA: myeloablative Konditionierung; MM: mismatch (Inkompatibilität); n. g.: nicht genannt; PBST: periphere Blutstammzellen; RD: verwandter Spender; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; TBI: Ganzkörperbestrahlung; UCB: nicht verwandtes Nabelschnurblut; UD: nicht verwandter Spender

a: Die Autoren unterscheiden in ihrer Publikation explizit zwischen nicht myeloablativer und dosisreduzierter Konditionierung.

b: 15 % der Patienten erhielten eine DLI. Eine Spezifizierung der Patienten, die eine DLI erhalten haben, wurde von den Autoren nicht vorgenommen.

c: 3 der Patienten hatten in einer UCB-Einheit 1 MM und in der anderen UCB-Einheit 2 MM. 1 Patient hatte in einer UCB-Einheit 2 MM und in der anderen UCB-Einheit 3 MM.

5.3.2 Ergebnisse zu Therapiezielen in Studien ohne vergleichende Darstellung

Die Ergebnisse zu Therapiezielen in den eingeschlossenen Studien ohne vergleichende Darstellung sind im Detail Tabelle 21 bis Tabelle 23 zu entnehmen. Das prozentuale Gesamtüberleben für HL-Patienten lag unter dem der Patienten mit nicht verwandtem Spender in den meisten bereits beschriebenen vergleichenden Studien. Gleiches gilt für die 1- und 2-Jahres-Schätzer zum progressionsfreien Überleben. Das mediane Überleben konnte für die Patienten der Devetten 2009-Studie aus einer Abbildung abgelesen werden. Es betrug 1,3 Jahre und war damit vergleichbar mit den Daten aus 2 von 3 vergleichenden Studien. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in den beiden Studien 6 Monate (Devetten 2009) beziehungsweise 3 Monate (Rodrigues 2009) und lag damit ebenfalls tendenziell unterhalb des in den vergleichenden Studien berichteten Bereichs.

Die transplantationsassoziierte Mortalität war bei Devetten 2009 höher als in der Anderlini 2008-Studie, die als einzige vergleichende Studie Angaben zu diesem patientenrelevanten Endpunkt machte. Der in der Rodrigues 2009-Studie berichtete 1-Jahres-Schätzer zur Nichtrezidivmortalität ist im Vergleich zu den im vorangegangenen Abschnitt berichteten Werten ebenfalls deutlich höher.

Die Auftretenshäufigkeit einer akuten GvHD (Grad II–IV) variierte zwischen diesen beiden Studien ebenso erheblich wie in den vergleichenden Studien. Mit 12 % war der Anteil an Erkrankten in der Rodrigues 2009-Studie bei Gegenüberstellung mit allen anderen in diesem Bericht eingeschlossenen Patientenkollektiven mit nicht verwandtem Spender am niedrigsten. Die Erkrankungsrate der chronischen GvHD wurde nur in der Devetten 2009-Studie berichtet. Sie lag mit 68 % nach 2 Jahren in dem Bereich, der in der Burroughs 2008-Studie berichtet wurde. Allerdings war der Anteil in der einzigen weiteren vergleichenden Studie (Peggs 2005), die einen 2-Jahres-Schätzer berichtete, niedriger. Der Anteil tödlicher Infektionen war der Devetten 2009-Studie zu entnehmen. Er lag bei 13 %. In der einzigen vergleichenden Studie (Tomblyn-Bachanova 2008), der hierzu Daten zu entnehmen waren, betrug dieser für Patienten mit nicht verwandtem Spender 0 %. Sekundäre Neoplasien sowie Daten zur Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten wurden in keiner der beiden Studien berichtet.

Zusammengefasst ergaben sich in beiden Studien für die meisten Endpunkte tendenziell schlechtere Ergebnisse nach einer Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender als in den Studien mit vergleichender Darstellung. Allerdings kann aus den wenigen Daten auch kein Hinweis auf einen Schaden der Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender abgeleitet werden.

Tabelle 21: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben in Studien ohne vergleichende Darstellung

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (RD / UD / UCB)	Gesamtüberleben				Progressionsfreies Überleben			
	Definition der Zielgröße	Medianes OS	Überlebensraten (%) [95 %-KI]		Definition der Zielgröße	Medianes PFS	Überlebensraten (%) [95 %-KI]	
			1 Jahr	2 Jahre			1 Jahr	2 Jahre
Devetten 2009 (0 / 143 / 0)	Zeitraum von allo-SZT bis zum Tod oder letzten Kontakt	1,3 Jahre ^a	56 [48; 64]	37 [29; 46]	Zeitraum von allo-SZT bis zur Progression oder zum Tod	6 Monate ^a	30 [23; 38]	20 [13; 27]
Rodrigues 2009 (0 / 0 / 29)	n. g.	< 1 Jahr	41 [n. g.]	n. g.	Zeitraum von allo-SZT bis zum Rezidiv, zur Proges- sion oder zum Tod	3 Monate	30 [n. g.]	n. g.

KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; RD: verwandter Spender; OS: Gesamtüberleben; Pat.: Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; UCB: nicht verwandtes Nabelschnurblut; UD: nicht verwandter Spender

a: Wert aus Abbildung abgelesen.

Tabelle 22: Transplantationsassoziierte Mortalität und Nichtrezidivmortalität in Studien ohne vergleichende Darstellung

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (UD / UCB)	Definition der Zielgröße	Kumulative Inzidenz (%) [95 %-KI]		
		100 Tage	1 Jahr	2 Jahre
Devetten 2009 (143 / 0)	<u>TRM</u> : Alle Todesfälle innerhalb von 28 Tagen nach allo-SZT sowie alle Todesfälle ohne Progression	15 [10; 21]	30 [22; 37]	33 [25; 41]
Rodrigues 2009 (0 / 29)	<u>NRM</u> : Alle therapie- und nicht rezidivbe- dingten Todesfälle nach allo-SZT	n. g.	35 [n. g.]	n. g.

KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; NRM: Nichtrezidivmortalität; Pat.: Patienten; TRM: trans-
plantationsassoziierte Mortalität; UCB: nicht verwandtes Nabelschnurblut; UD: nicht verwandter Spender

Tabelle 23: Akute und chronische GvHD in Studien ohne vergleichende Darstellung

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (UD / UCB)	Kumulative Inzidenz (%) [95 %-KI]		
	Akute GvHD (Grad II–IV)	Chronische GvHD	
	100 Tage	1 Jahr	2 Jahre
Devetten 2009 (143 / 0)	60 [51; 69]	66 [58; 74]	68 [60; 76]
Rodrigues 2009 (0 / 29)	12 [n. g.]	n. g.	n. g.

GvHD: Graft-versus-Host-Disease; KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; Pat.: Patienten; UCB:
Transplantation mit nicht verwandtem Nabelschnurblut; UD: Transplantation mit nicht verwandtem Spender

5.4 Zusammenfassung

Ergebnis der Informationsbeschaffung und Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Zu der Mehrheit der Fragestellungen dieses Berichts wie zum Beispiel zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender mit der autologen Transplantation oder der konventionellen Chemotherapie (siehe Kapitel 2) konnten keine Studien identifiziert werden. Diese Fragestellungen konnten somit nicht beantwortet werden. Einzig zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender lagen 5 Studien vor. Bei keiner dieser Studien handelte es sich um einen RCT. Darüber hinaus wurden gemäß Berichtsmethodik 2 weitere Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen ohne vergleichende Darstellungen.

In den 7 eingeschlossenen Studien wurden 431 Patienten allogenen transplantiert. Davon erhielten 245 Patienten das Transplantat eines nicht verwandten Spenders, weitere 37 bekamen nicht verwandtes Nabelschnurblut. Demgegenüber standen 121 Patienten, die ein Transplantat eines verwandten Spenders erhalten hatten. Weitere 28 Patienten erhielten ein Transplantat von haploidentischen Spendern. Alle Patienten waren intensiv vortherapiert und erhielten mit wenigen Ausnahmen ein dosisreduziertes Konditionierungsregime. Sofern den Studien Angaben diesbezüglich zu entnehmen waren, waren Patienten mit nicht verwandtem Spender stärker vortherapiert als Patienten mit verwandtem Spender.

Von den 5 Studien mit vergleichenden Darstellungen war lediglich 1 Studie in ihrer Zielstellung direkt auf den für die Teilfragestellung allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender relevanten Vergleich ausgerichtet. Die anderen 4 Studien hatten primär andere Zielstellungen, lieferten aber für die Teilfragestellung relevante ungeplante Vergleiche. Die Strukturgleichheit zwischen den Patientenkollektiven mit verwandtem und nicht verwandtem Spender war in den meisten Studien aufgrund fehlender Angaben nicht beurteilbar. Alle eingeschlossenen Studien wiesen darüber hinaus sehr kleine Patientenkollektive auf, was bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist. Das Verzerrungspotenzial dieser 5 Studien wurde als hoch eingestuft. Ebenso wurde das Verzerrungspotenzial der beiden nicht vergleichenden Studien aufgrund ihres Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse zu Therapiezielen

Bei der folgenden Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen findet eine Fokussierung auf die Ergebnisse aus den Studien mit vergleichenden Darstellungen statt. Die Ergebnisse aus den 2 Studien ohne vergleichende Analyse werden lediglich ergänzend berichtet. Darüber hinaus sind in dieser Zusammenfassung nicht die Patienten mit haploidentischem Spender der Burroughs 2008-Studie berücksichtigt.

In Tabelle 24 sind die Therapieeffekte der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender im Vergleich zur allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender bei HL dargestellt.

Tabelle 24: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom – Therapieeffekte

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (RD / UD)	OS	PFS	TRM / NRM	akute GvHD (Grad II–IV)	chronische GvHD	Infektionen
Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender						
Anderlini 2008 (25 / 33)	↔	↔	↔	↓	↓	n. g.
Armand 2008 (11 / 25)	↔	↑	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Burroughs 2008 (38 ^a / 24)	↔	↔	↔	unklar ^{b, c}	unklar ^b	n. g.
Peggs 2005 (31 / 18)	↔	↔	↓	unklar ^{b, d}	unklar ^b	n. g.
Tomblyn- Bachanova 2008 ^e (13 / 10 ^f)	↔	↔	n. g.	↔	↔ ^g	↔
Gesamtaussage	↔	↔	↔	↔	↔	↔
↔: Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven ↑(↓): Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Patienten mit nicht verwandtem Spender (zugunsten der Patienten mit verwandtem Spender) ↔: Kein Hinweis auf einen Unterschied GvHD: Graft-versus-Host-Disease; NRM: Nichtrezidivmortalität; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RD: Transplantation mit verwandtem Spender; TRM: transplantationsassoziierte Mortalität; UD: Transplantation mit nicht verwandtem Spender						

a: Es handelt sich um die gematchten verwandten Spender dieser Studie.

b: Kein Test auf statistische Signifikanz durchgeführt.

c: Tendenziell höhere akute GvHD Grad II-IV für Patienten mit nicht verwandtem Spender.

d: Tendenziell höhere akute 100-Tages-GvHD Grad II-IV für Patienten mit nicht verwandtem Spender.

e: Darstellung ausschließlich des Studienarms mit dosisreduzierter Konditionierung.

f: Bei 8 der 10 UD handelt es sich um Nabelschnurblutspender.

g: Die Angabe bezieht sich auf eine ausgedehnte („extensive“) chronische GvHD.

Angaben zum Gesamtüberleben waren für alle 5 Studien mit vergleichenden Darstellungen verfügbar. 3 Jahre nach Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation lebten in der Gruppe mit verwandten Spendern noch zwischen 38 % und 62 %. In der Gruppe mit nicht verwandten Spendern lag der 3-Jahres-Schätzer zwischen 45 % und 57 %. Statistisch

signifikante Unterschiede waren zwischen den Behandlungsgruppen nicht zu verzeichnen. Eine einheitliche Tendenz zugunsten eines Spendertyps war nicht zu beobachten.

Auch bezüglich des in allen eingeschlossenen Studien berichteten progressionsfreien Überlebens gab es keine einheitliche Tendenz zugunsten eines Spendertyps. 3 Jahre nach Transplantation lag der prozentuale Anteil der Patienten, die das Transplantat eines verwandten Spenders erhalten hatten, zwischen 23 % und 36 %. In der Gruppe mit nicht verwandten Spendern betrug der Anteil zwischen 19 % und 30 %. Nur in 1 Studie war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandtem Spender.

Ergebnisse zur transplantationsassoziierten bzw. Nichtrezidivmortalität wurden nur in 3 Studien mit vergleichenden Darstellungen aufgeführt. In der Anderlini 2008-Studie war der Unterschied zwischen den Therapiegruppen nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse in den Studien von Peggs 2005 Burroughs 2008 waren widersprüchlich. Im Gegensatz zur Burroughs 2008-Studie war die Nichtrezidivmortalität bei Peggs 2005 im Patientenkollektiv mit nicht verwandten Spendern höher, wobei dieser Unterschied statistisch signifikant war. Die maximale transplantationsassoziierte bzw. Nichtrezidivmortalität betrug nach 2 Jahren gruppenübergreifend 34 %.

4 der 5 Studien mit vergleichenden Darstellungen waren Angaben zur akuten und chronischen GvHD zu entnehmen. Die Auftretenshäufigkeit einer akuten GvHD (Grad II–IV) variierte zwischen den Patientenkollektiven der eingeschlossenen Studien sehr stark – zwischen 7 % (verwandt) beziehungsweise 23 % (nicht verwandt) und 70 % (beide Patientenkollektive). Die Auftretenshäufigkeit einer chronischen GvHD variierte ebenfalls. Allerdings war die Definition dieser Zielgröße nicht in allen Studien eindeutig, weshalb ein direkter Vergleich zwischen den Studien nicht möglich war. In den Studien, in denen eine ausgedehnte („extensive“) chronische GvHD berichtet wurde, lag die Rate bei mindestens 40 %. Sowohl für die akute als auch für die chronische GvHD zeigte sich nur in 1 Studie (Anderlini 2008) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Gruppe der Patienten, die ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender erhielten. In den anderen Studien war keine einheitliche Tendenz zugunsten eines Spendertyps zu erkennen.

Zu Infektionen waren detaillierte Daten lediglich aus der Tomblyn-Bachanova 2008-Studie verfügbar. Bakteriell bedingte Infektionen kamen bei Hodgkin-Patienten am häufigsten vor (RD: 77 %; UD: 70 %), gefolgt von viralen (RD: 54 %; UD: 70 %) und Pilzinfektionen (RD: 39 %; UD: 40 %). Infektionsbedingte Todesfälle traten in der Gruppe mit verwandten Spendern 2 (18 %) auf. In der Gruppe mit nicht verwandtem Spender gab es keine infektionsbedingten Todesfälle.

Zu weiteren schwerwiegenden therapiebedingten Komplikationen, sekundären Neoplasien sowie zur Lebensqualität und zu psychosozialen Aspekten waren keiner der 7 eingeschlossenen Studien verwertbare Daten zu entnehmen.

In den beiden nicht vergleichenden Studien ergaben sich für die meisten Endpunkte (tendenziell) schlechtere Ergebnisse nach einer Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender als in den Studien mit vergleichender Darstellung.

Zusammengefasst ergaben sich nur vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven mit verwandtem und nicht verwandtem Spender. Die Ergebnisse sind auch vor dem Hintergrund der kleinen Patientenkollektive und des hohen Verzerrungspotenzials der Studien zu betrachten. Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden der Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber der mit verwandtem Spender kann daher aus den vorliegenden Studien nicht abgeleitet werden. Eine Äquivalenz kann aus den in diesem Bericht dargestellten Ergebnissen ebenfalls nicht abgeleitet werden, da zur Untersuchung von Äquivalenz- oder Nichtunterlegenheitshypothesen spezielle Methoden erforderlich sind [76,77]. Ein Vergleich mit anderen Therapieformen ist nicht beurteilbar, da entsprechende Studien nicht identifiziert wurden.

