IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: N17-02
Version: 1.0
Stand: 10.07.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.03.2017

Interne Auftragsnummer:

N17-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: 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 Satz 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 „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem Leitfaden dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter: Stammzelltransplantation, Transplantation – Homologe, Transplantation – Allogene, Lymphom – Non-Hodgkin-, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Stem Cell Transplantation, Transplantation – Homologous, Transplantation – Allogeneic, Lymphoma – Non-Hodgkin, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung umfasst die folgenden 4 Fragestellungen:

- Die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem aggressiven B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome), die auf eine Therapie mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation nicht angesprochen haben oder rezidiviert sind, im Vergleich zu einer anderen Behandlung ohne kurative Intention (schicksalhafter Verlauf) („B-NHL / post-auto-SZT“),
- die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem aggressiven B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome), die auf eine Therapie ohne Stammzelltransplantation nicht angesprochen haben oder rezidiviert sind, im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation („B-NHL / SZT-naiv“),
- die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom (ausgenommen sind kutane T-Zell-Lymphome) und der Notwendigkeit einer medikamentösen Systemtherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit einer systemischen medikamentösen Therapie allein oder in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation („T-NHL / Erstlinie)“ und
- die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom (ausgenommen sind kutane T-Zell-Lymphome) mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Therapie im Vergleich zu einer anderen Behandlung ohne kurative Intention (schicksalhafter Verlauf) („T-NHL / höhere Linie)“,

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Dieser Nutzenbewertung lagen insgesamt 25 ausgewertete Studien zu 4 Fragestellungen zugrunde, in denen die allogene Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit B-NHL oder T-NHL zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Therapieverlauf untersucht wurden, sowie 9 Studien zum schicksalhaften Verlauf. Es wurden ausschließlich Studien niedrigerer Evidenzstufen identifiziert, auf Basis derer Nutzenaussagen nur möglich waren, wenn dramatische Effekte vorlagen. Für keinen Vergleich fanden sich Studien, die eine Aussage über die Lebensqualität der Betroffenen erlaubt hätten. Für das Auftreten der Graft-versus-Host-Disease, einer spezifischen Nebenwirkung nach allogener Stammzelltransplantation, ergab sich für alle Fragestellungen ein Anhaltspunkt für einen Schaden der allogenen Stammzelltransplantation.

Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT

Für den Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit dem schicksalhaften Verlauf bei Patientinnen und Patienten mit B-NHL mit Progress oder Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation konnten ausschließlich nicht vergleichende Studien identifiziert werden, aus denen lediglich die Endpunkte Gesamtüberleben und Graft-versus-Host-Disease betrachtet wurden. Studien mit verwertbaren Daten konnten zu B-NHL gesamt sowie zu den Subentitäten diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom und Mantelzelllymphom identifiziert werden. Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben zeigte sich kein Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation über alle Subgruppen hinweg sowie für die betrachteten Subentitäten.

Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv

Für den Vergleich der allogenen und der autologen Stammzelltransplantation bei B-NHL konnten retrospektive vergleichende Kohortenstudien zu den Subentitäten diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, follikuläres Lymphom Grad 3, transformiertes Lymphom sowie für das Mantelzelllymphom identifiziert werden. Für diese Subentitäten ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben. Für die Endpunkte therapieassoziierte beziehungsweise nicht rezidivbedingte Mortalität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation für die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome. Für die weiteren betrachteten Subentitäten waren diesbezüglich keine Daten verfügbar. Der Endpunkt krankheitsfreies Überleben konnte entsprechend der in den Studien verwendeten Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen werden, sodass diesbezüglich keine Aussage über einen Nutzen oder Schaden getroffen werden konnte. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden ausschließlich unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge berichtet. Hier zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation.

Fragestellung 3: T-NHL / Erstlinie / allo-SZT vs. systemische Therapie

Für den Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation und einer systemischen medikamentösen Therapie bei therapienaivem T-NHL konnten keine vergleichenden Studien identifiziert werden.

Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT

Fragestellung 3: T-NHL / Erstlinie

Für den Vergleich der allogenen und der autologen Stammzelltransplantation bei therapienaivem T-NHL konnte 1 retrospektive vergleichende Kohortenstudie zu T-NHL gesamt identifiziert werden. Verwertbare Daten waren dieser Studie nicht zu entnehmen.

Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie

Für den Vergleich der allogenen und der autologen Stammzelltransplantation bei T-NHL konnten des Weiteren 2 retrospektive vergleichende Kohortenstudien zu T-NHL gesamt und 1 retrospektive vergleichende Kohortenstudie zu der Subentität Natürliche-Killerzellen-Lymphom identifiziert werden, deren Kollektive heterogen vorbehandelt waren, sodass die

Studien nicht eindeutig Fragestellung 3 oder 4 zugeordnet werden konnten. Verwertbare Daten waren allerdings nur für T-NHL gesamt verfügbar. Diesbezüglich ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der zu bewertenden Intervention hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden ausschließlich unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge berichtet. Hier zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation. Weitere Endpunkte konnten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Fragestellung 4: T-NHL / höhere Linie

Für den Vergleich der allogenen und der autologen Stammzelltransplantation bei T-NHL in einer höheren Therapielinie konnte 1 retrospektive vergleichende Kohortenstudie zu T-NHL gesamt identifiziert werden. Verwertbare Daten waren dieser Studie nicht zu entnehmen.

Fragestellung 4: T-NHL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

Für den Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit dem schicksalhaften Verlauf bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL mit Progress nach systemischer Therapie konnten ausschließlich nicht vergleichende Studien identifiziert werden, aus denen lediglich die Endpunkte Gesamtüberleben und Graft-versus-Host-Disease betrachtet wurden. Es konnten Studien zu den Subentitäten Hepatosplenisches Lymphom und Natürliche-Killerzellen-Lymphom identifiziert werden. Für beide zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation im Gesamtüberleben.

Der Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation bei B-NHL und T-NHL ist insgesamt unklar, da aussagekräftige Studien fehlen. Hingegen ist eine allogene Stammzelltransplantation derzeit immer mit dem Risiko einer Graft-versus-Host-Disease verbunden. Die Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation setzt ein Abwägen potenzieller Alternativen und Risiken voraus.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Kernaussage ... **iv**
Tabellenverzeichnis ... **xii**
Abbildungsverzeichnis ... **xvii**
Abkürzungsverzeichnis ... **xviii**
1 Hintergrund ... **1**
2 Fragestellung ... **5**
3 Methoden ... **6**
4 Ergebnisse ... **9**
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung ... **9**
4.2 Ergebnisse der fokussierten Informationsbeschaffung ... **10**
4.3 Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT ... **11**
4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 11
4.3.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte ... 14
4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ... 14
4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 15
4.3.4.1 Ergebnisse zu Gesamtüberleben ... 15
4.3.4.2 Ergebnisse zu akuter und chronischer GvHD ... 15
4.4 Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv ... **16**
4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 16
4.4.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte ... 20
4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ... 22
4.4.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 22
4.4.4.1 Ergebnisse zu Gesamtüberleben ... 22
4.4.4.2 Ergebnisse zu therapieassoziierter und nicht rezidivbedingter Mortalität ... 23
4.4.4.3 Ergebnisse zu krankheitsfreiem Überleben ... 23
4.4.4.4 Ergebnisse zu akuter und chronischer GvHD ... 23
4.4.4.5 Ergebnisse zu Sekundärneoplasien ... 23
4.4.4.6 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen ... 24
4.4.4.7 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität ... 24
4.5 Fragestellung 3: T-NHL / Erstlinie / allo-SZT vs. systemische Therapie ... **24**
4.6 Fragestellungen 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT ... **24**
4.6.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 24
4.6.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte ... 26