6 Diskussion

6.1 Datenlage und Qualität

Eine Evaluation der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender ausschließlich im Rahmen von RCTs wurde, wie bereits im Berichtsplan dargestellt, aufgrund mehrerer Indikationsspezifika – unter anderem des sehr seltenen Einsatzes dieser Intervention – als nicht durchführbar erachtet (siehe auch Abschnitt 4.1.4). Aus diesem Grund wurden für die Nutzenbewertung neben RCTs auch Studien niedrigeren Evidenzniveaus berücksichtigt. Trotz Einbeziehung dieser Studien konnten für die Mehrheit der Fragestellungen dieses Berichts (siehe Kapitel 2) keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien gemäß Berichtsplan entsprachen. Dies betraf die Fragestellungen: allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei erwachsenen HL- Patienten im Vergleich zur zytostatischen Therapie ohne Stammzellsupport sowie zur autologen Stammzelltransplantation als Vergleichsintervention. Darüber hinaus konnte ebenso wenig die Fragestellung beantwortet werden, die auf einen Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender mit vorausgehender myeloablativer versus dosisreduzierter Konditionierung ausgerichtet war. Gleiches galt für den Vergleich verschiedener der eigentlichen Transplantation vorausgehender dosisreduzierter Konditionierungsregime.

Zurückzuführen ist diese unzureichende Datenlage im Wesentlichen auf die enge Eingrenzung der Fragestellung auf die allogene Stammzelltransplantation *mit nicht verwandtem Spender*. Studien zum Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation bei HL ohne Eingrenzung auf einen speziellen Spendertyp existierten zu jeder Fragestellung. Sie werden aufgrund der unzureichenden Datenlage im weiteren Verlauf dieser Diskussion dargestellt (siehe Abschnitt 6.2).

Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender

Die einzige Fragestellung, zu der überhaupt einige wenige Studien mit vergleichenden Darstellungen vorlagen, war der Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender. Zu diesem Vergleich lieferten 5 der eingeschlossenen Studien Daten. Auch hier ist zu beachten, dass einzig die Burroughs 2008-Studie in ihrer Fragestellung direkt auf diesen Vergleich ausgerichtet war. Die anderen 4 Studien hatten primär andere Ziele, lieferten aber für die Teilfragestellung relevante ungeplante Vergleiche.

Nur vereinzelt ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede in den Ergebnissen zwischen Patienten, die ein Transplantat von einem verwandten bzw. nicht verwandten Spender erhielten. Dieses Ergebnis wird auch wiederholt in neueren Arbeiten berichtet, ohne dass jedoch nachvollziehbare Detailangaben für diese Schlussfolgerungen vorliegen. So berichten

die Autoren der Registerauswertung Robinson 2009 [59], dass die Nutzung eines nicht verwandten Spenders – im Vergleich zu einem verwandten Spender – keine statistisch signifikanten Unterschiede für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Nichtrezidivmortalität zeigte. Diese Studie wurde aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, da nur vereinzelt ungeplante Vergleiche zwischen Patienten mit verwandtem und nicht verwandtem Spender dargestellt wurden und detaillierte Angaben zu Ergebnissen patientenrelevanter Endpunkte fehlten (siehe Abschnitt 5.1.6). Ebenso wurde in einer aktuellen Übersichtsarbeit [78] auf unpublizierte Daten von Peggs hingewiesen, bei denen sich keine statistisch signifikanten Differenzen im Gesamt- und progressionsfreien Überleben zwischen Patienten mit verwandtem und nicht verwandtem Spender zeigten.

Darüber hinaus wurden 3 weitere Studien bei der Durchsicht der Kongressabstracts identifiziert. Eine abschließende Analyse der HD-R-Allo-Studie wurde im Dezember 2009 auf dem Jahrestreffen der American Society of Hematology vorgestellt. Es wurden 88 rezidierte oder therapierefraktäre HL-Patienten eingeschlossen, davon erhielten 78 Patienten eine allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (55 / 23 mit verwandtem / nicht verwandtem Spender). Es zeigten sich nach Aussage der Autoren keine Unterschiede in den Ergebnissen zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Rezidivrate, Nichtrezidivmortalität, akute GvHD sowie chronische GvHD, wenn verwandte bzw. nicht verwandte Spender genutzt wurden [79]. Zum gleichen Ergebnis für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben kommt die German Cooperative Transplantation Study Group. In dieser Studie wurden 79 HL-Patienten aus 18 Zentren in die Analyse einbezogen. 38 % der Patienten hatten einen verwandten (5 % Mismatches) und 62 % der Patienten einen nicht verwandten (20 % Mismatches) Spender [80]. Schätzer zu den patientenrelevanten Endpunkten (getrennt für verwandte und nicht verwandte Spender) und inferenzstatistische Angaben fehlten jedoch in beiden Studien, um diese Effekte beurteilen zu können. In der retrospektiven Analyse von Chen wurden die Daten von 29 Patienten mit rezidiertem HL retrospektiv analysiert. 55 % erhielten eine Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender und 45 % eine Transplantation mit nicht verwandtem Spender. Bei den Endpunkten Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, Nichtrezidivmortalität sowie akute und chronische GvHD zeigten sich keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen. Im Gegensatz zu den anderen Studien fand sich jedoch bei der Rezidivrate ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen verwandten (75 %) und nicht verwandten Spendern (23 %; $p = 0,005$) [81]. Zu keiner der 3 Studien gibt es bisher eine Vollpublikation bzw. konnte eine vorläufige Version zur Verfügung gestellt werden (siehe Tabelle 31).

Zusammengefasst lassen sich in den meisten Studien keine wesentlichen Unterschiede beobachten, wenn Patienten ein Transplantat von einem verwandten bzw. nicht verwandten Spender erhalten. Eine Äquivalenz kann aus diesen Befunden jedoch ebenfalls nicht

abgeleitet werden, da zur Untersuchung von Äquivalenz- oder Nichtunterlegenheits-hypothesen spezielle Methoden erforderlich sind [76,77].

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Keiner der Studien mit vergleichenden Darstellungen waren für diesen Bericht relevante Subgruppenanalysen zu entnehmen. Eigene Analysen zu Subgruppenmerkmalen oder anderen Effektmodifikatoren konnten aufgrund des unzureichenden Datenmaterials nicht durchgeführt werden.

Die einzige eingeschlossene Studie, der für das in diesem Bericht relevante Patientenkollektiv der Hodgkin-Patienten mit nicht verwandtem Spender Analysen zu prognostischen Faktoren zu entnehmen waren, war die nicht vergleichende Studie Devetten 2009. Faktoren, die sich in dieser Studie als statistisch signifikante Risikofaktoren für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben sowie therapieassoziierte Mortalität erwiesen, waren ein Karnofsky-Index von $< 90\%$ zum Zeitpunkt der Transplantation sowie ein extranodaler Befall vor der Transplantation. Interessant ist, dass neben anderen Faktoren das Ansprechen auf eine Chemotherapie direkt vor der Transplantation keinen signifikanten Effekt auf das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben hat. Dieses Ergebnis steht allerdings im Widerspruch zu den Schlussfolgerungen einiger Übersichtsarbeiten zur allogenen Stammzelltransplantation im Allgemeinen, das heißt unter Einbeziehung der Stammzelltransplantation mit einem Familienspender, in denen die Chemosensibilität als wichtiger prognostischer Faktor angesehen wird [21,78,82,83].

6.2 Die Evidenzlage im Kontext der allgemeinen allogenen Stammzelltransplantation

Wie bereits beschrieben, wurden keine Studien identifiziert, die die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei HL im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation oder im Vergleich zur zytostatischen Therapie ohne Stammzellsupport untersuchten. Um die Ergebnisse dieses Berichtes in den Gesamtkontext der allogenen Stammzelltransplantation bei HL einordnen zu können, wird an dieser Stelle kurz die Datenlage zur allogenen Stammzelltransplantation im Allgemeinen dargestellt.

6.2.1 Allogene versus autologe Stammzelltransplantation

In der Literaturrecherche zu diesem Bericht wurden 4 Studien primär identifiziert, die die allogene mit der autologen Stammzelltransplantation verglichen. Aufgrund der zu geringen Anzahl an HL-Patienten mit nicht verwandtem Spender wurden sie gemäß Berichtsmethodik aber aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. In Tabelle 25 sind die wesentlichen Patientencharakteristika sowie die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zur transplantationsassoziierten Mortalität dieser 4 Studien dargestellt.

Die Studien wurden in den Jahren 1982 bis 1998 durchgeführt. Der Rekrutierungszeitraum lag somit in allen Studien – mit Ausnahme einer Überlappung von 2 Jahren – vor dem derjenigen Studien, die in die Nutzenbewertung dieses Berichts eingeschlossen wurden. 2 Studien (Akpek 2001, Milpied 1996) bezogen sich nur auf HL-Patienten, in die Studien von Nachbaur 2001 und Peniket 2003 wurden sowohl NHL- als auch HL-Patienten eingeschlossen. Das Gesamtüberleben für HL-Patienten konnte aus allen Studien extrahiert werden, das krankheitsfreie Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt nur aus den beiden Studien, die sich ausschließlich auf HL-Patienten bezogen. Auf eine tabellarische Darstellung dieses Endpunkts wurde daher verzichtet.

Auch bei diesen Patientenkollektiven handelte es sich um mehrfach vorbehandelte Patienten. Die Patientencharakteristika waren in den beiden Behandlungsgruppen soweit beurteilbar weitestgehend vergleichbar (siehe Tabelle 25), wobei diese Daten bei Nachbaur 2001 und Peniket 2003 nicht immer getrennt für HL- und NHL-Patienten zur Verfügung standen.

Das Gesamtüberleben war in allen 4 Studien deutlich zugunsten der Gruppe der autolog transplantierten Patienten erhöht, ein statistisch signifikanter Unterschied war jedoch in keiner Studie zu verzeichnen. Zurückzuführen ist dieser Überlebensvorteil wahrscheinlich auf die deutlich niedrigere transplantationsassoziierte Mortalität in dieser Behandlungsgruppe.

Als Konditionierungsregime kamen in allen Studien myeloablative Protokolle zum Einsatz. In 3 von 4 Studien war jedoch nicht beurteilbar, ob die Patienten in der Kontroll- und Interventionsgruppe dieselben Konditionierungsregime erhielten. Bei Akpek 2001 waren zwar dieselben Konditionierungsprotokolle für die Interventions- und Kontrollgruppe vorgesehen, jedoch variierte ihre Anwendung je nach Institution, sodass ein vergleichbarer Einsatz in den Behandlungsgruppen nicht beurteilbar ist. In der Studie von Nachbaur 2001 erhielten die Patienten abhängig von einer vorhergehenden Strahlentherapie ein myeloablatives Konditionierungsregime mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung. Allerdings wurde das verwendete Konditionierungsregime nicht getrennt für die Gruppe der HL- und NHL-Patienten dargestellt. Bei Peniket 2002, eine Registeranalyse der EBMT wurde die Konditionierungstherapie nicht näher beschrieben. Bei Milpied 1996, ebenfalls eine Registerauswertung der EBMT, handelte es sich um eine Matched Pair-Analyse. Hier war das Konditionierungsregime ein Kriterium für die Zuordnung der Matches. Auch in dieser Studie war die therapieassoziierte Mortalität in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten deutlich erhöht, was von den Autoren auf den GvHD-Effekt der allogenen Transplantation zurückgeführt wurde. Dieser äußerte sich allerdings bei Patienten, die eine schwerwiegende GvHD vom Grad II–IV entwickelten, auch positiv in Form einer statistisch signifikanten Reduktion der Rezidivrate im Vergleich zur Gruppe mit autologer Transplantation.

Durch den Einsatz eines myeloablativen Konditionierungsregimes unterscheiden sich diese Studien maßgeblich von den eingeschlossenen. Alle 4 Studien gehören zu den sogenannten frühen Studien, deren Ergebnisse – insbesondere deren hohe therapieassoziierte Mortalitäts-

raten – in Fachkreisen zu der Auffassung geführt haben, dass die Durchführung weiterer klinischer Studien zur allogenen Stammzelltransplantation bei HL-Patienten nicht empfohlen werden kann [78]. Erst mit der Einführung der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung wurden wieder neue Studien initiiert. So ist beispielsweise die transplantationsassoziierte beziehungsweise Nichtrezidivmortalität in den in diesen Bericht eingeschlossenen Studien substanzuell niedriger als in den Studienarmen mit allogener Transplantation in den hier dargestellten frühen Studien. Dies wird von den Autoren auf den Einsatz einer dosisreduzierten Konditionierung zurückgeführt [78]. Untermuert wird diese Auffassung durch eine retrospektive Registereauswertung von Sureda et al. [48], die sich dem Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit vorausgehender myeloablativer beziehungsweise dosisreduzierter Konditionierung gewidmet hat. Die Nichtrezidivmortalität war in dieser Registereauswertung in der Gruppe mit dosisreduzierter Konditionierung statistisch signifikant reduziert (HR = 2,85; 95 %-KI [1,62; 5,02]; p = 0,001), das Gesamtüberleben statistisch signifikant höher (HR = 2,05; 95 %-KI [1,27; 3,29]; p = 0,04) als in der Gruppe mit myeloablativer Konditionierung. Darüber hinaus verzeichneten die Autoren einen Trend zu einem besseren progressionsfreien Überleben in der Gruppe mit dosisreduzierter Konditionierung (HR = 1,53; 95 %-KI [0,97; 2,40]; p = 0,07). Diese Daten wurden jedoch nicht getrennt nach dem Spendertyp ausgewertet, sodass die Studie nicht den Einschlusskriterien dieses Berichts entsprach (siehe auch Abschnitt 5.1.6).

Aufgrund der myeloablativen Konditionierungsprotokolle lassen sich die älteren Studien mit Familienspendern nicht mit den in diesen Bericht eingeschlossenen Studien vergleichen. Somit lassen sich für den Vergleich der allogenen mit der autologen Stammzelltransplantation keine Rückschlüsse auf die Therapie von HL-Patienten mit einer Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung und nicht verwandtem Spender ziehen.

Tabelle 25: Ergebnisse in Studien mit allgemeiner allogener versus autologer Stammzelltransplantation

Studie (eingeschlossene Entitäten) nach Vergleichsgruppen	Zahl der Pat.	Alter in Jahren Median (Spannweite)	Konditionierungsregime	Spendertyp RD / UD	Anzahl an Vorbehandlungen / Anteil der behandelten Patienten (%)	Gesamtüberleben		Transplantationsassoziierte Mortalität	
						Überlebensrate (%) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Kumulative Inzidenz (%) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Akpek 2001	<u>Entität: HL – Rekrutierungszeitraum: 1985–1998 – Mediane Beobachtungsdauer: 61 Monate</u>								
allo-SZT	53	28 (13–52)	MA	53 / 0	> 2 Vb / 58	3 Jahre: ca. 37 ^a [n. g.]	1,6 [n. g.]	100 Tage: 32 [n. g.]	n. g.
auto-SZT	104	31 (11–62)	MA	-	> 2 Vb / 37	3 Jahre: ca. 54 ^a [n. g.]	p = 0,2 ^b	100 Tage: 16 [n. g.]	
Milpied 1996	<u>Entität: HL – Rekrutierungszeitraum: 1983/1984–1993 (allo- / auto-SZT) – Mediane Beobachtungsdauer: 31 / 26 Monate (allo- / auto-SZT)</u>								
allo-SZT	45	29 (15–42)	MA	45 / 0	n. g. ^c	4 Jahre: 25 [14; 41]	n. g.	90 Tage: 31 [n. g.]	n. g.
auto-SZT	45	29 (19–46)	MA	-	n. g. ^d	4 Jahre: 37 [23; 55]	p = 0,074 ^b	90 Tage: 18 [n. g.]	p = 0,24 ^b
Nachbaur 2001	<u>Entitäten: HL + NHL – Rekrutierungszeitraum: 1986–1998 – Mediane Beobachtungsdauer: 106 / 45 Monate (allo- / auto-SZT)</u>								
allo-SZT	<u>Alle Pat.:</u> 14 <u>HL-Pat.:</u> 5	<u>Alle-Pat.:</u> 35 (16–48)	MA	<u>HL-Pat.:</u> 5 / 0	<u>Alle Pat.:</u> 1–2 Vb / 57; ≥ 3 Vb / 43	<u>HL-Pat.:</u> 3 Jahre: 40 [18; 62] ^e	n. g.	<u>HL-Pat.:</u> 40 ^f [18; 62] ^e	„nicht signifikant“
auto-SZT	<u>Alle Pat.:</u> 24 <u>HL-Pat.:</u> 9	<u>Alle Pat.:</u> 41 (16–55)	MA	-	<u>Alle Pat.:</u> 1–2 Vb / 38; ≥ 3 Vb / 62	<u>HL-Pat.:</u> 3 Jahre: 67 [52; 82] ^e		<u>HL-Pat.:</u> 22 [8; 36] ^e	

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse in Studien mit allgemeiner allogener versus autologer Stammzelltransplantation (Fortsetzung)

Studie (eingeschlossene Entitäten) nach Vergleichsgruppen	Zahl der Pat.	Alter in Jahren Median (Spannweite)	Konditionierungsregime	Spendertyp RD / UD	Anzahl an Vorbehandlungen / Anteil der behandelten Patienten (%)	Gesamtüberleben		Transplantationsassoziierte Mortalität	
						Überlebensrate (%) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Kummulative Inzidenz (%) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Peniket 2003 <u>Entitäten: HL + NHL – Rekrutierungszeitraum: 1982-1998 – Mediane Beobachtungsdauer: n. g.</u>									
allo-SZT	<u>Alle:</u> 1185 <u>HL:</u> 167	<u>HL-Pat.:</u> 28 (12–60)	MA	<u>HL-Pat.:</u> 152 / 5 (10 fehlende Werte)	<u>Alle Pat.:</u> 1–2 Vb / 35; ≥ 3 Vb / 65	<u>HL-Pat.:</u> 4 Jahre: ca. 25 ^a [n. g.]		<u>HL-Pat.:</u> 4 Jahre: ca. 52 ^a [n. g.]	
auto-SZT	<u>Alle:</u> 14 687 <u>HL:</u> 4797	<u>Alle Pat.:</u> 38 (1–84)	MA	-	<u>Alle Pat.:</u> 1–2 Vb / 45; ≥ 3 Vb / 55	<u>HL-Pat.:</u> 4 Jahre: 63 ^a [n. g.]	n. g.	<u>HL-Pat.:</u> 4 Jahre: 12 ^a [n. g.]	n. g.
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin-Lymphom; HLA: humanes Leukozytenantigen; MA: myeloablative Konditionierung; n. g.: nicht genannt; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; Pat.: Patienten; RD: verwandter Spender; RT: Radiotherapie; UD: nicht verwandter Spender; VB: Vorbehandlungen									

a: Wert aus Abbildung abgelesen.

b: adjustiert / stratifiziert.

c: 36 % der allogenen transplantierten Patienten erhielten eine vorherige RT.

d: 24 % der autolog transplantierten Patienten erhielten eine vorherige RT.

e: Selbst berechnet aus Angaben im Artikel; diese waren jedoch widersprüchlich, sodass die Berechnung möglicherweise nicht korrekt ist (berechnete KIs wären zu schmal).

f: Zeitpunkt nicht spezifiziert, wahrscheinlich > 2 Jahre (aus Abbildung abgeleitet).

6.2.2 Allogene Stammzelltransplantation versus zytostatische Therapie ohne Stammzellsupport

Zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit einer zytostatischen Therapie ohne Stammzellsupport wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche zu diesem Bericht 2 Studien identifiziert. Ebenso wie die 4 im vorangegangenen Abschnitt dargestellten Studien wurden sie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Ein Teil der Patienten in diesen Untersuchungen erhielt zwar ein Transplantat eines nicht verwandten Spenders. Differenzierte Angaben zu Patientencharakteristika oder Ergebnissen dieser Patienten waren für diese Studien jedoch nicht verfügbar.

In der prospektiv angelegten Studie Thomson 2008 [26] wurde die allogene Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Diese erhielt eine nicht näher bezeichnete Chemotherapie, teilweise in Kombination mit einer Strahlentherapie. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem medianen Alter von 31 bzw. 29 Jahren, die nach einer autologen Transplantation rezidivierten. Die Interventionsgruppe wurde in den Jahren 1998 bis 2004 in verschiedenen Zentren, die Kontrollgruppe zwischen 1990 und 1996 in einem Zentrum in Großbritannien behandelt. Die Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen waren weitestgehend vergleichbar. Ca. zwei Drittel der Transplantationspatienten (24 Patienten) hatten einen Familienspender (HLA-gemachter Geschwisterspender). Die anderen Patienten erhielten ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender mit maximal 2 HLA-Mismatches. Für das Gesamtüberleben ergab sich nach 5 Jahren Beobachtungszeit ein statistisch signifikanter Unterschied (65 % in der Interventions- und 15 % in der chemotherapeutisch behandelten Gruppe [$p < 0,001$]). Die Nichtrezidivmortalität wurde in der Transplantationsgruppe nach 5 Jahren mit 19 % angegeben, wobei diese bei Patienten mit HLA-identischem Spender niedriger war (9 %). Bei 5 % der transplantierten Patienten trat eine akute GvHD (Grad III) und bei 8 % eine ausgedehnte („extensive“) chronische GvHD auf. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass in der Konditionierungstherapie der Transplantationsgruppe neben Fludarabin und Melphalan auch der monoklonale Antikörper Alemtuzumab eingesetzt wurde, was zu dem sehr großen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen beitragen könnte. Die verwendeten Chemotherapieprotokolle in der Kontrollgruppe wurden nicht näher beschrieben.

Auch in der Studie Castagna 2009 [27] war der Unterschied im Gesamtüberleben nach 4 Jahren sehr groß zwischen der Gruppe der allogenen transplantierten und den chemotherapeutisch behandelten Patienten (48 % vs. 20 %). Das Hazard Ratio erwies sich als statistisch signifikant zugunsten der Transplantationsgruppe (HR = 0,45; 95 %-KI [0,21; 0,95]); $p = 0,045$) [27]. In dieser retrospektiven Analyse von 49 konsekutiv eingeschlossenen HL-Patienten wurden von 1999 bis 2006 26 Patienten allogenen transplantiert, davon 54 % mit einem Transplantat von einem HLA-identischen Geschwisterspender. 23 % der Patienten erhielten ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender, die restlichen 23 %

Transplantate von nicht gematchten Geschwister- (8 %) bzw. haploiden Spendern (15 %). 19 Patienten erhielten eine Chemotherapie (mit unterschiedlichen Regimen, teilweise in Kombination mit einer Strahlentherapie) und 1 Patient wurde nur strahlentherapeutisch behandelt. Die Zuordnung zu den Therapiegruppen erfolgte auf Basis der Spenderverfügbarkeit. Alle Patienten waren chemotherapierefraktär oder nach einer autologen Transplantation rezidiert. Das Konditionierungsregime war dosisreduziert, unterschied sich aber bei den verwandten und nicht verwandten Spendern in der Zusammensetzung der Zytostatika. Toxizitätsdaten standen nur für die Gruppe der allogenen transplantierten Patienten zur Verfügung. Die GvHD-Raten betragen 13 % für die akute GvHD (Grad IV) und 29 % für die ausgedehnte chronische GvHD. 3 Patienten (13 %) erlitten eine Sepsis. Die Nichtrezidivmortalität betrug 4 % nach 100 Tagen und 8 % nach 1 Jahr in der Transplantationsgruppe versus 0 % in der Chemotherapiegruppe. Zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt (die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 30 Monate in der Transplantations- und 23 Monate in der Chemotherapiegruppe) lebten noch 50 % der allogenen transplantierten und nur 20 % der chemotherapeutisch behandelten Patienten. Zu beachten bei dieser Studie ist, dass die Patientencharakteristika nicht hinsichtlich aller Faktoren ausreichend balanciert waren. Die Patienten in der Transplantationsgruppe waren jünger (Median 20 Jahre vs. 29 Jahre), ein höherer Prozentsatz hatte zuvor eine autologe Tandemtransplantation erhalten (42 % vs. 30 %) und der Anteil an Frauen war größer (50 % vs. 25 %).

Insgesamt ist zu beachten, dass sich in beiden Studien der Auswertungsmodus der Überlebenszeiten von dem der Studien, die in diesen Bericht eingeschlossen wurden, unterschied. Die Überlebenszeiten wurden bei Thomson 2008 beispielsweise vom Zeitpunkt der letzten autologen Stammzelltransplantation berechnet oder vom Zeitpunkt des Rezidivs nach der ersten autologen Transplantation (Castagna 2009), während sich die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien auf den Zeitraum nach der allogenen Stammzelltransplantation bezogen.

Die für diesen Bericht extrahierten Studien zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem bzw. nicht verwandtem Spender zeigten keine wesentlichen Unterschiede in den Ergebnissen dieser Therapievarianten. Allerdings war in 2 Studien eine deutlich höhere akute GvHD in der Gruppe mit einem Transplantat von einem nicht verwandten Spender zu verzeichnen, wobei sich dieser Unterschied bei Anderlini 2008 als statistisch signifikant erwies. Grundsätzlich ist die Entwicklung einer schweren GvHD bei der allogenen Stammzelltransplantation eine Gefahr, wobei man davon ausgehen kann, dass diese mit abnehmender HLA-Kompatibilität zwischen Empfänger und Spender zunimmt. Die Weiterentwicklung serologischer oder molekularbiologischer Verfahren zur Bestimmung der HLA-Antigene bzw. -Allele hat allerdings dazu beigetragen, die Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation zu verbessern [84]. Eine Einteilung der Spenderkategorien findet sich beispielsweise in einer aktuellen Publikation der EBMT [19]. Von der EBMT wird ein nicht verwandter Spender als „well-matched“ bezeichnet, wenn mindestens 9 von 10 HLA-Merkmalen übereinstimmen, wobei der Nachweis mit einem hochauflösenden Verfahren für

die HLA-Klasse I (HLA-A, -B, -C) und II (HLA-DRB1, -DQB1) durchgeführt werden muss. Als „mismatched“ wird ein nicht verwandter Spender bei einer Übereinstimmung in nur 6 bis 8 von 10 HLA-Antigenen bezeichnet oder in weniger als 8 von 8, wenn das HLA-DQBQ-Gen ausgenommen wird.

In den Studien zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung von verwandten und nicht verwandten Spendern variierte der Schätzer für das Gesamtüberleben bei Patienten mit nicht verwandtem Spender nach 3 bis 4 Jahren zwischen 43 % und 57 %. Er liegt somit in der Größenordnung des Gesamtüberlebens der transplantierten Patienten in der Studie Castagna 2009 (48 %). Unter Berücksichtigung der beobachteten Größe des Unterschieds im Gesamtüberleben von allogenen transplantierten und chemotherapeutisch behandelten Patienten und der verbesserten Möglichkeiten in der HLA-Diagnostik ist daher insgesamt davon auszugehen, dass die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung unabhängig vom Spendertyp im Vergleich zur alleinigen chemo- und / oder strahlentherapeutischen Behandlung bei Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem HL das Gesamtüberleben deutlich verbessert. Ob dies auch für den Vergleich zur autologen Transplantation zutrifft, ist unklar. Ältere Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit myeloablativen Konditionierungsregimen zeigten für das Gesamtüberleben keine Überlegenheit gegenüber der autologen Transplantation.

6.3 Empfehlungen aktueller Übersichtsarbeiten

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Empfehlungen aktueller Übersichtsarbeiten aus den Jahren 2006 bis 2009, die Teil des in dem vorliegenden Bericht identifizierten Recherche-pools waren. Die Empfehlungen der Übersichtsarbeiten sind kurz zusammengefasst.

Tabelle 26: Empfehlungen aktueller Übersichtsarbeiten zum Umgang mit der allogenen Stammzelltransplantation bei Hodgkin-Lymphom

Übersichtsarbeit	Schlussfolgerung (für Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem HL)
Anderlini 2006 [85]	Die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung ist beim HL von großem Interesse, allerdings existieren zu diesem Zeitpunkt sehr viel mehr Fragen als Antworten. Eine größere Anzahl an behandelten Patienten, eine bessere Patientenselektion, ein längeres Follow-up und eine detailliertere Analyse der Daten könnten die Rolle der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bei der Indikation HL besser bestimmen.
Cashen 2008 [86]	Prospektive Studien sind notwendig, um zu ermitteln, welche HL-Patienten von der allogenen Stammzelltransplantation profitieren und welche Konditionierungsregime bzw. Immunsuppression im Anschluss an die Transplantation optimal ist. Jeder Patient, bei dem eine autologe Stammzelltransplantation fehlschlägt, sollte als möglicher Teilnehmer an einer klinischen Untersuchung betrachtet werden.

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Empfehlungen aktueller Übersichtsarbeiten zum Umgang mit der allogenen Stammzelltransplantation bei Hodgkin-Lymphom (Fortsetzung)

Übersichtsarbeit	Schlussfolgerung (für Patienten mit rezidiertem oder therapierefraktärem HL)
Crump 2008 [82]	Patienten mit therapierefraktärem Rezidiv, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation infrage kommt, sollten für die Teilnahme an klinischen Untersuchungen betrachtet werden. Chemosensible Patienten ohne Komorbiditäten, die einen HLA-identischen Geschwisterspender (oder einen gut gematchten nicht verwandten Spender) haben, könnten von einer allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung profitieren. Sie sollte aber nur im Kontext von gut designten klinischen Untersuchungen durchgeführt werden. Die allogene Stammzelltransplantation als Therapie nach autologer Transplantation bleibt als experimentell zu betrachten.
Laport 2008 [83]	Der Spendertyp – verwandt oder nicht verwandt – beeinflusst das Gesamtüberleben in den meisten Berichten nicht. Eine Standarddosisreduzierte Konditionierung existiert nicht. Ein längeres Follow-up ist notwendig, um die wahre Bedeutung der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung zu ermitteln.
Mendler 2009 [87]	Für Patienten mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation existiert eine Vielzahl an therapeutischen Optionen. Alle diese Patienten sollten für die Registrierung in klinischen Untersuchungen betrachtet werden. Die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung ist eine angemessene Option für junge Hodgkin-Patienten, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidiviert sind und einen passenden Spender haben.
Murphy 2007 [20]	Für junge Patienten, die nach autologer Stammzelltransplantation ein Rezidiv erleiden, hat die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung ermutigende Responderaten gezeigt. Sie stellt eine von mehreren Therapieoptionen dar. Für Patienten mit multiplen Rezidiven und therapierefraktärem Krankheitsstatus sind neue Ansätze notwendig. Um ihren Platz in der Behandlung des rezidierten HL zu bestimmen, sind weitere Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung notwendig.
Peggs 2008 [78]	Nach Einschätzung der Autoren stellt für Patienten mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung die aktuelle Standardbehandlung bei Patienten mit chemosensibler Erkrankung (und idealerweise kompletter Remission) dar. Sowohl gematchte Geschwister- als auch nicht verwandte Spender können aktuell als geeignet betrachtet werden, während die Nutzung von Nabelschnurblut und haploidentischen Spendern zurzeit experimentell bleibt. Die Situation für chemotherapierefraktäre Patienten ist weniger deutlich. Bei diesen Patienten ist mehr Erfahrung notwendig.
Seftel 2007 [88]	Patienten mit primär progredienter Erkrankung, diejenigen, bei denen eine Salvage-Therapie versagt hat, und diejenigen, die für eine autologe Stammzelltransplantation ungeeignet sind, haben schlechte Prognosen. Bei diesen Patienten werden in klinischen Studien die autologe Tandemtransplantation sowie die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung geprüft. Letztere Therapie ist viel versprechend wegen ihrer relativ niedrigen Toxizität und ihres GvL-Effekts. Aber weitere Studien sind erforderlich, bevor diese Therapie als Routinebestandteil in der Versorgung von Patienten mit schlechter Prognose betrachtet werden kann.

In der Mehrzahl der vorgestellten Übersichtsarbeiten kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung eine vielversprechende Therapieoption für HL-Patienten mit mehrmaligem Rezidiv, insbesondere nach autologer Transplantation, ist. Es besteht jedoch weiterer Klärungsbedarf. Beispielsweise fehlt ein standardisiertes dosisreduziertes Konditionierungsregime. Es wird daher die

Durchführung weiterer Studien gefordert, bevor dieses Therapieverfahren als Routineverfahren in der Versorgung betrachtet werden kann. Speziell zur Bedeutung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender äußern sich die meisten Autoren nicht.