4.6.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene 27
4.6.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten 28
4.6.4.1 Ergebnisse zu Gesamtüberleben 28
4.6.4.2 Ergebnisse zu therapieassoziierter und nicht rezidivbedingter Mortalität .. 29
4.6.4.3 Ergebnisse zu krankheitsfreiem Überleben 29
4.6.4.4 Ergebnisse zu akuter und chronischer GvHD 29
4.6.4.5 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen mit Todesfolge 30
4.6.4.6 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität 30
4.7 Fragestellung 4: T-NHL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf 30
4.7.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien 30
4.7.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte 33
4.7.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene 33
4.7.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten 33
4.7.4.1 Ergebnisse zu Gesamtüberleben 33
4.7.4.2 Ergebnisse zu akuter und chronischer GvHD 35
4.8 Landkarte der Beleglage 35
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses 40
6 Fazit 43
Details des Berichts 45
A1 Projektverlauf 45
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts 45
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf 45
A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0 48
A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung 48
A2.1.1 Population 48
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention 48
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte 49
A2.1.4 Studientypen 50
A2.1.4.1 Vergleichende Studien (alle Fragestellungen) 50
A2.1.4.2 Nicht vergleichende Studien (Fragestellung 1 und 4) 51
A2.1.5 Studiendauer 51
A2.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss 51
A2.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen 52
A2.2 Informationsbeschaffung 53
A2.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung 53
A2.2.1.1 Primäre Suchquellen 53

A2.2.1.1.1 Bibliografische Recherche ... 53
A2.2.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister ... 53
A2.2.1.2 Weitere Suchquellen ... 53
A2.2.1.3 Systematische Übersichten ... 53
A2.2.1.4 Durch den G-BA übermittelte Dokumente ... 53
A2.2.1.5 Studiengruppen und Fachgesellschaften ... 53
A2.2.1.6 Anhörung ... 53
A2.2.1.7 Autorenanfragen ... 54
A2.2.1.8 Selektion relevanter Studien ... 54
A2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung ... 55
A2.3 Informationsbewertung ... 55
A2.4 Informationssynthese und -analyse ... 56
A2.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 56
A2.4.2 Metaanalysen ... 57
A2.4.3 Aussagen zur Beleglage ... 57
A2.4.4 Sensitivitätsanalysen ... 58
A2.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 59
A3 Details der Ergebnisse ... 60
A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung nach Studien zur allogenen Stammzelltransplantation ... 60
A3.1.1 Primäre Informationsquellen ... 60
A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken ... 60
A3.1.1.2 Studienregister ... 61
A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken ... 62
A3.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken ... 62
A3.1.2.2 Studiengruppen und Fachgesellschaften ... 62
A3.1.2.3 Anhörung ... 62
A3.1.2.4 Autorenanfragen ... 62
A3.1.3 Resultierender Studienpool der umfassenden Informationsbeschaffung ... 63
A3.1.4 Primärstudien zur allogenen SZT ohne Berücksichtigung in der Nutzenbewertung ... 67
A3.1.5 Studien ohne berichtete Ergebnisse ... 71
A3.2 Fokussierte Informationsbeschaffung nach Studien zum schicksalhaften Verlauf ... 71
A3.2.1 Informationsquellen ... 71
A3.2.2 Resultierender Studienpool der fokussierten Informationsbeschaffung ... 72
A3.2.3 Studien zum schicksalhaften Verlauf ohne Berücksichtigung in der Nutzenbewertung ... 74

A3.3 Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT ... 76
A3.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 76
A3.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 76
A3.3.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 102
A3.3.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 102
A3.3.2.1 Gesamtüberleben ... 102
A3.3.2.2 Akute und chronische GvHD ... 105
A3.3.2.3 Metaanalysen ... 107
A3.3.2.4 Sensitivitätsanalysen ... 107
A3.3.2.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 107
A3.4 Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv ... 107
A3.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 107
A3.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 107
A3.4.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 138
A3.4.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 139
A3.4.2.1 Gesamtüberleben ... 139
A3.4.2.2 Therapieassoziierte und nicht rezidivbedingte Mortalität ... 142
A3.4.2.3 Krankheitsfreies Überleben ... 144
A3.4.2.4 Akute und chronische GvHD ... 144
A3.4.2.5 Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen ... 146
A3.4.2.6 Sekundärneoplasien ... 146
A3.4.2.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 146
A3.4.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 148
A3.4.2.9 Metaanalysen ... 148
A3.4.2.10 Sensitivitätsanalysen ... 148
A3.4.2.11 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 148
A3.4.3 Ergänzende Darstellung ohne Fazitrelevanz ... 148
A3.5 Fragestellung 3: T-NHL / Erstlinie / allo-SZT vs. systemische Therapie ... 158
A3.6 Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT ... 158
A3.6.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 159
A3.6.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 159
A3.6.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 172
A3.6.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 172
A3.6.2.1 Gesamtüberleben ... 172
A3.6.2.2 Therapieassoziierte und nicht rezidivbedingte Mortalität ... 174
A3.6.2.3 Krankheitsfreies Überleben ... 175
A3.6.2.4 Akute und chronische GvHD ... 175

A3.6.2.5 Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen 176
A3.6.2.6 Sekundärneoplasien 176
A3.6.2.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 176
A3.6.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 177
A3.6.2.9 Metaanalysen 177
A3.6.2.10 Sensitivitätsanalysen 177
A3.6.2.11 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 178
A3.6.3 Ergänzende Darstellung ohne Fazitrelevanz 178
A3.7 Fragestellung 4: T-NHL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf 189
A3.7.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien 189
A3.7.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen 189
A3.7.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene 200
A3.7.2 Patientenrelevante Endpunkte 200
A3.7.2.1 Gesamtüberleben 200
A3.7.2.2 Akute und chronische GvHD 205
A3.7.2.3 Metaanalysen 206
A3.7.2.4 Sensitivitätsanalysen 206
A3.7.2.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 206
A4 Kommentare 207
A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten 207
A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens 207
A5 Literatur 209
A6 Studienlisten 224
A6.1 Liste der eingeschlossenen Primärstudien 224
A6.2 Liste der eingeschlossenen Studien zum schicksalhaften Verlauf 232
A6.3 Liste der gesichteten systematischen Übersichten 233
A6.4 Liste der ausgeschlossenen Publikationen der umfassenden Informationsbeschaffung mit Ausschlussgründen 234
A6.5 Liste der Schlüsselpublikationen für die Anwendung der „Similar Articles“-Funktion in PubMed 291
A7 Suchstrategien 293
A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken 293
A7.1.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken zur umfassenden Informationsbeschaffung 293
A7.1.2 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken zur fokussierten Informationsbeschaffung („schicksalhafter Verlauf“) 296
A7.2 Suche in Studienregistern 296

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) ... 21
Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) ... 27
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte ... 36
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss ... 52
Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit ... 58
Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen ... 63
Tabelle 7: Studienpool der umfassenden Informationsbeschaffung zur allogenen Stammzelltransplantation ... 64
Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse ... 71
Tabelle 9: Studienpool der fokussierten Informationsbeschaffung zum schicksalhaften Verlauf ... 73
Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: B-NHL gesamt / post-auto-SZT) ... 77
Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT) ... 78
Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT) ... 80
Tabelle 13: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT) ... 81
Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT) ... 82
Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT) ... 83
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT mit allo-SZT) ... 84
Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT und schicksalhafter Verlauf) ... 85
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT mit allo-SZT) ... 87
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT und schicksalhafter Verlauf) ... 90
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT mit allo-SZT / schicksalhafter Verlauf) ... 93
Tabelle 21: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT) ... 96

Tabelle 22: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT) ... 97
Tabelle 23: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT) ... 101
Tabelle 24: Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 1: B-NHL gesamt / post-auto-SZT mit allo-SZT) ... 103
Tabelle 25: Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 1: B-NHL gesamt / post-auto-SZT und schicksalhafter Verlauf) ... 103
Tabelle 26: Ergebnisse – Gesamtüberleben (OS) (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT mit allo-SZT) ... 104
Tabelle 27: Ergebnisse – Gesamtüberleben (OS) (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT und schicksalhafter Verlauf) ... 104
Tabelle 28: Ergebnisse – Gesamtüberleben (OS) (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT mit allo-SZT) ... 105
Tabelle 29: Ergebnisse – Gesamtüberleben (OS) (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT und schicksalhafter Verlauf) ... 105
Tabelle 30: Ergebnisse – akute und chronische GvHD (Fragestellung 1: B-NHL gesamt / post-auto-SZT mit allo-SZT) ... 106
Tabelle 31: Ergebnisse – akute und chronische GvHD (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT mit allo-SZT) ... 106
Tabelle 32: Ergebnisse – akute und chronische GvHD (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT mit allo-SZT) ... 106
Tabelle 33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) ... 108
Tabelle 34: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) ... 112
Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) ... 114
Tabelle 36: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) ... 128
Tabelle 37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) ... 138
Tabelle 38: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtüberleben (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) ... 139
Tabelle 39: Ergebnisse – Gesamtüberleben (OS) (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) ... 140
Tabelle 40: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: therapieassoziierte Mortalität (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) ... 142
Tabelle 41: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: nicht rezidivbedingte Mortalität (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) ... 143
Tabelle 42: Ergebnisse – therapieassoziierte Mortalität (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) ... 143

Tabelle 43: Ergebnisse – nicht rezidivbedingte Mortalität (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) ... 144
Tabelle 44: Ergebnisse – GvHD (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) ... 145
Tabelle 45: Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) ... 146
Tabelle 46: Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung ... 149
Tabelle 47: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach Krankheitsstatus bei Stammzelltransplantation (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung ... 150
Tabelle 48: Ergebnisse – therapieassoziierte Mortalität (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung ... 151
Tabelle 49: Ergebnisse – nicht rezidivbedingte Mortalität (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung ... 152
Tabelle 50: Ergebnisse – krankheitsfreies Überleben (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung ... 153
Tabelle 51: Ergebnisse – ereignisfreies Überleben nach Krankheitsstatus bei Stammzelltransplantation (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung ... 155
Tabelle 52: Ergebnisse – Rezidiv / Progression (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung ... 155
Tabelle 53: Ergebnisse – Rezidiv / Progression nach Krankheitsstatus bei Stammzelltransplantation (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung ... 157
Tabelle 54: Ergebnisse – Sekundärneoplasien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung ... 158
Tabelle 55: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) ... 160
Tabelle 56: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) ... 162
Tabelle 57: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) ... 163
Tabelle 58: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) ... 169
Tabelle 59: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte Studien (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) ... 172
Tabelle 60: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtüberleben (OS) (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) ... 173
Tabelle 61: Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) ... 174
Tabelle 62: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: nicht rezidivbedingte Mortalität (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) ... 175
Tabelle 63: Ergebnisse – GvHD (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) ... 176

Tabelle 64: Unerwünschte Wirkungen mit Todesfolge (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) ... 177
Tabelle 65: Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung ... 179
Tabelle 66: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach histologischem Subtyp (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung .. 180
Tabelle 67: Ergebnisse – Gesamtüberleben (OS) nach Krankheitsstatus bei Stammzelltransplantation (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung ... 181
Tabelle 68 Ergebnisse – therapieassoziierte Mortalität (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung ... 182
Tabelle 69: Ergebnisse – nicht rezidivbedingte Mortalität (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung ... 183
Tabelle 70: Ergebnisse – nicht rezidivbedingte Mortalität nach histologischem Subtyp (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung ... 184
Tabelle 71: Ergebnisse – nicht rezidivbedingte Mortalität nach Krankheitsstatus bei Stammzelltransplantation (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung ... 185
Tabelle 72: Ergebnisse – krankheitsfreies Überleben (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung ... 185
Tabelle 73: Ergebnisse – krankheitsfreies Überleben nach histologischem Subtyp (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung ... 186
Tabelle 74: Ergebnisse – krankheitsfreies Überleben nach Krankheitsstatus bei Stammzelltransplantation (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung ... 187
Tabelle 75: Ergebnisse – Rezidiv / Progression (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung ... 188
Tabelle 76: Ergebnisse – Rezidiv / Progression nach histologischem Subtyp (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung ... 188
Tabelle 77: Ergebnisse – Rezidiv / Progression nach Krankheitsstatus bei Stammzelltransplantation (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung ... 189
Tabelle 78: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf) ... 191
Tabelle 79: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf) ... 192
Tabelle 80: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf) ... 194
Tabelle 81: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf) ... 196

Tabelle 82: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom mit allo-SZT/ höhere Linie) ... 197
Tabelle 83: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom und schicksalhafter Verlauf / höhere Linie) ... 198
Tabelle 84: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf) ... 199
Tabelle 85: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf) ... 200
Tabelle 86: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach Krankheitsstatus (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie mit allo-SZT) ... 201
Tabelle 87: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach Krankheitsstatus (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie und schicksalhafter Verlauf) ... 202
Tabelle 88: Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom / höhere Linie mit allo-SZT) ... 205
Tabelle 89: Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom / höhere Linie und schicksalhafter Verlauf) ... 205
Tabelle 90: Ergebnisse – akute und chronische GvHD (HSTCL / höhere Linie mit allo-SZT) ... 206
Tabelle 91: Ergebnisse – akute und chronische GvHD (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom / höhere Linie mit allo-SZT) ... 206

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Darstellung der (Nicht-)Berücksichtigung der eingeschlossenen Studien und Zuordnung zu den verschiedenen Fragestellungen 10
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion (umfassende Informationsbeschaffung) 61
Abbildung 3: Gesamtüberleben in der Studie Rashidi 2015 (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie mit allo-SZT) 202
Abbildung 4: Gesamtüberleben in der Studie Falchook 2009 (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie und schicksalhafter Verlauf) 203
Abbildung 5: Gesamtüberleben in der Studie Weidmann 2000 (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie und schicksalhafter Verlauf) 204

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aGvHD	akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit
AITL	angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
ALCL	anaplastisches großzelliges Lymphom
allo-SZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALK	anaplastische Lymphomkinase
ASBMT	American Society for Blood and Marrow Transplantation (Amerikanische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation)
auto-SZT	autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CHOP	Cyclophasphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
CD20, CD30, CD34, CD52	Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen immunphänotypischer Oberflächenmerkmale von Zellen)
cGvHD	chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit
COD	Todesursache
CR	komplette Remission
DFS	krankheitsfreies Überleben
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	ereignisfreies Überleben
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
FL	follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Spender-gegen-Wirt-Krankheit)
GvL	Graft-versus-Lymphom-Effekt (Spender-gegen-Lymphom-Effekt)
HLA	humanes Leukozytenantigen
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAC	myeloablative Konditionierung
MCL	Mantelzelllymphom
MMRD	nicht HLA-kompatibler Familienspender
MRD	HLA-kompatibler Familienspender
MSD	HLA-kompatibler Geschwisterspender
MZL	Marginalzonenlymphom

Abkürzung	Bedeutung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NMA	nicht myeloablative Konditionierung
NRM	nicht rezidivbedingte Mortalität
OS	Gesamtüberleben
PFS	progressionsfreies Überleben
PTCL	peripheres T-Zell-Lymphom
PTCL-NOS	peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RIC	dosisreduzierte Konditionierung
SLL	kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
T-NHL	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
TRM	therapieassoziierte Mortalität
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

Definition und Epidemiologie des Krankheitsbilds

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) handelt es sich um maligne Erkrankungen, die von den Zellen des lymphatischen Systems ausgehen. In Abhängigkeit von den der Erkrankung zugrunde liegenden lymphatischen Zellen werden die NHL in die Subentitäten B- und T-Zell-Lymphome untergliedert. Eine Grundlage hierfür bietet die aktualisierte WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien [1]. Die B- und T-NHL werden in weitere Subentitäten unterteilt, je nachdem, ob sie von ausgereiften Zellen oder von unreifen Vorläuferzellen abstammen [1-3]. Die NHL bilden somit eine heterogene Gruppe, welche über 60 Untergruppen umfasst. Von diesen manifestieren sich einige in einer indolenten, andere in einer aggressiven Form [4]. Die Indikation der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst ausschließlich die aggressiven B-NHL sowie T-NHL, die eine systemische Behandlung erfordern.