6.4 Empfehlungen zur Auswertung zukünftiger Studien zur allogenen Stammzelltransplantation bei Hodgkin-Lymphom-Patienten mit nicht verwandtem Spender

Die Studienlage zur allogenen Transplantation beim fortgeschrittenen HL wird allgemein als unzureichend betrachtet. Interessante Ergebnisse zeigten dennoch 2 Publikationen [26,27] (siehe Abschnitt 6.2.2), die die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung mit der Chemotherapie ohne Stammzellsupport verglichen. Sie wurden nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, da der Studienarm der allogenen Stammzelltransplantation nicht nach der Art des Spendertyps ausgewertet wurde. Es fanden sich statistisch signifikante, sehr große Unterschiede im Gesamtüberleben zugunsten der allogenen transplantierten Patienten.

Patienten mit HL, für die eine allogene Stammzelltransplantation als eine Therapieoption infrage kommt, befinden sich in einer weit fortgeschrittenen Krankheitsphase. Sie wurden in der Regel mehrmals chemotherapeutisch vorbehandelt und / oder bereits (mehrfach) autolog transplantiert. Im Hinblick auf die Frage des Stellenwerts des Spendertyps sollten die Behandlungsarme in den zuvor beschriebenen Studien getrennt für Patienten mit verwandtem bzw. nicht verwandtem Spender ausgewertet werden.

7 Fazit

Zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender mit der autologen Transplantation oder mit der zytostatischen Therapie ohne Stammzellsupport bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. So bleibt die Frage nach dem Nutzen und Schaden der allogenen Transplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber diesen Therapiealternativen im Grundsatz unbeantwortet.

Zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem und verwandtem Spender konnten dagegen einige wenige Studien identifiziert werden. Aus diesen Studien ließ sich weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber der Transplantation mit einem verwandten Spender ableiten. Eine Äquivalenz kann allerdings aus den in diesem Bericht dargestellten Ergebnissen ebenfalls nicht abgeleitet werden.

Weiterer Forschungsbedarf ist insbesondere bei der Auswertung von Studien zur allogenen Stammzelltransplantation beim Hodgkin-Lymphom zu sehen. Studien, die nicht nach Spendertypen ausgewertet wurden, lassen erkennen, dass die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung im Vergleich zur alleinigen chemo- und / oder strahlentherapeutischen Behandlung bei Patienten mit rezidiertem oder therapierefraktärem Hodgkin-Lymphom das Gesamtüberleben deutlich verbessert. Diese Studien konnten aufgrund der nicht nach Spendertypen getrennten Auswertung nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Im Hinblick auf die Frage des Stellenwerts des Spendertyps sollten die Behandlungsarme der allogenen Transplantation in solchen Studien in Zukunft getrennt für Patienten mit verwandtem bzw. nicht verwandtem Spender ausgewertet werden. Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung im Vergleich zur autologen Transplantation bei (mehrfach) rezidierten oder therapierefraktären Patienten wurden nicht identifiziert, sodass unklar ist, ob der beobachtete Überlebensvorteil auch für diesen Vergleich zutrifft.

In allen für diesen Bericht gesichteten Studien handelte es sich um (mehrfach) rezidierte oder therapierefraktäre Patienten, die intensiv vortheraPIert wurden und in der Mehrzahl auch bereits eine autologe Transplantation erhalten hatten. Unter Einbeziehung der Ergebnisse der zuvor beschriebenen Studien erscheint es daher gerechtfertigt, diesen Patienten aufgrund mangelnder Therapiealternativen eine potenziell kurative Therapie in Form der allogenen Stammzelltransplantation – auch mit nicht verwandtem Spender – anzubieten. Voraussetzung ist allerdings, dass die Patienten hinreichend belastbar sind und eine angemessene Aufklärung der Patienten über die unsichere Datenlage erfolgt.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Akpek 2001

Akpek G, Ambinder RF, Piantadosi S, Abrams RA, Brodsky RA, Vogelsang GB et al. Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(23): 4314-4321.

Anderlini 2008

Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Giralt SA, Andersson B, Ueno NT et al. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica* 2008; 93(2): 257-264.

Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Okoroji GJ, Donato M, Giralt S et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: low transplant-related mortality and impact of intensity of conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(10): 943-951.

Armand 2008

Armand P, Kim HT, Ho VT, Cutler CS, Koreth J, Antin JH et al. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(4): 418-425.

Baker 2003

Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NKC, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1352-1358.

Burroughs 2008

Baron F, Storb R, Storer BE, Maris MB, Niederwieser D, Shizuru JA et al. Factors associated with outcomes in allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning after failed myeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2006; 24(25): 4150-4157.

Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(11): 1279-1287.

Feinstein LC, Sandmaier BM, Maloney DG, Maris MB, Gooley TA, Chauncey TR et al. Allografting after nonmyeloablative conditioning as a treatment after a failed conventional hematopoietic cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(4): 266-272.

Kahl C, Storer BE, Sandmaier BM, Mielcarek M, Maris MB, Blume KG et al. Relapse risk in patients with malignant diseases given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2007; 110(7): 2744-2748.

Castagna 2009

Castagna L, Sarina B, Todisco E, Magagnoli M, Balzarotti M, Bramanti S et al. Allogeneic stem cell transplantation compared with chemotherapy for poor-risk Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(4): 432-438.

Devetten 2009

Devetten MP, Hari PN, Carreras J, Logan BR, Van Besien K, Bredeson CN et al. Unrelated donor reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(1): 109-117.

Espigado 2008

Espigado I, Rios E, Marin-Niebla A, Carmona M, Parody R, Perez-Hurtado JM et al. High rate of long-term survival for high-risk lymphoma patients treated with hematopoietic stem cell transplantation as consolidation or salvage therapy. *Transplant Proc* 2008; 40(9): 3104-3105.

Farina 2009

Farina L, Bruno B, Patriarca F, Spina F, Sorasio R, Morelli M et al. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) predicts clinical outcomes in lymphoma and myeloma patients after reduced-intensity or non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2009; 23(6): 1131-1138.

Freytes 2004

Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD, Bashey A, Bredeson CN, Cairo MS et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood* 2004; 104(12): 3797-3803.

Giralt 2007

Giralt S, Logan B, Rizzo D, Zhang MJ, Ballen K, Emmanouilides C et al. Reduced-intensity conditioning for unrelated donor progenitor cell transplantation: long-term follow-up of the

first 285 reported to the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(7): 844-852.

Milpied 1996

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. *J Clin Oncol* 1996; 14(4): 1291-1296.

Nachbaur 2001

Nachbaur D, Oberaigner W, Fritsch E, Nussbaumer W, Gastl G. Allogeneic or autologous stem cell transplantation (SCT) for relapsed and refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: a single-centre experience. *Eur J Haematol* 2001; 66(1): 43-49.

Peggs 2005

Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005; 365(9475): 1934-1941.

Peggs KS, Thomson K, Hart DP, Geary J, Morris EC, Yong K et al. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. *Blood* 2004; 103(4): 1548-1556.

Peggs 2007

Peggs KS, Sureda A, Qian W, Caballero D, Hunter A, Urbano-Ispizua A et al. Reduced-intensity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: impact of alemtuzumab and donor lymphocyte infusions on long-term outcomes. *Br J Haematol* 2007; 139(1): 70-80.

Peniket 2003

Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, Cordonnier C, Gluckman E, De Witte T et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(8): 667-678.

Robinson 2009

Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, Carella A, Russell N, De Elvira CR et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working

Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100(13): 4310-4316.

Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: Identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009; 94(2): 230-238.

Rodrigues 2009

Rodrigues CA, Sanz G, Brunstein CG, Sanz J, Wagner JE, Renaud M et al. Analysis of risk factors for outcomes after unrelated cord blood transplantation in adults with lymphoid malignancies: a study by the Eurocord-Netcord and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2009; 27(2): 256-263.

Ruiz-Argüelles 2008

Ruiz-Argüelles GJ. Allogeneic stem cell transplantation using non-myeloablative conditioning regimens: results of the Mexican approach. *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl 1): 376-379.

Ruiz-Argüelles GJ, Gomez-Almaguer D. Making allogeneic bone marrow transplantation available to patients in developing countries: the Mexican experience. *Open Hematology Journal* 2008; 2: 67-73.

Sureda 2008

Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 455-462.

Thomson 2008

Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, Cavet J, Hunter A, Parker A et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(9): 765-770.

Tomblyn-Bachanova 2008

Bachanova V, Brunstein CG, Burns LJ, Miller JS, Luo X, Defor T et al. Fewer infections and lower infection-related mortality following non-myeloablative versus myeloablative

conditioning for allotransplantation of patients with lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(3): 237-244.

Majhail NS, Weisdorf DJ, Wagner JE, DeFor TE, Brunstein CG, Burns LJ. Comparable results of umbilical cord blood and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity preparative regimen for advanced Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107(9): 3804-3807.

Tomblyn M, Brunstein C, Burns LJ, Miller JS, MacMillan M, DeFor TE et al. Similar and promising outcomes in lymphoma patients treated with myeloablative or nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(5): 538-545.

9 Literatur

1. Hillmann RS, Ault KA, Rinder HM. Hematology in clinical practice: a guide to diagnosis and management. New York: McGraw-Hill; 2005.
2. Stein H. Hodgkin lymphoma: introduction. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al (Ed). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008. S. 322. (WHO classification of tumours; Band 2).
3. Krause SW, Schmitz S, Engert A. Morbus Hodgkin [online]. 02.10.2006 [Zugriff: 08.02.2010]. URL: <http://www.dgho.de/informationen/leitlinien/lymphome/Morbus%20Hodgkin.pdf>.
4. Hübel K, Thomas RK, Diehl V. Morbus Hodgkin. In: Hiddemann W, Dreyling M, Stein H (Ed). Lymphome: neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. Stuttgart: Thieme; 2004. S. 52-75.
5. Boyle P, Levin B (Ed). World cancer report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
6. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeiten und Trends. Berlin: RKI; 2010. URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28Ir8Y/PDF/22aJOdYnmXV0I.pdf.
7. Diehl V. Therapie des Morbus Hodgkin: Erfahrungen der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe über vier Studiengenerationen. Dtsch Arztebl 2002; 99(25): A1760-A1768.
8. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9(3): 206-216.
9. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 1971; 31(11): 1860-1861.
10. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989; 7(11): 1630-1636.
11. Hiddemann W, Lang N, Dreyling M. Stadieneinteilung. In: Hiddemann W, Dreyling M, Stein H (Ed). Lymphome: neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. Stuttgart: Thieme; 2004. S. 37-39.
12. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009; 20(Suppl 4): iv108-iv109.

13. Fuchs M, Diehl V, Re D. Current strategies and new approaches in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Pathobiology* 2006; 73(3): 126-140.
14. Australian Cancer Network Diagnosis and Management of Lymphoma Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of lymphoma. Sydney: Cancer Council Australia and Australian Cancer Network; 2005. URL: <http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/file/publications/synopses/cp107/cp107.pdf>.
15. National Cancer Institute. Adult Hodgkin lymphoma treatment (PDQ): health professional version [online]. 15.05.2009 [Zugriff: 29.07.2009]. URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adulthodgkins/healthprofessional/allpages/print>.
16. Franklin JG, Paus MD, Pluetschow A, Specht L. Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD003187.
17. Byrne BJ, Gockerman JP. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2007; 12(2): 156-167.
18. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation. Indikationsliste DAG-KBT e.V. [online]. 01.06.2009 [Zugriff: 26.01.2010]. URL: <http://www.dag-kbt.de/inkat/Indikationsliste%20DAG.pdf>.
19. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, De Witte T, Dini G et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(2): 219-234.
20. Murphy F, Sirohi B, Cunningham D. Stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7(3): 297-306.
21. Cashen AF, Bartlett NL. Therapy of relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood Rev* 2007; 21(5): 233-243.
22. Vose JM, Bierman PJ, Anderson JR, Kessinger A, Pierson J, Nelson J et al. Progressive disease after high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancy: clinical course and patient follow-up. *Blood* 1992; 80(8): 2142-2148.
23. Varterasian M, Ratanatharathorn V, Uberti JP, Karanes C, Abella E, Momin F et al. Clinical course and outcome of patients with Hodgkin's disease who progress after autologous transplantation. *Leuk Lymphoma* 1995; 20(1-2): 59-65.

24. Paltiel O, Rubinstein C, Or R, Nagler A, Gordon L, Deutsch L et al. Factors associated with survival in patients with progressive disease following autologous transplant for lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(7): 565-569.
25. Kewalramani T, Nimer SD, Zelenetz AD, Malhotra S, Qin J, Yahalom J et al. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(7): 673-679.
26. Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, Cavet J, Hunter A, Parker A et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(9): 765-770.
27. Castagna L, Sarina B, Todisco E, Magagnoli M, Balzarotti M, Bramanti S et al. Allogeneic stem cell transplantation compared with chemotherapy for poor-risk Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(4): 432-438.
28. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354(17): 1813-1826.
29. Carella AM, Champlin R, Slavin S, McSweeney P, Storb R. Mini-allografts: ongoing trials in humans. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(4): 345-350.
30. Slavin S. Reduced intensity versus truly nonmyeloablative conditioning for stem-cell transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78(7): 964-965.
31. Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004; 101(9): 1936-1946.
32. Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2005; 105(11): 4200-4206.
33. Gratwohl A. Neue Paradigmen in der humanen Stammzelltransplantationsmedizin. *Schweizerisches Medizin-Forum* 2008; 8(6): 92-97.
34. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2007: öffentlicher Teil [online]. 2008 [Zugriff: 29.07.2009]. URL: <http://www.drst.de/download/jb2007.pdf>.
35. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, Rocha V, Apperley J, Frauendorfer K et al. The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(4): 275-291.

36. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9263): 1191-1194.
37. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008; 148(4): 295-309.
38. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
39. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
40. Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Castelnovo E, Payne L. Do the findings of case series studies vary significantly according to methodological characteristics? *Health Technol Assess* 2005; 9(2): iii-iv, 1-146.
41. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008; 336(7644): 601-605.
42. Punt CJ, Buyse M, Kohne CH, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ et al. Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(13): 998-1003.
43. Niederwieser D, Schmitz N. Allogene Stammzelltransplantation nach reduzierter Konditionierung: eine Therapie für ältere Patienten mit bösartigen hämatologischen Erkrankungen. *Dtsch Arztebl* 2002; 99(36): A2347-A2348.
44. Akpek G, Ambinder RF, Piantadosi S, Abrams RA, Brodsky RA, Vogelsang GB et al. Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(23): 4314-4321.
45. 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. *J Clin Oncol* 1996; 14(4): 1291-1296.
46. Nachbaur D, Oberaigner W, Fritsch E, Nussbaumer W, Gastl G. Allogeneic or autologous stem cell transplantation (SCT) for relapsed and refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: a single-centre experience. *Eur J Haematol* 2001; 66(1): 43-49.

47. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, Cordonnier C, Gluckman E, De Witte T et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(8): 667-678.
48. Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 455-462.
49. Peggs KS, Sureda A, Qian W, Caballero D, Hunter A, Urbano-Ispizua A et al. Reduced-intensity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: Impact of alemtuzumab and donor lymphocyte infusions on long-term outcomes. *Br J Haematol* 2007; 139(1): 70-80.
50. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Giralt SA, Andersson B, Ueno NT et al. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica* 2008; 93(2): 257-264.
51. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Okoroji GJ, Donato M, Giralt S et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: low transplant-related mortality and impact of intensity of conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(10): 943-951.
52. Armand P, Kim HT, Ho VT, Cutler CS, Koreth J, Antin JH et al. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(4): 418-425.
53. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(11): 1279-1287.
54. Kahl C, Storer BE, Sandmaier BM, Mielcarek M, Maris MB, Blume KG et al. Relapse risk in patients with malignant diseases given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2007; 110(7): 2744-2748.
55. Baron F, Storb R, Storer BE, Maris MB, Niederwieser D, Shizuru JA et al. Factors associated with outcomes in allogeneic hematopoietic cell transplantation with

nonmyeloablative conditioning after failed myeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2006; 24(25): 4150-4157.