Die häufigste Form der aggressiven B-NHL manifestiert sich als diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL). Zu den Subentitäten der B-Zell-Lymphome mit einem aggressiven Verlauf zählen neben den DLBCL z. B. die seltener auftretenden Burkitt- oder Mantelzell-Lymphome [4]. Die aggressiven lymphoblastischen Vorläufer-T-NHL und die peripheren T-NHL (PTCL) machen im Vergleich zu den aggressiven B-NHL nur einen geringen Anteil an allen diagnostizierten NHL aus. Zu den häufigsten Formen zählen das periphere T-Zell-Lymphom nicht spezifiziert (PTCL-NOS) und das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITL). Zu den selteneren Formen zählen z. B. anaplastisch-großzellige Lymphome (ALCL) [3].

Nach Schätzung des Robert Koch-Institutes erkrankten in Deutschland im Jahr 2013 etwa 8850 Männer und 7800 Frauen an einem NHL, das mittlere Erkrankungsalter lag bei 70 bzw. 72 Jahren [5,6].

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 anerkannt ist für maligne Lymphome die Stadieneinteilung nach Ann Arbor, welche ursprünglich für Hodgkin-Lymphome entwickelt wurde. Im Hinblick auf die Lokalisation und Ausbreitung der Lymphome unterscheidet diese Klassifikation 4 verschiedene Stadien (Stadium I: Befall nur einer Lymphknotenregion bzw. einzelner lokalisierter, extralymphatischer Befall; Stadium IV: diffuser oder disseminierter extralymphatischer Befall). Diese 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 [7]. In der später entwickelten Lugano-Klassifikation werden zusätzlich bildgebende Verfahren zur Stadieneinteilung – die Fluordeoxyglukose-Positronenemissionstomografie bzw. die

Computertomografie – und damit einhergehend der Verzicht auf den Zusatz A bzw. B empfohlen [8,9].

Die anatomische Stadieneinteilung nach Ann Arbor ermöglicht keine Aussage zur Prognose der Patientinnen und Patienten. An Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-NHL wurde der Internationale Prognostische Index (IPI) entwickelt, der eine Einschätzung der Prognose ermöglichen soll [7,10]. Anhand der Faktoren Alter, Tumorstadium nach Ann Arbor, Anzahl der befallenen Stellen außerhalb der Lymphknoten, Performance Status nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-Status) und Lactatdehydrogenase-Konzentration im Serum können bei Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-NHL mit dem IPI 4 Risikogruppen unterschieden werden. Von diesen hat die Gruppe mit dem niedrigsten Score die höchste Überlebenschance. Die Gruppe mit dem höchsten Score hat hingegen die schlechteste Prognose. Zwar kann der IPI auch bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL angewendet werden, allerdings weisen einige Subentitäten auch in der Gruppe mit dem niedrigsten Score eine schlechte Prognose auf [11,12].

Therapie

Initialtherapie

Bei der häufigsten Form der aggressiven B-NHL, den DLBCL, empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) eine Behandlung in der Regel mittels Chemotherapie und Einsatz des monoklonalen Antikörpers Rituximab. Ein häufig angewandtes Regime wird als R-CHOP-Protokoll bezeichnet und umfasst neben Rituximab die Arzneistoffe Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison [13]. Für weitere Subentitäten der aggressiven B-NHL ist bereits in der Erstlinie nicht durchgehend ein Therapiestandard etabliert [4]. In diesen Fällen erfolgt den ESMO- und den NICE-Leitlinien zufolge meist eine Behandlung wie beim DLBCL. Die Anwendung einer Stammzelltransplantation (SZT) in der Erstlinie ist bei den B-NHL unüblich [4,13].

Bei den peripheren T-NHL empfehlen die Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) und die ESMO als Initialtherapie vorwiegend eine Chemotherapie mit dem CHOEP- (CHOP plus Etoposid) bei Patientinnen und Patienten unter 60 Jahre bzw. eine Chemotherapie mit dem CHOP-Protokoll bei Patientinnen und Patienten über 60 Jahre [14,15]. Aufgrund der hohen Rezidivrate und des im Vergleich zu den aggressiven B-NHL ungünstigeren Verlaufs wird jedoch bei einigen Subentitäten der T-NHL schon in der Erstlinie eine autologe SZT (auto-SZT) empfohlen [15-17]. Die allogene SZT (allo-SZT) wird von der ESMO in der Erstlinie lediglich für die sehr seltene Unterform des hepatosplenischen Lymphoms in Erwägung gezogen. In einer aktuellen Empfehlung, die von einem internationalen Gremium im Auftrag der Amerikanischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (ASBMT) erarbeitet wurde, wird der Einsatz der allo-SZT in der Erstlinie zusätzlich zum hepatosplenischen Lymphom auch für das (disseminierte) Natürliche-Killerzellen(NK)-/T-Zell-Lymphom angeführt [17]. Die optimale Behandlungsstrategie für T-NHL bleibt unklar [9,15].

Therapie des rezidivierten oder therapierefraktären NHL

Als therapeutisches Vorgehen beim rezidivierten oder refraktären NHL nach initialer Therapie kommen je nach Subentität und Therapielinie unterschiedliche Therapieansätze zum Einsatz. Als Therapie in der Zweitlinie beim DLBCL zieht die ESMO in Abhängigkeit vom Alter und Gesundheitszustand der Patientin oder des Patienten eine auto-SZT in Betracht, für Patientinnen und Patienten mit sehr schlechten Prognosen auch schon eine allo-SZT. Bei einem erneuten Rezidiv oder Progress wird aufgrund der ansonsten infausten Prognose in der Drittlinie eine allo-SZT empfohlen sowie der Einsatz neuer Medikamente im Rahmen klinischer Studien. Ist der Einsatz einer allo-SZT nicht möglich, stehen in der Regel nur palliative Therapieoptionen zur Verfügung [13].

Die therapeutischen Optionen für Patientinnen und Patienten mit T-NHL, die ein Rezidiv erleiden oder keine Remission erreichen, sind beschränkt. Ihre Prognose ist infaust. In der Behandlung der peripheren T-NHL finden verschiedene Chemotherapieprotokolle Anwendung. Von dem internationalen Gremium der ASBMT wird der Einsatz einer allo-SZT für verschiedene Subentitäten bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv empfohlen. Und auch für Patientinnen und Patienten mit refraktärem Lymphom wird ihr Einsatz empfohlen, was von den Autorinnen und Autoren der ASBMT-Empfehlungen als „treatment of last resort“ [17, S. 27] eingestuft wird – eine Behandlung als letzter Ausweg. Ein etablierter Therapiestandard existiert nicht. Ausnahme stellen hier die rezidivierten oder refraktären $CD30^+$-ALCL dar, bei denen zur Therapie das Antikörper-Konjugat Brentuximab Vedotin empfohlen wird [15,18].

Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allo-SZT erhält die Patientin oder der Patient Stammzellen in Form von peripheren Blutstammzellen oder Knochenmark von einer anderen, gesunden Person – einer verwandten oder nicht verwandten Spenderin beziehungsweise einem verwandten oder nicht verwandten Spender [19]. Im Gegensatz dazu stammen die verwendeten Stammzellen bei der auto-SZT von der erkrankten Patientin oder vom erkrankten Patienten selbst. Der eigentlichen Transplantation der Spenderstammzellen geht eine Konditionierungsphase voran. Die Regime werden je nach Intensität in die myeloablative, die nicht myeloablative und die dosisreduzierte Konditionierung unterteilt. 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 ist sie mit einer beträchtlichen transplantationsassoziierten Mortalität verbunden. Mit einer nicht myeloablativen oder 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 die Immunsuppression [20,21]. Zudem ermöglicht sie gegenüber einer myeloablativen Konditionierung den Einsatz der allo-SZT bei einer erweiterten Patientengruppe [22].

Im Zusammenhang mit einer Immunsuppression wird die Existenz eines Graft-versus-Tumor-Effekts (Spender-gegen-Tumor-Effekts) diskutiert – beim NHL im Speziellen eines Graft-versus-Lymphom-Effekts (GvL = Spender-gegen-Lymphom-Effekt). Dem GvL-Effekt steht die Graft-versus-Host-Disease (GvHD = Spender-gegen-Wirt-Krankheit) gegenüber. Sie stellt eine schwerwiegende Komplikation der allo-SZT dar, die mit einem hohen Morbiditätsrisiko assoziiert ist [20,23,24]. Neben der durchgeführten GvHD-Prophylaxe ist für die Ausprägung und Beschaffenheit der GvHD die Kompatibilität der humanen Leukozytenantigene (HLA) zwischen Spender und Empfänger der maßgebliche Faktor. Je höher die HLA-Inkompatibilität ist, desto größer ist das Risiko für die Patientin oder den Patienten, eine GvHD zu entwickeln [25].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung umfasst die folgenden 4 Fragestellungen:

- Die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem aggressiven B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome), die auf eine Therapie mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation nicht angesprochen haben oder rezidiviert sind, im Vergleich zu einer anderen Behandlung ohne kurative Intention (schicksalhafter Verlauf) („B-NHL / post-auto-SZT“),
- die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem aggressiven B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome), die auf eine Therapie ohne Stammzelltransplantation nicht angesprochen haben oder rezidiviert sind, im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation („B-NHL / SZT-naiv“),
- die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom (ausgenommen sind kutane T-Zell-Lymphome) und der Notwendigkeit einer medikamentösen Systemtherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit einer systemischen medikamentösen Therapie allein oder in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation („T-NHL / Erstlinie)“ und
- die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom (ausgenommen sind kutane T-Zell-Lymphome) mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Therapie im Vergleich zu einer anderen Behandlung ohne kurative Intention (schicksalhafter Verlauf) („T-NHL / höhere Linie)“,

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten je nach Fragestellung die folgenden Patientinnen und Patienten:

- Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-NHL, die auf eine Therapie mit auto-SZT nicht angesprochen haben oder rezidiviert sind (B-NHL / post-auto-SZT)
- Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-NHL, die auf eine Therapie ohne SZT nicht angesprochen haben oder rezidiviert sind (B-NHL / SZT-naiv)
- Fragestellung 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit T-NHL, bei denen in der Erstlinientherapie die Notwendigkeit einer medikamentösen Systemtherapie besteht (T-NHL / Erstlinie)
- Fragestellung 4: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit T-NHL mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Therapie (T-NHL / höhere Linie)

Die Prüfintervention bildete die allo-SZT. Als Vergleichsintervention galten für die Fragestellungen 1 und 4 alle potenziell verfügbaren Interventionen ohne kurative Intention inklusive palliativer Behandlung. Für die Fragestellung 2 galt die Hochdosis-Chemotherapie mit auto-SZT als Vergleichsintervention. Für die Fragestellung 3 galten eine systemische medikamentöse Therapie allein oder eine systemisch medikamentöse Therapie in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie und auto-SZT als Vergleichsintervention.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität, wie
  - Überlebenszeit (Gesamtüberleben),
  - therapieassoziierte Mortalität,
- Morbidität, wie
  - krankheitsfreies Überleben,
- unerwünschte Wirkungen der Therapie, wie
  - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche akute Graft-versus-Host-Disease (GvHD) oder chronische GvHD,
  - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen,
  - Auftreten von Sekundärneoplasien,
  - gegebenenfalls weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen,
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen.

Für die Fragestellungen 2 und 3 wurden vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für die Fragestellungen 1 und 4 wurden darüber hinaus bei Fehlen höherer Evidenz in ausreichender Zahl und / oder Qualität prospektive und retrospektive nicht vergleichende klinische Studien (zum Beispiel 1-armige Verlaufsbeobachtungen, nicht vergleichende Registerauswertungen) berücksichtigt. Von diesen wurden bei Vorliegen vieler Studien je Subtyp vorrangig die 3 Studien mit den höchsten Fallzahlen betrachtet. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Anfragen bei Studiengruppen und Fachgesellschaften, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewerinnen oder Reviewern aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Für die Fragestellungen 1 und 4 war eine ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung[1] in der Literatur Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt. Daher erfolgte zusätzlich zur umfassenden Informationsbeschaffung eine fokussierte Informationsbeschaffung nach dem schicksalhaften Verlauf der Erkrankung in der Datenbank MEDLINE. Zusätzlich wurde die „Similar articles“-Funktion in PubMed bei als potenziell relevant bewerteten Publikationen angewendet.

Die durch die fokussierte Informationsbeschaffung in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden mit Fokus auf die Populationen aus Fragestellung 1 und 4 und den schicksalhaften Verlauf als Vergleich von 1 Reviewerin oder Reviewer auf zutreffende Literatur gesichtet und diese dann hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Eine 2. Reviewerin oder ein 2. Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen.

Sofern die vergleichenden Studien hinsichtlich der jeweiligen Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst werden.

[1] Als schicksalhafter Verlauf der Erkrankung wird in diesem Bericht der Verlauf der Erkrankung bei jedweder Behandlung ohne kurative Intention verstanden.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen. Aussagen zum Nutzen auf Basis von Studien mit niedrigerer Evidenzstufe (retrospektive vergleichende Kohortenstudien, historisch vergleichende Studien, nicht vergleichende Studien) waren nur in Verbindung mit einem dramatischen Effekt möglich.

Die Darstellung der Ergebnisse zu T-NHL wurde angepasst (siehe Abschnitt A1.2). Zu jeder Vergleichsintervention wurde ein eigener Abschnitt erstellt. In Abschnitt 4.5 und A3.5 wurde der Vergleich von allo-SZT vs. systemische Therapie in der Erstlinie dargestellt. In Abschnitt 4.6 und A3.6 wurde der Vergleich von allo-SZT vs. auto-SZT – unabhängig von der Therapielinie – adressiert. Die identifizierten Studien zu diesem Vergleich waren aufgrund der variierenden Anzahl vorangegangener Therapielinien innerhalb der jeweiligen Patientenkollektive teilweise nicht eindeutig der Fragestellung 3 (Erstlinie) oder 4 (höhere Linie) zuzuordnen. Um eine Berücksichtigung der Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung zu ermöglichen, wurde die gemeinsame Darstellung gewählt. Innerhalb dieses Abschnitts wird herausgestellt, wie deutlich die Studien jeweils Fragestellung 3 oder 4 zugeordnet werden konnten. Ebenfalls erfolgte die Ableitung der Beleglage nach Möglichkeit je Fragestellung. In Abschnitt 4.7 und A3.7 wurde der Vergleich der allo-SZT mit dem schicksalhaften Verlauf in einer höheren Therapielinie dargestellt.