56. Feinstein LC, Sandmaier BM, Maloney DG, Maris MB, Gooley TA, Chauncey TR et al. Allografting after nonmyeloablative conditioning as a treatment after a failed conventional hematopoietic cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(4): 266-272.

57. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005; 365(9475): 1934-1941.

58. Peggs KS, Thomson K, Hart DP, Geary J, Morris EC, Yong K et al. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. *Blood* 2004; 103(4): 1548-1556.

59. Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: Identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009; 94(2): 230-238.

60. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, Carella A, Russell N, Ruiz de Elvira C et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100(13): 4310-4316.

61. Tomblyn M, Brunstein C, Burns LJ, Miller JS, MacMillan M, DeFor TE et al. Similar and promising outcomes in lymphoma patients treated with myeloablative or nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(5): 538-545.

62. Bachanova V, Brunstein CG, Burns LJ, Miller JS, Luo X, Defor T et al. Fewer infections and lower infection-related mortality following non-myeloablative versus myeloablative conditioning for allotransplantation of patients with lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(3): 237-244.

63. Majhail NS, Weisdorf DJ, Wagner JE, Defor TE, Brunstein CG, Burns LJ. Comparable results of umbilical cord blood and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity preparative regimen for advanced Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107(9): 3804-3807.

64. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NKC, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1352-1358.

65. Espigado I, Rios E, Marin-Niebla A, Carmona M, Parody R, Perez-Hurtado JM et al. High rate of long-term survival for high-risk lymphoma patients treated with hematopoietic stem cell transplantation as consolidation or salvage therapy. *Transplant Proc* 2008; 40(9): 3104-3105.
66. Farina L, Bruno B, Patriarca F, Spina F, Sorasio R, Morelli M et al. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) predicts clinical outcomes in lymphoma and myeloma patients after reduced-intensity or non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2009; 23(6): 1131-1138.
67. Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD, Bashey A, Bredeson CN, Cairo MS et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood* 2004; 104(12): 3797-3803.
68. Devetten MP, Hari PN, Carreras J, Logan BR, Van Besien K, Bredeson CN et al. Unrelated donor reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(1): 109-117.
69. Giralt S, Logan B, Rizzo D, Zhang MJ, Ballen K, Emmanouilides C et al. Reduced-intensity conditioning for unrelated donor progenitor cell transplantation: long-term follow-up of the first 285 reported to the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(7): 844-852.
70. Rodrigues CA, Sanz G, Brunstein CG, Sanz J, Wagner JE, Renaud M et al. Analysis of risk factors for outcomes after unrelated cord blood transplantation in adults with lymphoid malignancies: a study by the Eurocord-Netcord and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2009; 27(2): 256-263.
71. Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D. Making allogeneic bone marrow transplantation available to patients in developing countries: the Mexican experience. *Open Hematology Journal* 2008; 2: 67-73.
72. Ruiz-Arguelles GJ. Allogeneic stem cell transplantation using non-myeloablative conditioning regimens: results of the Mexican approach. *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl 1): 376-379.
73. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Med-AB forms manual: a guide to the completion of the EBMT HSCT Med-AB forms [online]. 12.01.2010 [Zugriff: 04.03.2010]. URL: http://www.ebmt.org/4Registry/Registry_docs/Forms%20and%20manuals/MED-AB_Manual_being_edited.pdf.

74. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(6): 825-828.
75. Martin Andres A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17: 555-574.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 09.07.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
77. Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 1996; 313(7048): 36-39.
78. Peggs KS, Anderlini P, Sureda A. Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 143(4): 468-480.
79. Sureda A, Canals A, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune ML et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning (RIC-allo) in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (HL): final analysis of the HDR-Allo Protocol; a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas / Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party (LWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2009; 114(22): A658.
80. Scheid C, Dreger P, Beelen DW, Bornhäuser M, Stelljes M, Kröger N et al. Allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's disease from sibling and unrelated donors: the German Cooperative Transplantation Study Group experience. *Blood* 2009; 114(22): A2293.
81. Chen R, Palmer J, Popplewell L, Shen J, Smith E, Delioukina M et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) can induce durable remission in heavily pretreated relapsed Hodgkin lymphoma (HL). *Blood* 2009; 114(22): A1192.
82. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology* 2008: 326-333.
83. Laport GG. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Hodgkin lymphoma: a concise review. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(10): 1854-1859.
84. Nowak J. Role of HLA in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(Suppl 2): S71-S76.
85. Anderlini P, Champlin RE. Reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: where do we stand? *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(6): 599-602.

86. Cashen AF, Bartlett NL. Salvage regimens for Hodgkin lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6(7): 517-524.
87. Mendler JH, Friedberg JW. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2009; 14(4): 425-432.
88. Seftel M, Rubinger M. The role of hematopoietic stem cell transplantation in advanced Hodgkin Lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2007; 37(1): 49-56.
89. Castagna L, Sarina B, Benedetti F, Milone G, Patriarca P, Viviani S et al. Allogeneic stem cell transplantation after a ric regimen prolongs the survival in patients with hodgkin lymphoma (HL) relapsed after high-dose chemotherapy: a retrospective study based on donor availability. *Haematologica* 2008; 93(Suppl 1): 190.
90. Sarina B, Castagna L, Benedetti F, Patriarca F, Malagola M, Ferrari S et al. RIC allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a GITMO retrospective study based on time of HLA typing and donor availability. *Blood* 2008; 112(11): A460.
91. Gastinne T, Delaunay J, Mahe B, Dubruille V, Blin N, Ayari S et al. Reduced-intensity conditioning (RIC) allogeneic stem cell transplantation (ALLO-SCT) in relapsed or refractory hodgkin's disease (HD): disease status at transplant is a major factor for outcome. *Haematologica* 2008; 93(Suppl 1): 244-245.
92. Neben K, Meissner J, Dietrich S, Hensel M, Krämer A, Witzens-Harig M et al. High-dose therapy with peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease: a single-institution 20-year follow-up experience. *Onkologie* 2009; 32(Suppl 4): 51.
93. Neben K, Hohaus S, Goldschmidt H, Egerer G, Voso MT, Ho AD et al. High-dose therapy with peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease: long-term outcome and prognostic factors. *Ann Hematol* 2000; 79(10): 547-555.
94. Patriarca F, Sperotto A, Battista ML, Toffoletti E, Medeot M, Simeone E et al. Co-morbidity Index, pretransplant disease status, graft-versus-host disease and fungal infections are the main outcome predictors after allogeneic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(Suppl 1): 207.
95. Pohlman B, Jin T, Kuczkowski E, Brown S, Sobecks R, Kalaycio M et al. Non-myeloablative vs. conventional allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Blood* 2005; 106(11): A1132.

96. Rambaldi A, Carobbio A, Lombardini L, Lamparelli T, Pollichieni S, Oneto R et al. Survival improvement of unrelated hematopoietic stem cells transplantation with reduced intensity regimes in high-risk patients for age or disease (on behalf of GITMO). *Haematologica* 2008; 93(Suppl 1): 139-140.
97. Labussiere H, Rigon MR, Brice P, Ribaud P, Rocha V, Petropoulou A et al. Retrospective monocentric study of patients with refractory Hodgkin lymphoma: allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) compared to conventional treatment using the propensity score matching method. *Blood* 2009; 114(22): A3372.
98. Scheid C, Dreger P, Beelen D, Bornhäuser M, Stelljes M, Kröger N et al. Allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkins disease: similar outcome with related or unrelated donors: a retrospective analysis of the German Cooperative Transplantation Study Group. *Onkologie* 2009; 32(Suppl 4): 29.
99. Toma A, Chir Z, Appert ML, Boiron JM, Bordigoni P, Vernant JP et al. Reduced-intensity allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors: results of 130 adult patients from the French Registry. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(Suppl 1): 198.
100. Valkova V, Benesova K, Vitek A, Faber E, Koristek Z, Zak P et al. Allogeneic stem cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(Suppl 1): 146.
101. Valkova V, Benesova K, Vitek A, Faber E, Mayer J, Zak P et al. The results of allogeneic transplants in patients with malignant lymphoma: a retrospective analysis of data from the Czech National Registry. *Neoplasma* 2009; 56(1): 76-83.

Anhang A – Suchstrategien**1. The Cochrane Library (Wiley)**

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: November 2008

ID	Suchformulierung	Hits
#1	MeSH descriptor Stem Cell Transplantation explode all trees	1006
#2	MeSH descriptor Bone Marrow Transplantation, this term only	1200
#3	MeSH descriptor Transplantation, Homologous explode all trees	962
#4	MeSH descriptor Transplantation, Autologous explode all trees	879
#5	(marrow or stem* NEAR/6 transplantation*):ti,ab,kw	5691
#6	(graft* NEAR/6 versus):ti,ab,kw	784
#7	(allogen*):ti,ab,kw	1676
#8	(allo NEXT SCT):ti,ab,kw	12
#9	(allograft*):ti,ab,kw	1506
#10	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	8540
#11	MeSH descriptor Hodgkin Disease explode all trees	554
#12	MeSH descriptor Reed-Sternberg Cells explode all trees	2
#13	(hodgkin*):ti,ab,kw	2649
#14	(#11 OR #12 OR #13)	2649
#15	(#10 AND #14)	530
#16	(#15) [Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments]	12
#17	MeSH descriptor Lymphoma, Non-Hodgkin explode all trees	952
#18	(#17 AND NOT (#11 OR #12))	841
#19	(#11 OR #12 OR (#13 AND NOT #18))	2020
#20	(#10 AND #19) [Clinical Trials]	320

2. Embase (OVID)

- EMBASE 1980 to 2008 Week 44

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: November 2008

ID	Suchformulierung	Hits
1	exp Bone marrow transplantation/	33774
2	exp Stem cell transplantation/	29319
3	allograft/ or allotransplantation/	15613
4	((marrow or stem\$) adj6 transplantation\$).ab,ti.	35481
5	(graft\$ adj6 versus).ab,ti.	13776
6	homograft.ab,ti.	1552
7	allogen\$.ab,ti.	33219
8	allo?SCT.ab,ti.	117
9	allograft\$.ab,ti.	34498
10	or/1-9	120554
11	exp Hodgkin Disease/th, dt, dr	5905
12	hodgkin\$.ab,ti.	32789
13	exp Nonhodgkin Lymphoma/ not 11	53036
14	11 or (12 not 13)	16780
15	and/10,14	2237

3. Medline (OVID)

- Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Medline (1950 to Present)
- Medline Daily Update (November 05, 2008)

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: November 2008

ID	Suchformulierung	Hits
1	exp Stem Cell Transplantation/	30497
2	Bone Marrow Transplantation/	36830
3	exp Transplantation, Homologous/	68637
4	Transplantation, Autologous/	37523
5	((marrow or stem\$) adj6 transplantation\$).ab,ti.	42381
6	(graft\$ adj6 versus).ab,ti.	16878
7	homograft.ab,ti.	3023
8	allogen\$.ab,ti.	40958
9	allo?SCT.ab,ti.	143
10	allograft\$.ab,ti.	42037
11	or/1-10	199915
12	exp Hodgkin Disease/	28543
13	Reed-Sternberg Cells/	808
14	hodgkin\$.ab,ti.	44929
15	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/ not (12 or 13)	62171
16	12 or 13 or (14 not 15)	40101
17	and/11,16	2265

Anhang B – Liste der als Vollpublikation überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

1. Ahmed T, Lake D, Feldman E, Seiter K, Helson L, Mittelman A et al. Factors influencing prognosis after dose-intensive therapy for recurrent or refractory Hodgkin's disease: results of sequential trials; a case for treating patients with resistant disease. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 770: 305-314.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

2. Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, Urbano-Ispizua A, Ribera JM, Canales M et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a Spanish prospective cooperative protocol. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(2): 172-183.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

3. Anasetti C, Beatty PG, Storb R, Martin PJ, Mori M, Sanders JE et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol* 1990; 29(2): 79-91.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

4. Anderlini P, Acholonu SA, Okoroji GJ, Andersson BS, Couriel DR, De Lima MJ et al. Donor leukocyte infusions in relapsed Hodgkin's lymphoma following allogeneic stem cell transplantation: CD3+ cell dose, GVHD and disease response. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(6): 511-514.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

5. Anderlini P, Giralt S, Andersson B, Ueno NT, Khouri I, Acholonu S et al. Allogeneic stem cell transplantation with fludarabine-based, less intensive conditioning regimens as adoptive immunotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(6): 615-620.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

6. Anderlini P, Saliba R, Donato M, Giralt S, Andersson B, Ueno N et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation from matched related and unrelated donors in relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Haematologica* 2005; 90(Suppl 2): 51-52.

Ausschlussgrund: A3 (*keine Vollpublikation verfügbar*)

7. Anderlini P, Saliba RM, Acholonu S, Giralt SA, Khouri IF, Andersson B et al. Two-year follow-up results at the M.D. Anderson Hospital with reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation with fludarabine-melphalan as preparative regimen in relapsed/refractory Hodgkins Lymphoma: comparable outcome with matched related and unrelated donors. *Blood* 2006; 108(11): 888.

Ausschlussgrund: A3 (*keine Vollpublikation verfügbar*)

8. 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(12): 2342-2350.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

9. Andrykowski MA, Bishop MM, Hahn EA, Cella DF, Beaumont JL, Brady MJ et al. Long-term health-related quality of life, growth, and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2005; 23(3): 599-608.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

10. Appelbaum FR, Sullivan KM, Buckner CD, Clift RA, Deeg HJ, Fefer A et al. Treatment of malignant lymphoma in 100 patients with chemotherapy, total body irradiation, and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1987; 5(9): 1340-1347.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

11. Appelbaum FR, Sullivan KM, Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Deeg HJ et al. Allogeneic marrow transplantation in the treatment of MOPP-resistant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985; 3(11): 1490-1494.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

12. Ardeschna KM, Kakouros N, Qian W, Powell MG, Saini N, D'Sa S et al. Conventional second-line salvage chemotherapy regimens are not warranted in patients with malignant lymphomas who have progressive disease after first-line salvage therapy regimens. *Br J Haematol* 2005; 130(3): 363-372.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

13. Atkinson K, Nivison-Smith I, Hawkins T. Haemopoietic stem cell transplantation in Australia, 1992-95: a report from the Australian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Aust N Z J Med* 1997; 27(4): 408-419.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

14. Avalos BR, Klein JL, Kapoor N, Tutschka PJ, Klein JP, Copelan EA. Preparation for marrow transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma using Bu/CY. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12(2): 133-138.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

15. Baron F, Maris MB, Storer BE, Sandmaier BM, Panse JP, Chauncey TR et al. High doses of transplanted CD34+ cells are associated with rapid T-cell engraftment and lessened risk of graft rejection, but not more graft-versus-host disease after nonmyeloablative conditioning and unrelated hematopoietic cell transplantation. *Leukemia* 2005; 19(5): 822-828.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

16. Baron F, Storb R. Current roles for allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative or reduced-intensity conditioning. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005; 3(10): 799-813.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

17. Bearman SI, Appelbaum FR, Back A, Petersen FB, Buckner CD, Sullivan KM et al. Regimen-related toxicity and early posttransplant survival in patients undergoing marrow transplantation for lymphoma. *J Clin Oncol* 1989; 7(9): 1288-1294.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

18. Bensinger WI, Clift R, Martin P, Appelbaum FR, Demirer T, Gooley T et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced hematologic malignancies: a retrospective comparison with marrow transplantation. *Blood* 1996; 88(7): 2794-2800.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

19. Bertz H, Illerhaus G, Veelken H, Finke J. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with relapsed or refractory lymphomas: comparison of high-dose conventional conditioning versus fludarabine-based reduced-intensity regimens. *Ann Oncol* 2002; 13(1): 135-139.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

20. Bezwoda WR, Dansey R. High-dose chemotherapy with bone-marrow rescue for treatment of relapsed and refractory hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1989; 1(1): 71-75.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