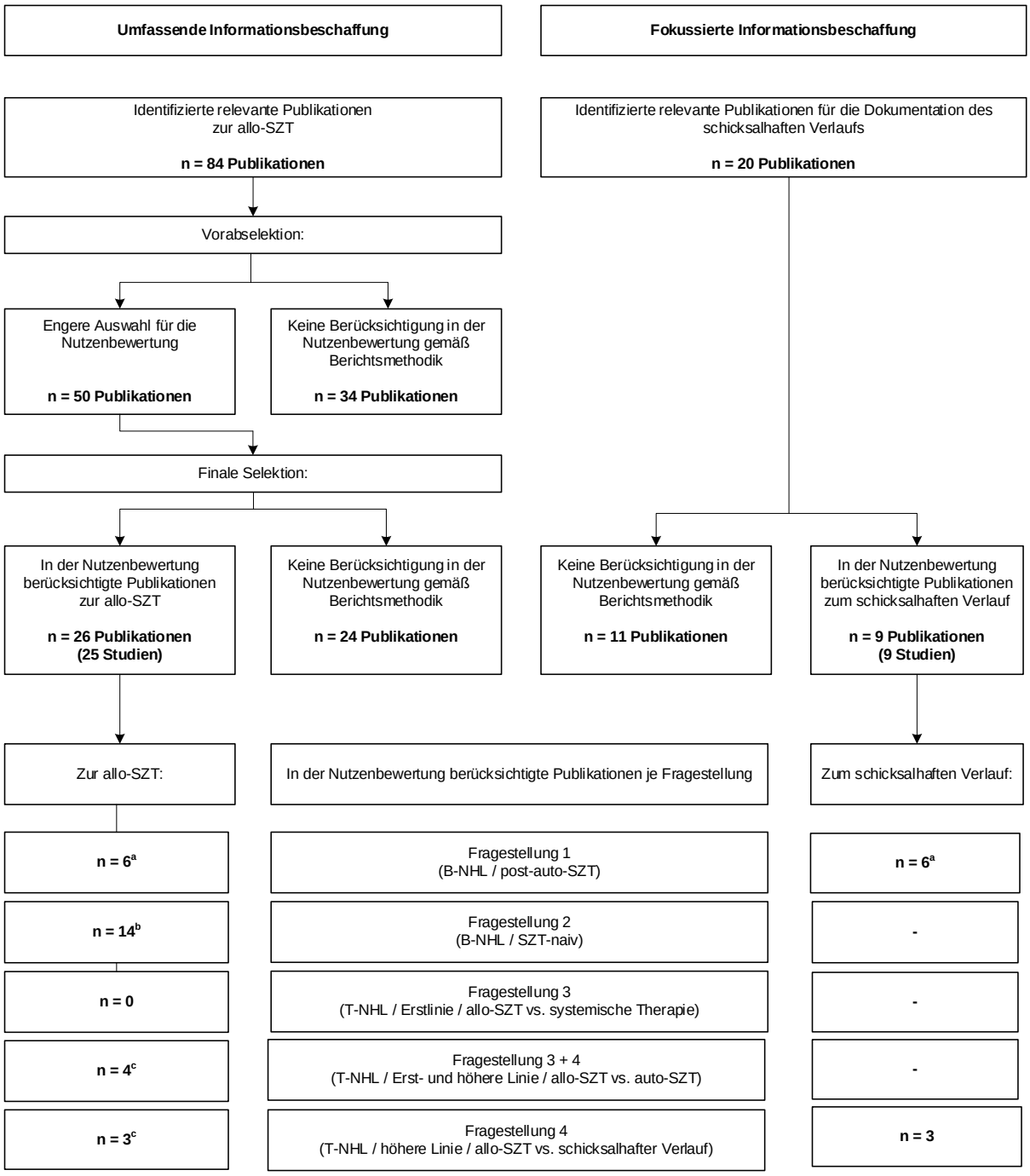
4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die umfassende Informationsbeschaffung identifizierte 84 Dokumente als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Ausgewertet wurden davon 25 Studien (26 Dokumente). Hintergrund dieser Einschränkung waren die im Berichtsplan vorgenommenen methodischen Festlegungen zu den Fragestellungen 1 und 4 (je Subtyp ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs als Voraussetzung und Betrachtung weniger großer Studien bei Vorliegen vieler nicht vergleichender Studien je Subtyp [26]; siehe auch Abschnitt A2.1.4.2).

Von den 25 Studien wurden 6 nicht vergleichende Studien zur Beantwortung der Fragestellung 1 (B-NHL / post-auto-SZT) ausgewertet. Der Fragestellung 2 (B-NHL / SZT-naiv) konnten 13 retrospektive vergleichende Kohortenstudien zugeordnet werden. Zur Fragestellung 3 (T-NHL / Erstlinie / allo-SZT vs. systemische Therapie) konnten keine Studien mit geeigneten Daten identifiziert werden. Zur gemeinsamen Beantwortung der Fragestellungen 3 und 4 (T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) wurden 2 retrospektive vergleichende Kohortenstudien und 2, für einen Vergleich geeignete, retrospektive Verlaufsbeobachtungen mit individuellen Patientendaten herangezogen. Letztere konnte ebenfalls für die Fragestellung 4 (T-NHL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf) herangezogen werden. Ferner wurden zu dieser Fragestellung 2 weitere nicht vergleichende Studien ausgewertet. Eine Übersicht zur (Nicht-)Berücksichtigung der eingeschlossenen Studien aus der umfassenden und der fokussierten Informationsbeschaffung (siehe Abschnitt 4.2) sowie zu ihrer Verteilung auf die verschiedenen Fragestellungen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Darüber hinaus wurden 2 laufende Studien und 1 geplante Studie identifiziert. Abgebrochene oder abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse wurden nicht identifiziert. Die letzte Suche fand am 26.06.2017 statt.



a: Die Publikation Dietrich 2014 enthielt sowohl Daten zur allo-SZT als auch zum schicksalhaften Verlauf.
b: Der Studie Magnusson 2014 wurden 2 Publikationen (Magnusson 2014 und Laudi 2006) zugeordnet.
c: Die Publikation Suzuki 2006 konnte sowohl für Fragestellung 3 + 4 herangezogen werden als auch für Fragestellung 4.

Abbildung 1: Darstellung der (Nicht-)Berücksichtigung der eingeschlossenen Studien und Zuordnung zu den verschiedenen Fragestellungen

4.2 Ergebnisse der fokussierten Informationsbeschaffung

Die fokussierte Informationsbeschaffung identifizierte 20 nicht vergleichende Studien (20 Dokumente) als relevant für die Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung zu den Fragestellungen 1 und 4. Gemäß Berichtsmethodik wurden davon 9 Studien für die

Bewertung herangezogen (vergleiche Abschnitt 4.1 und A2.1.4.2 sowie Abbildung 1). Die letzte Suche fand am 25.08.2017 statt.

4.3 Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT

4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die Bewertung der allo-SZT wurden alle Studien eingeschlossen, in denen mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten in einer vorherigen Therapielinie mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (auto-SZT) behandelt wurden[2] – unabhängig vom Zeitpunkt der auto-SZT innerhalb des Therapieverlaufs. Nicht alle für die Fragestellung als relevant eingeschlossenen Studien wurden auch für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Übersicht der eingeschlossenen, aber nicht dargestellten Primärstudien wird in Abschnitt A3.1.4 aufgeführt.

Insgesamt wurden 3 Studien berücksichtigt, die verschiedene histologische Subtypen des B-NHL zusammenfassend betrachteten (Freytes 2012 [27] zur allo-SZT, Kuittinen 2005 [28] und Smeland 2016 [29] zum schicksalhaften Verlauf), außerdem 6 Studien zu den diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) (Fenske 2016 [30], Rigacci 2012 [31] und Van Kampen 2011 [32] zur allo-SZT, Calvo-Villas 2010 [33], Nagle 2013 [34] und Van den Neste 2017 [35] zum schicksalhaften Verlauf) und weitere 2 Studien zum Mantelzelllymphom (MCL) (Dietrich 2014 [36] zur allo-SZT und zum schicksalhaften Verlauf, Maris 2004 [37] zur allo-SZT).

B-NHL gesamt

Studie zur allo-SZT

Bei Freytes 2012 [27] handelt es sich um eine retrospektive nicht vergleichende Registerauswertung des CIBMTR-Registers, welche Daten aus 69 weltweit verteilten Zentren umfasst. Die Studie wertete Ergebnisse zu 263 Patientinnen und Patienten aus, bei denen ein Rezidiv des B-NHL nach vorheriger auto-SZT auftrat und welche im Zeitraum von 1996 bis 2006 hierfür mit einer dosisreduzierten oder einer nicht myeloablativen allo-SZT behandelt wurden. Betrachtet wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem DLBCL, MCL oder follikulärem Lymphom (FL). Patientinnen und Patienten mit einer geplanten auto-allo-Tandem-Transplantation sowie diejenigen Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpukt der allo-SZT in einer ersten vollständigen Remission waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Studien zum schicksalhaften Verlauf

Die Studie Kuittinen 2005 [28] wurde zur Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs für die Nutzenbewertung herangezogen. In der retrospektiven nicht vergleichenden Studie wurden

[2] Die therapeutische Komponente der Intervention umfasst immer eine der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation vorausgehende Hochdosis-Chemotherapie. Im Folgenden ist daher unter der Abkürzung auto-SZT die Kombination von Hochdosis-Chemotherapie mit einer sich anschließenden Stammzelltransplantation (zur Vermeidung einer Knochenmarkaplasie) zu verstehen.

Ergebnisse aus 6 finnischen Zentren berichtet. In diesen wurden vor allem Patientinnen und Patienten mit DLBCL behandelt, ebenso Patientinnen und Patienten mit FL oder MCL. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit NHL der T-Zelllinie betrug unter 20 %, sodass die Studie für den schicksalhaften Verlauf der B-NHL herangezogen werden konnte. Andere Subentitäten wie das LBL und BL machten einen Anteil von 5 % aus. 353 Patientinnen und Patienten erhielten zwischen 1991 und 2000 eine auto-SZT. Bis 2001 wiesen 115 dieser Patientinnen und Patienten eine progrediente beziehungsweise rezidivierte Erkrankung nach auto-SZT auf und wurden innerhalb der Studie ausgewertet.

In der populationsbasierten Studie Smeland 2016 [29] wurden Daten zu erwachsenen Patientinnen und Patienten erhoben, die in Norwegen im Zeitraum von 1987 bis 2008 mit einer auto-SZT für ein NHL behandelt wurden. Zu Beginn dieses Zeitraums wurden alle auto-SZT in einem Hospital in Oslo durchgeführt. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden in weiteren 4 Zentren Patientinnen und Patienten behandelt und ihre Daten erhoben, sodass alle in Norwegen durchgeführten auto-SZT an Patientinnen und Patienten mit NHL erfasst wurden. Auch in diesem Patientenkollektiv stellte das DLBCL die häufigste vorliegende Subentität des NHL dar, gefolgt von PTCL mit 16 %, transformierten Lymphomen mit 15 % sowie FL beziehungsweise MCL mit 13 beziehungsweise 12 Prozent. Bei 288 (50 %) der Patientinnen und Patienten trat ein Rezidiv nach auto-SZT auf. Diese stellen das für die vorliegende Bewertung relevante Patientenkollektiv zum schicksalhaften Verlauf dar.

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Studien zur allo-SZT

Bei Fenske 2016 [30] handelt es sich um eine retrospektive nicht vergleichende Registerauswertung, die einen Zeitraum von 2000 bis 2012 umfasst. Ausgewertet wurden Daten zur allo-SZT aus 133 weltweit verteilten Zentren und zu 503 Patientinnen und Patienten. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach auto-SZT. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die Stammzellen von einem syngenen oder haploidentischen Spender erhielten, sowie Patientinnen und Patienten mit einem T-Zell-depletierten Stammzelltransplantat. Ebenso ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit DLBCL, welche die vorherige auto-SZT oder die spätere allo-SZT für eine andere Indikation erhalten haben oder bei denen eine auto-allo-Tandem-Stammzelltransplantation geplant war.

Die Studie Rigacci 2012 [31] war retrospektiv und nicht vergleichend angelegt. Sie berichtet Daten aus 48 Zentren des italienischen Registers zur Knochenmarktransplantation. Von 884 Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die nach auto-SZT ein Rezidiv erlitten oder refraktär waren, erhielten im Weiteren 165 ein allogenes Stammzelltransplantat und wurden in die Studie eingeschlossen. Weitere Ein- oder Ausschlusskriterien werden von den Autorinnen und Autoren nicht berichtet.

Ergebnisse aus der europäischen EBMT-Datenbank werden in Van Kampen 2011 [32] berichtet. Die retrospektive nicht vergleichende Registerauswertung umfasst Daten aus 65

Zentren im Zeitraum von 1997 bis 2006. Als Einschlusskriterien werden die Primärdiagnose eines DLBCL, ein Rezidiv nach auto-SZT und eine allo-SZT mit einem HLA-identischen Geschwisterspender oder einem HLA-kompatiblen Fremdspender genannt. Ausschlusskriterien führen die Autorinnen und Autoren nicht an. Insgesamt liegen Daten zu 101 Patientinnen und Patienten vor.

In allen 3 Studien zur allo-SZT beim DLBCL erhielten die Patienten mehrheitlich nicht myeloablative oder dosisreduzierte Chemotherapieregime (63 bis 75 % der allo-SZT), wohingegen myeloablative Konditionierungsregime seltener verabreicht wurden (25 bis 37 %). Für Van Kampen 2011 wird berichtet, dass die mediane Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten mit myeloablativer Konditionierung (MAC) mit 63 Monaten deutlich über der medianen Beobachtungsdauer für Patientinnen und Patienten mit dosisreduzierter Konditionierung (RIC) mit 44 Monaten liegt. Fenske 2016 und Rigacci 2012 berichten eine mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtkollektiv. Diese liegt bei 55 beziehungsweise 39 Monaten.

Studien zum schicksalhaften Verlauf

Die Studie Calvo-Villas 2010 [33] wurde zur Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs bei DLBCL herangezogen. Hierbei handelte es sich um eine retrospektive nicht vergleichende Verlaufsbeobachtung mit Daten aus 28 spanischen Zentren. Im Beobachtungszeitraum von 1993 bis 2007 wurden 82 erwachsene Patientinnen und Patienten mit Progress oder Rezidiv nach auto-SZT behandelt. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen und Patienten, die nach einer vorausgegangenen auto-SZT mindestens eine partielle Remission erreicht hatten und die Altersspanne von 18 bis 70 Jahren nicht unter- beziehungsweise überschritten.

Die retrospektive nicht vergleichende Verlaufsbeobachtung Nagle 2013 [34] wurde ebenfalls zum schicksalhaften Verlauf herangezogen. Die monozentrische Studie wurde in den USA durchgeführt. Insgesamt 225 erwachsene Patientinnen und Patienten wurden in diesem Zentrum zwischen 2005 und 2011 mit einer auto-SZT für ein rezidiviertes oder primär refraktäres DLBCL behandelt. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen und Patienten, die eine progressive Erkrankung nach auto-SZT aufwiesen und als Bestandteil der Erstlinientherapie Rituximab erhalten hatten. Dies umfasste 56 Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten, bei denen keine pathologische Sicherung des Rezidivs erfolgte, sowie Patientinnen und Patienten, die ein indolentes Lymphom aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Van den Neste 2017 [35] berichtet Ergebnisse zu einer Subgruppe von Teilnehmern der multizentrischen CORAL-RCT. Hier wurden Patientinnen und Patienten mit $CD20^+$-B-NHL zwischen 2003 und 2008 auf 2 verschiedene rituximabhaltige Chemotherapieregime (beide mit anschließender auto-SZT) randomisiert. Bei Van den Neste 2017 handelt es sich um eine retrospektive nicht vergleichende Verlaufsbeobachtung, bei der 75 Patientinnen und Patienten mit progressiver Erkrankung nach auto-SZT aus beiden Studienarmen der ursprünglichen Studie zusammengefasst wurden. Explizite Ein- oder Ausschlusskriterien werden in Van den

Neste 2017 nicht aufgeführt. Die ursprünglichen Ausschlusskriterien für die CORAL-RCT umfassten unter anderem einen Befall des ZNS und eine inadäquate Organfunktion [38].