21. Bierman PJ. Timing of bone marrow transplantation in therapy of Hodgkin's disease. *Cancer Treat Res* 1993; 66: 21-36.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

22. Bishton MJ, Lush RJ, Byrne JL, Russell NH, Shaw BE, Haynes AP. Ifosphamide, etoposide and epirubicin is an effective combined salvage and peripheral blood stem cell mobilisation regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Br J Haematol* 2007; 136(5): 752-761.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

23. Bitan M, Or R, Shapira MY, Ackerstein A, Samuel S, Slavin S. Nonmyeloablative stem cell transplantation using lymphoablative rather than myeloablative conditioning in the prefludarabine era by ATG and limiting doses cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(10): 953-958.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

24. Blue Cross Blue Shield Association. Nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation for malignancy. Chicago: BCBS; 2001.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

25. Brandt L, Kimby E, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in Hodgkin's disease. Acta Oncol 2001; 40(2-3): 185-197.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

26. Branson K, Chopra R, Kottaridis PD, McQuaker G, Parker A, Schey S et al. Role of nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation after failure of autologous transplantation in patients with lymphoproliferative malignancies. J Clin Oncol 2002; 20(19): 4022-4031.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

27. Buser AS, Heim D, Bucher C, Tichelli A, Gratwohl A, Passweg JR. High-dose chemotherapy using BEAM for tumor debulking without stem cell support followed by early allogeneic reduced intensity conditioning transplantation to induce a graft-versus-lymphoma effect in patients with high risk or refractory lymphoma. Bone Marrow Transplant 2004; 33(10): 1011-1014.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

28. Caliskan Y, Besisik SK, Sargin D, Ecker T. Early renal injury after myeloablative allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2006; 38(2): 141-147.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

29. Carella AM, Cavaliere M, Lerma E, Ferrara R, Tedeschi L, Romanelli A et al. Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem-cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2000; 18(23): 3918-3924.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

30. Carella AM, Congiu A, Meloni G, Cimino G, Mazza P, Mangoni L et al. High-dose chemotherapy/ABMT in 72 patients with advanced resistant Hodgkin's disease (HD). Bone Marrow Transplant 1988; 3(Suppl 1): 60-62.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

31. Carella AM, Lerma E, Dejana A, Corsetti MT, Celesti L, Bruni R et al. Engraftment of HLA-matched sibling hematopoietic stem cells after immunosuppressive conditioning regimen in patients with hematologic neoplasias. Haematologica 1998; 83(10): 904-909.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

32. Carella AM, Marmont AM. Salvage treatment for advanced resistant Hodgkin's lymphoma: the role of bone marrow transplantation. *Haematologica* 1988; 73(2): 93-99.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

33. Carella AM, Marmont AM. Treatment of resistant Hodgkin's lymphoma with bone marrow transplantation in Italy. *Recent Results Cancer Res* 1989; 117: 239-241.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

34. Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, Milligan DW, Kottaridis PD, Verfuert S et al. Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. *Blood* 2002; 99(3): 1071-1078. –

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

35. Chen PM, Fan S, Liu CJ, Hsieh RK, Liu JH, Chuang MW et al. Complications of bone marrow transplantation in Chinese. *Haematol Blood Transfus* 1990; 33: 712-714.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

36. College voor Zorgverzekeringen. The effect of peripherally isolated stem cells on haematological recovery from high-dose chemotherapy in patients with Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma: primary research. Diemen: CVZ; 2000.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

37. Cooney JP, Stiff PJ, Toor AA, Parthasarathy M. BEAM allogeneic transplantation for patients with Hodgkin's disease who relapse after autologous transplantation is safe and effective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(3): 177-182.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

38. Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007; 21(11): 2316-2323.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

39. Cucuianu A, Bosly A. Hematopoietic stem cell transplantation in malignant lymphoproliferative diseases: a single center, retrospective study. *Rom J Intern Med* 1999; 37(3): 227-237.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

40. Dann EJ, Daugherty CK, Larson RA. Allogeneic bone marrow transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(5): 369-374.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

41. Demirer T, Weaver CH, Buckner CD, Petersen FB, Bensinger WI, Sanders J et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by allogeneic bone marrow transplantation in patients with lymphoid malignancies who had received prior dose-limiting radiation therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13(3): 596-602.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

42. Denier C, Bourhis JH, Lacroix C, Koscielny S, Bosq J, Sigal R et al. Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. *Neurology* 2006; 67(11): 1990-1997.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

43. Dey BR, McAfee S, Colby C, Sackstein R, Saidman S, Tarbell N et al. Impact of prophylactic donor leukocyte infusions on mixed chimerism, graft-versus-host disease, and antitumor response in patients with advanced hematologic malignancies treated with nonmyeloablative conditioning and allogeneic bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(5): 320-329.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

44. Dey BR, McAfee S, Sackstein R, Colby C, Saidman S, Weymouth D et al. Successful allogeneic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning in patients with relapsed hematologic malignancy following autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7(11): 604-612.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

45. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zollinger R, Connors JM. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003: 225-247.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

46. Duell T, Van Lint MT, Ljungman P, Tichelli A, Socie G, Apperley JF et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1997; 126(3): 184-192.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

47. ECRI Institute. High dose chemotherapy with allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's disease. Plymouth Meeting: ECRI; 2002.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

48. Elmaagacli AH, Beelen DW, Becks HW, Mobascher A, Stockova J, Trzensky S et al. Molecular studies of chimerism and minimal residual disease after allogeneic peripheral blood progenitor cell or bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(2): 397-403.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

49. Enblad G, Hagberg H, Gustavsson A, Glimelius B. Methyl-GAG, ifosfamide, methotrexate and etoposide (MIME) as salvage therapy for Hodgkin's disease: a prospective study. *Eur J Haematol* 1998; 60(3): 166-171.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

50. Faulkner RD, Craddock C, Byrne JL, Mahendra P, Haynes AP, Prentice HG et al. BEAM-alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity, and survival in 65 patients. *Blood* 2004; 103(2): 428-434.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

51. Frere P, Hermanne JP, Debouge MH, De Mol P, Fillet G, Beguin Y. Bacteremia after hematopoietic stem cell transplantation: incidence and predictive value of surveillance cultures. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(7): 745-749.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

52. 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(2): 572-578.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

53. Georges GE, Maris M, Sandmaier BM, Malone DG, Feinstein L, Niederweiser D et al. Related and unrelated nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl 1): 184-189.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

54. Glossmann JP, Josting A, Pfistner B, Paulus U, Engert A. A randomized trial of chemotherapy with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) plus peripheral stem cell transplantation (PBSCT) vs single-agent high-dose chemotherapy followed by BEAM plus PBSCT in patients with relapsed Hodgkin's disease (HD-R2). *Ann Hematol* 2002; 81(8): 424-429.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

55. Gozdzik J, Hansz J. High dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin's disease [Polnisch]. *Pol Arch Med Wewn* 2001; 105(Suppl): 155-157.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

56. Gutman JA, Bearman SI, Nieto Y, Sweetenham JW, Jones RB, Shpall EJ et al. Autologous transplantation followed closely by reduced-intensity allogeneic transplantation as consolidative immunotherapy in advanced lymphoma patients: a feasibility study. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(5): 443-451.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

57. Hagemeister FB. Stem-cell transplant for Hodgkin's lymphoma: does choice of therapy prior to high-dose treatment matter? Commentary. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2(7): 344-345.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

58. Hahn T, Benekli M, Wong C, Moysich KB, Hyland A, Michalek AM et al. A prognostic model for prolonged event-free survival after autologous or allogeneic blood or marrow transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(6): 557-566.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

59. Hanel M, Kroger N, Hoffknecht MM, Peters SO, Metzner B, Fiedler F et al. ASHAP: an effective salvage therapy for recurrent and refractory malignant lymphomas. *Ann Hematol* 2000; 79(6): 304-311.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

60. Helbig G, Stella-Holowiecka B, Wojnar J, Krawczyk M, Krzemien S, Wojciechowska-Sadus M et al. Pure red-cell aplasia following major and bi-directional ABO-incompatible allogeneic stem-cell transplantation: recovery of donor-derived erythropoiesis after long-term treatment using different therapeutic strategies. *Ann Hematol* 2007; 86(9): 677-683.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

61. Hiddemann W, Schmitz N, Pfreundschuh M, Pflüger KH, Ollech-Chwoyka J, Tirier C et al. Treatment of refractory Hodgkin's disease with high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone in combination: results of a clinical phase II study of the German Hodgkin Study Group. *Cancer* 1990; 66(5): 838-843.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

62. Hjermstad MJ, Knobel H, Brinch L, Fayers PM, Loge JH, Holte H et al. A prospective study of health-related quality of life, fatigue, anxiety and depression 3-5 years after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(3): 257-266.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

63. Holowiecki J, Wojnar J, Krawczyk-Kulis M, Kruzel T, Markiewicz M, Kopera M et al. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation in single centre experience. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(Suppl 4): S100-S103.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

64. Imamura M, Asano S, Harada M, Ikeda Y, Kato K, Kato S et al. Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. *Int J Hematol* 2006; 83(2): 164-178.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

65. Jillella AP, Shafer D, Klumpp TR, Emmons RVB, Mangan KF. Mixed chimerism and graft failure following conditioning with the fludarabine and cyclophosphamide nonablative regimen: conversion to full donor chimerism. *Am J Hematol* 2007; 82(6): 419-426.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

66. Jones RJ, Ambinder RF, Piantadosi S, Santos GW. Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1991; 77(3): 649-653.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

67. Jones RJ, Piantadosi S, Mann RB, Ambinder RF, Seifter EJ, Vriesendorp HM et al. High-dose cytotoxic therapy and bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990; 8(3): 527-537.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

68. Josting A, Engert A, Diehl V, Canellos GP. Prognostic factors and treatment outcome in patients with primary progressive and relapsed Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13(Suppl 1): 112-116.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

69. Josting A, Schmitz N. Behandlung von Progressen und Rezidiven des Hodgkin-Lymphoms. *Onkologie* 2005; 11(9): 948-958.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

70. Kahn ST, Flowers CR, Lechowicz MJ, Hollenbach K, Johnstone PAS. Refractory or relapsed Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: optimizing involved-field radiotherapy in transplant patients. *Cancer J* 2005; 11(5): 425-431.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

71. Kersey JH, Meuwissen HJ, Good RA. Graft versus host reactions following transplantation of allogeneic hematopoietic cells. *Hum Pathol* 1971; 2(3): 389-402.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

72. Ketterer N, Sonet A, Dumontet C, Moullet I, Thieblemont C, Espinouse D et al. Toxicities after peripheral blood progenitor cell transplantation for lymphoid malignancies: analysis of 300 cases in a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(12): 1309-1315.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

73. Knobel H, Loge JH, Brenne E, Fayers P, Hjermstad MJ, Kaasa S. The validity of EORTC QLQ-C30 fatigue scale in advanced cancer patients and cancer survivors. *Palliat Med* 2003; 17(8): 664-672.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

74. Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. Risk of secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following standard-dose chemotherapy or high-dose chemotherapy with stem cell support in patients with potentially curable malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124(3-4): 207-214.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

75. Kornblit B, Masmus T, Madsen HO, Ryder LP, Svejgaard A, Jakobsen B et al. Haematopoietic cell transplantation with non-myeloablative conditioning in Denmark: disease-specific outcome, complications and hospitalization requirements of the first 100 transplants. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(10): 851-859.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

76. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, Chakraverty RK, Chakrabarti S, Robinson S et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2000; 96(7): 2419-2425.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

77. Kröger N, Hoffknecht M, Hänel M, Krüger W, Zeller W, Stockschräder M et al. Busulfan, cyclophosphamide and etoposide as high-dose conditioning therapy in patients with malignant lymphoma and prior dose-limiting radiation therapy. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(12): 1171-1175.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

78. Lim SH, Zhang Y, Burris C, Townsend M. Successful salvage with unrelated umbilical cord blood transplant for Hodgkin's disease relapsed following autologous stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(3): 213-214.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

79. Lundberg JH, Hansen RM, Chitambar CR, Lawton CA, Gottlieb M, Anderson T et al. Allogeneic bone marrow transplantation for relapsed and refractory lymphoma using genotypically HLA-identical and alternative donors. *J Clin Oncol* 1991; 9(10): 1848-1859.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

80. Lush RJ, Jones SG, Haynes AP. Advanced-stage, chemorefractory lymphocyte-predominant Hodgkin's disease: long-term follow-up of allografting and monoclonal antibody therapy. *Br J Haematol* 2001; 114(3): 734-735.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

81. Majolino I, Pearce R, Taghipour G, Goldstone AH. Peripheral-blood stem-cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: a new matched-pair analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry Data. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 509-517.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

82. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Maloney DG, Shizuru JA, Agura E et al. Unrelated donor granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cell transplantation after nonmyeloablative conditioning: the effect of postgrafting mycophenolate mofetil dosing. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(4): 454-465.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

83. Mendoza E, Territo M, Schiller G, Lill M, Kunkel L, Wolin M. Allogeneic bone marrow transplantation for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(2): 299-303.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

84. Mertens AC, Ramsay NK, Kouris S, Neglia JP. Patterns of gonadal dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(4): 345-350.

Ausschlussgrund: E4 (*keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert*)

85. Michelson JD, Gornet M, Codd T, Torres J, Lanighan K, Jones R. Bone morphology after bone marrow transplantation for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Exp Hematol* 1993; 21(3): 475-482.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

86. Nachbaur D, Schwaighofer H, Thaler J, Weyrer W, Fink M, Nussbaumer W et al. Innsbrucker Ergebnisse mit der Knochenmarktransplantation in der Behandlung hämatologischer Neoplasien und solider Tumoren. *Wien Klin Wochenschr* 1994; 106(7): 201-207.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

87. Nagler A, Slavin S, Varadi G, Naparstek E, Samuel S, Or R et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(10): 1021-1028.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

88. Neben K, Hohaus S, Goldschmidt H, Egerer G, Voso MT, Ho AD et al. High-dose therapy with peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease: long-term outcome and prognostic factors. *Ann Hematol* 2000; 79(10): 547-555.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

89. Nevo S, Swan V, Enger C, Wojno KJ, Bitton R, Shabooti M et al. Acute bleeding after bone marrow transplantation (BMT)-incidence and effect on survival: a quantitative analysis in 1402 patients. *Blood* 1998; 91(4): 1469-1477.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

90. Ortega JJ, Olive T, De Heredia CD, Llorca A. Secondary malignancies and quality of life after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(Suppl 1): S83-S87.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

91. Oyan B, Koc Y, Kars A, Turker A, Akyuz C, Guc D et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hematologic malignancies and solid tumors: Hacettepe University Institute of Oncology experience. *Turkish Journal of Cancer* 2003; 33(1): 27-39.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

92. Pedrazzoli P, Da Prada GA, Giorgiani G, Schiavo R, Zambelli A, Giraldo E et al. Allogeneic blood stem cell transplantation after a reduced-intensity, preparative regimen: a pilot study in patients with refractory malignancies. *Cancer* 2002; 94(9): 2409-2415.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

93. Perry AR, Peniket AJ, Watts MJ, Leverett D, Goldstone AH, Linch DC. Peripheral blood stem cell versus autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease: equivalent survival outcome in a single-centre matched-pair analysis. *Br J Haematol* 1999; 105(1): 280-287.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

94. Phillips GL, Barnett MJ, Brain MC, Chan KW, Huebsch LB, Klingemann HG et al. Allogeneic bone marrow transplantation using unrelated donors: a pilot study of the Canadian Bone Marrow Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8(6): 477-487.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

95. Phillips GL, Reece DE, Barnett MJ, Connors JM, Fay JW, Herzig GP et al. Allogeneic marrow transplantation for refractory Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989; 7(8): 1039-1045.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

96. Porter DL, Luger SM, Duffy KM, Stadtmaier EA, Laport G, Schuster SJ et al. Allogeneic cell therapy for patients who relapse after autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7(4): 230-238.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

97. Rapoport AP, DiPersio JF, Martin BA, Duerst RE, Kouides PA, Liesveld JL et al. Patients > or = age 40 years undergoing autologous or allogeneic BMT have regimen-related mortality rates and event-free survivals comparable to patients < age 40 years. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(4): 523-530.

Ausschlussgrund: E1 (*kein Patientenkollektiv wie im Berichtsplan definiert*)

98. Rigden JP, Cornetta K, Srour EF, Hanna M, Broun ER, Hromas R et al. Minimizing graft rejection in allogeneic T cell-depleted bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*

1996; 18(5): 913-919.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

99. Ruiz-Arguelles GJ, Lopez-Martinez B, Lopez-Ariza B. Successful allogeneic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning in patients with relapsed Hodgkin's disease following autologous stem cell transplantation. Arch Med Res 2003; 34(3): 242-245.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

100. Schenkein DP, Kanteti R, McCann J, Roitman D, Berkman, Morelli I. A randomized trial of filgrasteim (G-CSF) primed peripheral blood stem cells (PBSC) vs bone marrow as a reconstitution source for high dose chemotherapy in patients with lymphoma and Hodgkin's disease: a clinical and molecular analysis. Ann Oncol 1996; 7(Suppl 3): 71.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

101. Schmitz N, Glass B, Dreger P, Haferlach T, Horst HA, Ollech-Chwoyka J et al. High-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell rescue in patients with relapsed Hodgkin's disease. Ann Hematol 1993; 66(5): 251-256.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

102. Schmitz N, Sextro M, Hasenclever D, Carella A, Fiedler F, Schlimok G et al. HD-R1: first results of a randomized trial comparing aggressive chemotherapy with high-dose therapy (HDT) and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with chemosensitive relapse of Hodgkin's disease (HD). Blood 1997; 90(10 Suppl 1 Pt 1): 115a.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

103. Schmitz N, Sextro M, Pfistner B, Hasenclever D, Tesch H, Carella A et al. High-dose therapy (HDT) followed by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease (HD): final results of a randomized GHSG and EBMT Trial (HD-R1). Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res 1999; 18: 2a.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

104. Schots R, Steenssens L, Van Riet I, Flament J, Van Camp B. Peripheral stem cell transplantation in the treatment of nonhodgkin lymphoma, hodgkin disease and multiple myeloma [Niederländisch]. Ned Tijdschr Geneesk 1994; 50(5): 365-372.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

105. Schwartzberg LS, Birch R, Sysel IA, McAneny B, Leff R, Spinolo J et al. Dose chemotherapy (HDC) with peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) for patients (pts) with relapsed/refractory Hodgkins disease (HD) and non-Hodgkins lymphoma (NHL): a randomized phase III comparison of two regimens. Blood 2000; 96(11 Pt 1): 482a.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

106. Stötzer OJ, Schleuning M, Ledderose G, Hiddemann W, Kolb HJ. Allogene Transplantation maligner Lymphome. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126(39): 1062-1069.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

107. Sureda A, Schmitz N. Allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation after reduced conditioning for primary refractory or relapsed Hodgkin's disease: HDR-Allo. 2004.

Ausschlussgrund: A3 (*keine Vollpublikation verfügbar*)

108. Todisco E, Castagna L, Sarina B, Mazza R, Anastasia A, Balzarotti M et al. Reduced-intensity allogeneic transplantation in patients with refractory or progressive Hodgkin's disease after high-dose chemotherapy and autologous stem cell infusion. Eur J Haematol 2007; 78(4): 322-329.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

109. Trofe J, Buell JF, Woodle ES, Beebe TM, Hanaway MJ, First MR et al. Recurrence risk after organ transplantation in patients with a history of Hodgkin disease or non-Hodgkin lymphoma. Transplantation 2004; 78(7): 972-977.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

110. Uss AL, Zmachinski V, Skriaguine A, Sneguir V, Milanovich N, Mitskevich P et al. The Chernobyl governmental program: two years of experience at the Belarusian Bone Marrow Transplant Centre. Stem Cells 1997; 15(Suppl 2): 299-303.

Ausschlussgrund: E2 (*keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert*)

111. Valkova V, Benesova K, Vitek A, Schwarz J, Markova M, Pohlreich D et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning for lymphoproliferative disease (UHKT 1999-2005) [Tschechisch]. Transfuzie a Hematologie Dnes 2007; 13(2): 67-72.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

112. Yano K, Kanie T, Okamoto S, Kojima H, Yoshida T, Maruta I et al. Quality of life in adult patients after stem cell transplantation. Int J Hematol 2000; 71(3): 283-289.

Ausschlussgrund: E5 (*kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert*)

Anhang C – Liste der gescreenten systematischen und narrativen Übersichten

Anderlini P. Hematopoietic stem-cell transplantation for Hodgkin's disease (HD): current status. *Cytotherapy* 2002; 4(3): 241-251.

Anderlini P, Champlin RE. Reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: where do we stand? *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(6): 599-602.

Bartlett NL, Smukler AJ. Management of advanced stage Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Res* 2006; 131: 333-352.

Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141(1): 3-13.

Byrne BJ, Gockerman JP. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2007; 12(2): 156-167.

Carella AM. Stem cell transplantation for Hodgkin's disease: a review of the literature. *Clin Lymphoma* 2002; 2(4): 212-221.

Cashen AF, Bartlett NL. Therapy of relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood Rev* 2007; 21(5): 233-243.

Cashen AF, Bartlett NL. Salvage regimens for Hodgkin lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6(7): 517-524.

Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2008: 326-333.

David KA, Mauro L, Evens AM. Relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: transplantation strategies and novel therapeutic options. *Curr Treat Options Oncol* 2007; 8(5): 352-374.

Dean RM, Bishop MR. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004; 4(4): 238-249.

Djulfbegovic B, Seidenfeld J, Bonnell C, Kumar A. Nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation for hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Control* 2003; 10(1): 17-41.

Fleury J, Legros M, Cure H, Tortochaux J, Condat P, Dionet C et al. The hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin's disease: questions and controversies. *Leuk Lymphoma* 1994; 15(5-6): 419-432.

Flinn IW, Berdeja JG. Blood and bone marrow transplantation for patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Res* 2006; 131: 251-281.

Fuchs M, Diehl V, Re D. Current strategies and new approaches in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Pathobiology* 2006; 73(3): 126-140.

Hale GA, Phillips GL. Allogeneic stem cell transplantation for the non-Hodgkin's lymphomas and Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 2000; 26(6): 411-427.

Johnson PWM, Simnett SJ, Sweetenham JW, Morgan GJ, Stewart LA. Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for malignancy. *Health Technol Assess* 1998; 2(8): iii-154.

Laport GG. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Hodgkin lymphoma: a concise review. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(10): 1854-1859.

Laurence AD, Goldstone AH. High-dose therapy with hematopoietic transplantation for Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 1999; 36(3): 303-312.

Magagnoli M, Balzarotti M, Castagna L, Demarco M, Santoro A. What is the best option to cure patients with resistant/relapsing Hodgkin's disease? *Curr Stem Cell Res Ther* 2006; 1(3): 419-424.

Marshall NA, DeVita VT, Jr. Hodgkin's disease and transplantation: a room with a (nontransplanter's) view. *Semin Oncol* 1999; 26(1): 67-73.

Mendler JH, Friedberg JW. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2009; 14(4): 425-432.

Mink SA, Armitage JO. High-dose therapy in lymphomas: a review of the current status of allogeneic and autologous stem cell transplantation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2001; 6(3): 247-256.

Murphy F, Sirohi B, Cunningham D. Stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7(3): 297-306.

Peggs KS, Anderlini P, Sureda A. Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 143(4): 468-480.

Reece DE. Hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin disease. *Curr Opin Oncol* 2002; 14(2): 165-170.

Roddie C, Peggs KS. Hodgkin's lymphoma. *Medicine (Baltimore)* 2009; 37(4): 208-211.

Schmitz N, Dreger P, Glass B, Sureda A. Allogeneic transplantation in lymphoma: current status. *Haematologica* 2007; 92(11): 1533-1548.

Schmitz N, Sureda A. The role of allogeneic stem-cell transplantation in Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 2005; 75(Suppl 66): 146-149.

Schmitz N, Sureda A, Robinson S. Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells after nonmyeloablative conditioning for Hodgkin's disease: indications and results. *Semin Oncol* 2004; 31(1): 27-32.

Seftel M, Rubinger M. The role of hematopoietic stem cell transplantation in advanced Hodgkin Lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2007; 37(1): 49-56.

Sureda A. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(5): 943-960.

Sureda A, Schmitz N. Role of allogeneic stem cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13(Suppl 1): 128-132.

Van Besien K, Smith S, Lazarus HM. Therapeutic options for patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma who relapse after autologous transplant. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6(4): 279-287.

Winter JN. High-dose therapy with stem-cell transplantation in the malignant lymphomas. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13(12): 1635-1650.

Wolf J, Engert A, Diehl V. Issues in the treatment of Hodgkin's disease. *Curr Opin Oncol* 1998; 10(5): 396-402.

Yahalom J. Management of relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6(3): 210-224.

Yee GC, McGuire TR. Allogeneic bone marrow transplantation in the treatment of hematologic diseases. *Clin Pharm* 1985; 4(2): 149-160.

Anhang D – Dokumentation der Studienanfragen

Tabelle 27: Anfragen bei Studienvorsitzenden registrierter Studien

Studien-ID	Studienvorsitz	Datum der Anfrage	Antwort
CDR0000285659, ECOG-1402	Foss, Francine	13.02.2009	Keine Antwort
CDR0000435930, SWOG-S0501	Smith, Scott E.	13.02.2009	Smith / 16.02.2009: Die Studie wurde aufgrund eines sehr schlecht laufenden Patienteneinschlusses beendet (1 Patient innerhalb von 14 Monaten).

Tabelle 28: Anfragen bei Fachgesellschaften nach laufenden Analysen sowie abgeschlossenen Studien, die noch nicht im Volltext publiziert wurden

Institution	Kontaktpersonen	Datum der Anfrage	Antwort
CIBMTR – Center for International Blood and Marrow Transplantation Research	Horowitz, M. M.; Rizzo, J. D.	21.11.2008	Rizzo / 26.11.2008: Keine klinischen Studien in diesem Bereich zu berichten.
DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.	Ehninger, G.	20.11.2008	Keine Antwort
EBMT – The European Group for Blood and Marrow Transplantation	Niederwieser, D.	20.11.2008	Keine Antwort
EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer	Meunier, F.	21.11.2008	Keine Antwort

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Anfragen bei Fachgesellschaften nach laufenden Analysen sowie abgeschlossenen Studien, die noch nicht im Volltext publiziert wurden (Fortsetzung)

Institution	Kontaktpersonen	Datum der Anfrage	Antwort
GHSG – Deutsche Hodgkin Studiengruppe	Engert, A.	20.11.2008	Engert / 16.12.2008: Hinweis auf 2 laufende Studien mit den Studienleitern C. Scheid und M. Topp. Für die Studie von C. Scheid ist nach Angaben von A. Engert eine Vollpublikation in Vorbereitung.

Tabelle 29: Anfragen bei Autoren von relevanten Studien

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
Anderlini 2008	Anderlini, P. / 31.07.2009	Anfrage, dem IQWiG detaillierte Angaben zum Gesamtüberleben – differenziert nach verwandtem und nicht verwandtem Spender – zukommen zu lassen.	Anderlini / 02.08.2009: Zusendung einer Power-Point-Präsentation. Angaben zum Gesamtüberleben – differenziert nach verwandtem und nicht verwandtem Spender – waren dieser nicht zu entnehmen.
Armand 2008	Armand, P. / 06.05.2009	Anfrage, dem IQWiG detaillierte Angaben – differenziert nach verwandtem und nicht verwandtem Spender – zu Patienten mit HL zukommen zu lassen.	Armand / 15.05.2009: Zusendung der Hazard Ratios für krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit HL, die einen verwandten oder nicht verwandten Spender hatten; darüber hinaus klärt P. Armand, ob dem IQWiG individuelle Patientendaten zur Verfügung gestellt werden können.

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Anfragen bei Autoren von relevanten Studien (Fortsetzung)

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
Armand 2008 ff	Armand, P. / 09.07.2009	Nachfrage aufgrund von Unklarheiten bzgl. zugesendeter Daten; des Weiteren Nachfrage zu individuellen Patientendaten.	Armand / 25.07.2009: Beantwortung der Unklarheiten bzgl. zugesendeter Daten.
Baker 2003	Baker, K. S. / 07.05.2009	Frage nach Anzahl der HL-Patienten, die einen nicht verwandten Spender hatten; Anfrage nach Bereitschaft, dem IQWiG detaillierte Angaben – differenziert nach verwandtem und nicht verwandtem Spender – zu HL-Patienten zukommen zu lassen.	Baker / 01.06.2009: Keiner der HL-Patienten in dieser Publikation erhielt ein Transplantat eines nicht verwandten Spenders.
Burroughs 2008	Storb, R. / 04.05.2009	Die Anfrage bezog sich auf die Publikationen Kahl 2007, Baron 2006 und Feinstein 2003: Frage nach Anzahl der HL-Patienten, die einen nicht verwandten Spender hatten; Anfrage nach Bereitschaft, dem IQWiG detaillierte Angaben – differenziert nach verwandtem und nicht verwandtem Spender – zu Patienten mit HL zukommen zu lassen; Frage nach der Überschneidung der HL-Patienten in den 3 Publikationen.	Storb / 04.05.2009: Die kompletten Daten zu Patienten mit HL sind in der Publikation Burroughs 2008 zusammengefasst. Die Daten zu verwandten und nicht verwandten Spendern sind separat dargestellt.
	Maloney, D. G. / 07.08.2009	Anfrage, dem IQWiG zusätzliche Detailinformationen zukommen zu lassen.	Keine Antwort

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Anfragen bei Autoren von relevanten Studien (Fortsetzung)

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
Espigado 2008	Espigado, I. / 09.07.2009	Frage nach Anzahl der HL-Patienten, die einen nicht verwandten Spender hatten; Anfrage nach Bereitschaft, dem IQWiG detaillierte Angaben – differenziert nach verwandtem und nicht verwandtem Spender – zu Patienten mit HL zukommen zu lassen.	Márquez-Malaver / 10.07.2009: Keiner der Patienten mit HL in dieser Publikation erhielt ein Transplantat eines nicht verwandten Spenders.
Farina 2009	Farina, L. / 10.08.2009	Frage nach Anzahl der HL-Patienten, die einen nicht verwandten Spender hatten; Anfrage nach Bereitschaft, dem IQWiG detaillierte Angaben – differenziert nach verwandtem und nicht verwandtem Spender – zu Patienten mit HL zukommen zu lassen.	Farina / 10.09.2009: 9 der Patienten mit Hodgkin-Lymphom erhielten ein Transplantat eines nicht verwandten Spenders.
Freytes 2004	Freytes, C. O. / 04.05.2009	Frage nach Anzahl der HL-Patienten, die einen nicht verwandten Spender hatten; Anfrage nach Bereitschaft, dem IQWiG detaillierte Angaben – differenziert nach verwandtem und nicht verwandtem Spender – zu Patienten mit HL zukommen zu lassen.	Freytes / 11.05.2009: Es handelt sich um Daten des CIBMTR. Deshalb habe er keinen Zugang zu den Rohdaten. Die Anfrage wurde von ihm an Frau Jeanette Carreras weitergeleitet, die dem IQWiG möglicherweise weiterhelfen könne.
	Freytes, C. O. / 07.07.2009	Erneute Nachfrage	Freytes / 07.07.2009: Zusendung der Kontaktdaten von Frau Carreras.
	Carreras, J. / 09.07.2009	Erneute Nachfrage	Carreras / 09.07.2009: Auch sie hat keinen Zugang zu den Daten dieser Studie.

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Anfragen bei Autoren von relevanten Studien (Fortsetzung)

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
Giralt 2007	Giralt, S. / 07.05.2009	Anfrage nach detaillierten Angaben zu Patienten mit HL.	Giralt / 07.05.2009: Es handelt sich um Daten des National Marrow Donor Program und des CIBMTR. Deshalb können die Daten nicht zur Verfügung gestellt werden.
Peggs 2005	Peggs, K. S. / 10.07.2009	Anfrage nach einzelnen Werten, die in der Publikation keine Erwähnung fanden, sowie nach neueren Analysen des Datensatzes, die in einem aktuellen Review erwähnt wurden.	Peggs / 13.07.2009: Zusendung detaillierter Informationen nicht möglich.
Robinson 2009	Robinson, S. / 29.04.2009	Anfrage nach anstehender Veröffentlichung sowie der Möglichkeit, dem IQWiG unpublizierte Daten zur Verfügung zu stellen.	Robinson / 29.04.2009: Zusendung der angefragten Veröffentlichung. Es gibt keine Möglichkeit, weitere Daten zur Verfügung zu stellen.
Rodrigues 2009	Rodrigues, C. A. / 24.04.2009	Anfrage nach detaillierten Angaben zu HL-Patienten – als Ergänzung zu bereits in der Publikation geschilderten Angaben.	Rodrigues / 01.06.2009: Zusendung individueller Patientendaten nicht möglich. C. Rodrigues bietet an, dem IQWiG weitere Auswertungen zur Verfügung zu stellen.
	Rodrigues, C. A. / 02.06.2009 + 07.07.2009	Gezielte Anfrage nach weiteren Auswertungen zu HL-Patienten – differenziert nach Konditionierungsprotokoll.	Rodrigues / 09.08.2009: Zusendung weiterer Daten erfolgt nicht, da C. Rodrigues und seine Koautoren diesen Informationen keinen wissenschaftlichen Wert beimessen.

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Anfragen bei Autoren von relevanten Studien (Fortsetzung)

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
Ruiz-Argüelles 2008	Ruiz-Argüelles, G. J. / 04.05.2009	Frage nach Anzahl der HL-Patienten, die einen nicht verwandten Spender hatten; Anfrage nach Bereitschaft, dem IQWiG detaillierte Angaben – differenziert nach verwandtem und nicht verwandtem Spender – zu Patienten mit HL zukommen zu lassen.	Ruiz-Argüelles / 04.05.2009: Zusendung einer neuen Publikation und eines Kongressabstracts.
	Ruiz-Argüelles, G. J. / 05.05.2009	Erneute Anfrage nach Anzahl der HL-Patienten, die einen nicht verwandten Spender hatten.	Ruiz-Argüelles / 06.05.2009: In seinem Zentrum hatten die Patienten ausschließlich verwandte Spender. Vorschlag: Kontaktaufnahme mit seinem Kollegen David Gomez-Almaguer am anderen beteiligten Zentrum, um ihn nach den Spendern zu fragen.
	Gomez-Almaguer, D. / 06.05.2009	Anfrage nach Anzahl der am Zentrum behandelten Patienten mit HL, die einen nicht verwandten Spender hatten.	Gomez-Almaguer / 11.05.2009: 2 von 14 Patienten mit HL erhielten nicht verwandtes Nabelschnurblut.

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Anfragen bei Autoren von relevanten Studien (Fortsetzung)

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
Sureda 2008	Sureda, A. / 22.04.2009	Anfrage, dem IQWiG detaillierte Angaben – differenziert nach verwandtem und nicht verwandtem Spender – zukommen zu lassen.	Sureda / 31.05.2009: Zusendung detaillierter Informationen nicht möglich. Verweis auf andere, dem IQWiG bekannte Publikationen. A. Suredas Schlussfolgerung: „What is quite clear from all these analyses is that nowadays, the use of adequately matched unrelated stem cell transplant donors do not significantly impact in the allogeneic procedure. If one considers a patient candidate for an allogeneic procedure and the patient does not have a sibling donor, the physician should be looking for an unrelated donor.”
Thomson 2008	Thomson, K. / 21.04.2009 + 29.05.2009	Anfrage, dem IQWiG detaillierte Angaben zu Patienten mit nicht verwandtem Spender zukommen zu lassen.	Thomson / 29.05.2009: Zusendung detaillierter Informationen nicht möglich.
Tomblyn-Bachanova 2008	Bachanova, V. / 06.05.2009	Frage nach Anzahl der HL-Patienten, die einen nicht verwandten Spender hatten; Anfrage nach Bereitschaft, dem IQWiG detaillierte Angaben – differenziert nach verwandtem und nicht verwandtem Spender – zu Patienten mit HL zukommen zu lassen.	Bachanova / 06.05.2009: Nennung der Anzahl an Patienten mit HL, die einen verwandten bzw. nicht verwandten Spender hatten.

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Anfragen bei Autoren von relevanten Studien (Fortsetzung)

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
Tomblyn-Bachanova 2008 ff	Bachanova, V. / 07.05.2009	Erneute Anfrage, dem IQWiG detaillierte Angaben – differenziert nach verwandtem und nicht verwandtem Spender – zu HL-Patienten zukommen zu lassen.	Bachanova / 08.05.2009: Zusendung detaillierter Angaben zu einigen Endpunkten.
	Bachanova, V. / 11.05.2009	Anfrage, dem IQWiG detaillierte Angaben zu weiteren Endpunkten zur Verfügung zu stellen.	Bachanova / 12.05.2009: Zusendung detaillierter Angaben zu weiteren Endpunkten.
	Bachanova, V. / 19.05.2009	Anfrage, ob und in welchem Ausmaß es Überschneidungen zwischen den Patientenkollektiven von Tomblyn 2008 und Majhail 2006 gibt.	Bachanova / 19.05.2009: Information, dass es Überschneidungen gibt, die Patientenkollektive aber nicht identisch sind. Auch die Rekrutierungszeiträume weichen voneinander ab.

Tabelle 30: Anfragen bei Autoren von laufenden Studien, die von Fachgesellschaften genannt, im Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan angeführt oder in Übersichtsarbeiten identifiziert wurden

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
HD-R-allo – laufende Analyse	Schmitz, N. / 14.05.2008	Frage nach möglicher anstehender Veröffentlichung und nach evtl. bereits verfügbaren Zwischenergebnissen.	Schmitz / 20.05.2008: Die Studie sei in Deutschland aus formalen Gründen niemals aktiviert worden, aber in Spanien und anderen europäischen Ländern. Ein Zwischenergebnis sei von Frau Sureda auf einem EBMT-Meeting in Barcelona präsentiert worden. Für einen Kontakt wurde die E- Mail-Adresse von Frau Sureda mitgeschickt.
	Sureda, A. / 21.05.2008	Frage nach ihrer Präsentation auf dem EBMT-Meeting in Barcelona.	Sureda / 21.05.2008: Zusendung der Power-Point-Präsentation des Meetings. Die finalen Ergebnisse würden publiziert, die finalen statistischen Analysen voraussichtlich im September / Oktober 2008. Unterbreitet das Angebot, das IQWiG über Neuigkeiten zu informieren. Bzgl. der Spender seien keine bedeutenden Differenzen in den Ergebnissen zwischen Patienten mit verwandten und nicht verwandten Spendern zu konstatieren.
	Sureda, A. / 22.04.2009	Erneute Anfrage nach möglicher anstehender Veröffentlichung sowie der Möglichkeit, dem IQWiG vorab unpublizierte Daten zur Verfügung zu stellen.	Sureda / 31.05.2009: Kein direkter Bezug der Antwort auf die Anfrage nach unpublizierten Daten. Die finale Analyse laufe derzeit. A. Sureda plane, ein Abstract beim ASH-Meeting (Dezember 2009) einzureichen, und hoffe, dass die Publikation unmittelbar danach folge.

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Anfragen bei Autoren von laufenden Studien, die von Fachgesellschaften genannt, im Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan angeführt oder in Übersichtsarbeiten identifiziert wurden (Fortsetzung)

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
German Cooperative Transplantation Study Group – laufende Analyse	Scheid, C. / 14.01.2009	Frage nach abschließender Analyse sowie der Möglichkeit, diese dem IQWiG zur Verfügung zu stellen.	Scheid / 25.01.2009: Annahme, dass dem IQWiG Mitte Februar eine erste Auswertung zugesendet werden kann.
	Scheid, C. / 21.04.2009	Erneute Anfrage nach abschließender Analyse.	Scheid / 22.04.2009: Zusammenstellung erster Daten an Koautoren versandt. Zusage, dass nach Freigabe die Daten dem IQWiG zur Verfügung gestellt werden könnten.

Tabelle 31: Anfragen bei Autoren von unpublizierten Studien, die auf Kongressen vorgestellt wurden

Studie / Kongress	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt) / dazugehörige Abstractpublikation
Castagna / EHA 2008 bzw. Sarina / ASH 2008	Castagna, L. / 17.02.2009	Frage nach möglicher anstehender Veröffentlichung sowie der Möglichkeit, dem IQWiG vorab unpublizierte Daten zur Verfügung zu stellen.	Keine Antwort <u>Castagna L et al. Haematologica 2008; 93(S1): 190. [89]</u> bzw. <u>Sarina B et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112(11): 460. [90]</u>
Chen / ASH 2009	Chen, R. / 19.02.2010	Frage nach möglicher anstehender Veröffentlichung sowie der Möglichkeit, dem IQWiG vorab unpublizierte Daten zur Verfügung zu stellen.	Keine Antwort <u>Chen R et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114: A 1192 [81]</u>
Gastinne / EHA 2008	Gastinne, T. / 17.02.2009	Frage nach Anzahl der Patienten, die einen nicht verwandten Spender hatten; Frage nach möglicher anstehender Veröffentlichung sowie der Möglichkeit, dem IQWiG vorab unpublizierte Daten zur Verfügung zu stellen.	Keine Antwort <u>Gastinne T et al. Haematologica 2008; 93(S1): 244-245. [91]</u>
Neben / DGHO	Neben, K. / 19.02.2010	Anfrage zu geplanten Auswertungen zum Vergleich zwischen Familien- und Fremdspendern bei allogenen transplantierten HL-Patienten; Anfrage nach Publikation der Ergebnisse und der Möglichkeit, diese ggf. vorab dem IQWiG zur Verfügung zu stellen.	Neben / 22.02.2010: Die Analyse sei ein Update von Daten, die 2000 publiziert wurden. Diese bezögen sich ausschließlich auf autolog transplantierte Patienten [93]. Herr K. Neben verweist auf Herrn Prof. Dreger, der für die allogenen transplantierten Patienten zuständig sei. <u>Neben K et al. Onkologie 2009; 32(S4): 51. [92]</u>

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Anfragen bei Autoren von unpublizierten Studien, die auf Kongressen vorgestellt wurden (Fortsetzung)

Studie / Kongress	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt) / dazugehörige Abstractpublikation
Neben / DGHO ff	Dreger, P. / 23.02.2010	Anfrage zum Anteil der allogenen transplantierten Patienten in der Analyse und zu Auswertungen getrennt nach verwandten / nicht verwandten Spendern. Frage nach Publikation der Ergebnisse und der Möglichkeit, diese ggf. vorab dem IQWiG zur Verfügung zu stellen.	Dreger / 08.03.2010: Verweist darauf, dass alle in Heidelberg allogenen transplantierten Patienten mit Hodgkin-Lymphom in die retrospektive Analyse von C. Scheid (Köln) für die Deutsche Kooperative Transplantationsstudien-Gruppe mit eingegangen seien. Er empfiehlt daher eine Kontaktaufnahme mit Herrn Scheid, da derzeit noch ein Update erfolge. Eine Publikation sei geplant, ein vorheriges Zur-Verfügung-Stellen der Daten jedoch vermutlich nicht möglich. <u>Neben K et al. Onkologie 2009; 32(S4): 51. [92]</u>
Patriarca / EBMT 2008	Patriarca, F. / 18.02.2009	Frage nach Anzahl der Patienten, die einen nicht verwandten Spender hatten; Frage nach möglicher anstehender Veröffentlichung sowie der Möglichkeit, dem IQWiG vorab unpublizierte Daten zur Verfügung zu stellen.	Keine Antwort <u>Patriarca F et al. Bone Marrow Transplant 2008; 41(S1): 207. [94]</u>
Pohlman / ASH 2005	Pohlman, B. / 18.02.2009	Frage nach Anzahl der Patienten, die einen nicht verwandten Spender hatten; Frage nach möglicher anstehender Veröffentlichung sowie der Möglichkeit, dem IQWiG vorab unpublizierte Daten zur Verfügung zu stellen.	Keine Antwort <u>Pohlmann B et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2005; 106(11): 1132. [95]</u>

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Anfragen bei Autoren von unpublizierten Studien, die auf Kongressen vorgestellt wurden (Fortsetzung)

Studie / Kongress	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt) / dazugehörige Abstractpublikation
Rambaldi / EHA 2008	Rambaldi, A. / 17.02.2009	Frage nach möglicher anstehender Veröffentlichung sowie der Möglichkeit, dem IQWiG vorab unpublizierte Daten zur Verfügung zu stellen.	Rambaldi / 23.02.2009: Die Ergebnisse der Analyse würden derzeit aktualisiert (2 zusätzliche Follow-up-Jahre). Daran anschließend werde die finale Publikation verfasst. Das IQWiG werde über Neuigkeiten informiert. <u>Rambaldi A et al. Haematologica 2008; 93(s1): 139-140. [96]</u>
Labussiere / ASH 2009	Robin, M. / 19.02.2010	Frage nach möglicher anstehender Veröffentlichung und der Möglichkeit, diese bzw. die unpublizierten Daten dem IQWiG ggf. vorab zur Verfügung zu stellen.	Robin, M. / 23.02.2010: Verweist darauf, dass in die Studie Patienten mit Hodgkin-Lymphom einbezogen wurden, die einen verwandten oder nicht verwandten Spender hatten. Erfragt detailliertere Informationen zum Projekt des IQWiG. <u>Labussiere H et al. Bood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114: A 3372. [97]</u>
	Robin, M. / 19.02.2010	Detaillierte Information über die Zielsetzung und Fragestellung des Projekts, die Outcomes und die angewendete Methodik des Instituts. Erneute Frage nach möglicher anstehender Veröffentlichung und der Möglichkeit, diese dem IQWiG ggf. vorab zur Verfügung zu stellen.	Keine Antwort <u>Labussiere H et al. Bood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114: A 3372. [97]</u>

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Anfragen bei Autoren von unpublizierten Studien, die auf Kongressen vorgestellt wurden (Fortsetzung)

Studie / Kongress	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt) / dazugehörige Abstractpublikation
Scheid / ASH 2009, DGHO 2009	Scheid, C. / 18.02.2010	Frage nach möglicher anstehender Veröffentlichung und der Möglichkeit, diese dem IQWiG ggf. vorab zur Verfügung zu stellen.	Scheid / 26.02.2010: Ein Update der Datenbanken sei noch nicht abgeschlossen. Erst daran anschließend sei eine Publikation geplant. Ein Zur-Verfügung-Stellen der Daten vor der Publikation sei nicht möglich. <u>Scheid et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114: A 2293 [80]</u> und <u>Scheid et al. Onkologie 2009; 32(S4): 29.[98]</u>
Toma / EBMT 2006	Toma, A. / 17.02.2009	Frage nach möglicher anstehender Veröffentlichung sowie der Möglichkeit, dem IQWiG vorab unpublizierte Daten zur Verfügung zu stellen.	Keine Antwort <u>Toma A et al. Bone Marrow Transplant 2006; 37(S1): 198. [99]</u>
Valkova / EBMT 2007	Valkova, V. / 18.02.2009	Frage nach Anzahl der Patienten, die einen nicht verwandten Spender hatten; Frage nach möglicher anstehender Veröffentlichung sowie der Möglichkeit, dem IQWiG vorab unpublizierte Daten zur Verfügung zu stellen.	Valkova / 25.02.2009: Analyse stamme aus 4 Zentren des Tschechischen Nationalen Transplantationsregisters und könne nicht von ihr alleine zur Verfügung gestellt werden. Angebot, die anderen Zentren zu fragen oder dem IQWiG nur die Daten ihres Instituts zur Verfügung zu stellen. <u>Valkova V et al. Bone Marrow Transplant 2007; 39(S1): 146. [100]</u>
	Valkova, V. / 02.03.2009	Frage nach detaillierten Angaben aus allen Zentren zu Patienten mit Hodgkin-Lymphom.	Keine Antwort (Anmerkung: Auch aus der mittlerweile erschienenen Vollpublikation [101] gehen keine detaillierten Angaben für Patienten mit HL hervor.)