Mantelzelllymphom

Studie zur allo-SZT und zum schicksalhaften Verlauf

Die retrospektive Registerauswertung Dietrich 2014 [36] enthielt sowohl Daten zur allo-SZT als auch zum schicksalhaften Verlauf. Berichtet werden Ergebnisse aus 82 europäischen Zentren, in denen erwachsene Patientinnen und Patientin mit MCL im Zeitraum zwischen 2000 und 2009 eine auto-SZT erhielten. Von 1054 Patientinnen und Patienten mit progressiver oder rezidivierter Erkrankung nach auto-SZT lagen für 360 Patientinnen und Patienten die von den Autorinnen und Autoren geforderten Patienten- und Behandlungscharakteristika vor. Davon wurden 80 Patientinnen und Patienten allogen transplantiert. Zur Konditionierung wurden bei 71 % bzw. 29 % der Patientinnen und Patienten mit allo-SZT dosisreduzierte bzw. myeloablative Regime eingesetzt. Eine Behandlung ohne allo-SZT erhielten 280 Patientinnen und Patienten, davon 7 mit einer erneuten auto-SZT. Diese stellen die Vergleichsgruppe mit schicksalhaften Verlauf dar.

Studie zur allo-SZT

Die Studie Maris 2004 [37], die prospektiv, aber nicht vergleichend angelegt war, umfasst Ergebnisse aus 7 amerikanischen Zentren im Zeitraum von 2000 bis 2003. Sie wurde als Primärstudie zur allo-SZT für die Nutzenbewertung herangezogen. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die älter als 50 Jahre waren oder aufgrund von Komorbiditäten keine myeloablativen Konditionierungsregime erhalten konnten. Alle Patientinnen und Patienten erhielten daher nicht myeloablative Konditionierungsregime. Insgesamt wurden Ergebnisse zu 33 Patientinnen und Patienten berichtet, von denen für die vorliegende Nutzenbewertung 14 Patientinnen und Patienten den Einschlusskriterien entsprachen. Bei den verbleibenden Patientinnen und Patienten war das Kriterium einer vorherigen auto-SZT nicht erfüllt.

4.3.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte

Für die Fragestellung 1 stellt das Gesamtüberleben (OS) den zentralen patientenrelevanten Endpunkt dar. Daher werden lediglich OS sowie potenzielle Schäden als bewertungsrelevante Endpunkte herangezogen. Studien aus der umfassenden oder der fokussierten Informationsbeschaffung wurden für die Bewertung nicht herangezogen, wenn zum zentralen patientenrelevanten Endpunkt keine Ergebnisse berichtet wurden. Eine grafische Darstellung in Form der „Matrix der patientenrelevanten Endpunkte“ bietet somit keine zusätzliche Information, sodass auf eine Abbildung an dieser Stelle verzichtet wurde.

4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle Studien als hoch anzusehen. Daher sind alle berichteten Endpunkte auf Studienebene ebenfalls als potenziell hochverzerrt anzusehen. Auf eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird verzichtet.

4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.3.4.1 Ergebnisse zu Gesamtüberleben

Alle für die Nutzenbewertung herangezogenen 1-armigen Verlaufsbeobachtungen beziehungsweise nicht vergleichenden Registerauswertungen berichten Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Aufgrund der minimalen qualitativen Ergebnissicherheit der Studien ist eine Nutzenaussage nur in Verbindung mit einem dramatischen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Patientenkollektiven möglich. Die mediane Überlebenszeit nach allo-SZT beträgt für die Studie, in der verschiedene histologische Subtypen gemeinsam betrachtet wurden, 8 Monate im Vergleich zu einer medianen Überlebenszeit zwischen 8 und 12 Monaten bei Patientinnen und Patienten, die keine allo-SZT erhalten haben. Das mediane Überleben nach allo-SZT bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL beträgt 14 bis 32 Monate gegenüber einem medianen Überleben von 10 Monaten ohne allo-SZT. Die mediane Überlebenszeit bei Patientinnen und Patienten mit MCL, die eine allo-SZT erhalten haben, betrug in der einen Studie 17 Monate und konnte in der anderen Studie nicht berechnet werden, da weniger als 50 % der 14 Patientinnen und Patienten innerhalb der medianen Nachbeobachtungszeit von einem halben Jahr verstarben. Hier lag die untere Grenze des 95 %-KI für die mediane Überlebenszeit bei 2,3 Monaten. Diesen Ergebnissen steht eine mediane Überlebenszeit von 15 Monaten für den schicksalhaften Verlauf gegenüber.

Der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Kollektiven, die eine allo-SZT erhalten haben, und Kollektiven, die keine allo-SZT erhalten haben, ist als nicht dramatisch anzusehen. Auf Basis dessen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der allo-SZT.

4.3.4.2 Ergebnisse zu akuter und chronischer GvHD

Ergebnisse zur akuten und zur chronischen GvHD wurden in allen für die Fragestellung 1 herangezogenen Studien zur allo-SZT berichtet. Ausnahme stellt hier lediglich die Studie Dietrich 2014 zum MCL dar. Die Operationalisierung der aGvHD erfolgt in den Studien unterschiedlich und umfasst in einigen Studien Schweregrad I bis IV, in anderen Studien Grad II bis IV beziehungsweise Grad III bis IV. Ebenso erfolgt auch die Darstellung der cGvHD in den Studien unterschiedlich und umfasst in einigen Studien alle Ereignisse, wohingegen in anderen Studien nur die extensive cGvHD erfasst wird. Weil es sich um eine spezifische Nebenwirkung handelt, welche nur nach allo-SZT auftreten kann, wird das Auftreten von GvHD als Anhaltspunkt für einen Schaden der allo-SZT gewertet.

Andere unerwünschte Wirkungen der Therapie wurden in den Studien zum schicksalhaften Verlauf nicht berichtet. Mangels Vergleichsmöglichkeit wurde deshalb auf eine Darstellung gegebenfalls vorhandener Daten in den Studien zur allo-SZT verzichtet.

4.4 Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv

4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die Fragestellung 2 wurden alle Studien herangezogen, die einerseits einen Vergleich zwischen der allogenen und der autologen SZT berichteten und die andererseits zu mindestens 80 % Patientinnen und Patienten einschlossen, die vorab noch kein hämatopoetisches Stammzelltransplantat erhalten hatten, weder von eigenen noch von fremden Stammzellen („SZT-naiv“). Insgesamt wurden 13 Studien zur Fragestellung 2 identifiziert. Bei allen handelte es sich um retrospektive vergleichende Kohortenstudien zu verschiedenen histologischen Subentitäten des B-NHL. Kriterien dafür, wann die Patientinnen und Patienten eine allogene oder eine autologe SZT erhielten, werden in der Mehrzahl der Studien nicht berichtet. In allen Studien waren die Patienten, die eine auto-SZT erhielten, im Median älter als die Patienten, die allogen transplantiert wurden. Angaben dazu, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein sekundärer Befall des zentralen Nervensystems vorlag, wurden in keiner Studie berichtet. Auch die Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung nach vorheriger Therapie bis zur SZT wird in keiner Studie genannt.

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Die Studie Aksentijevich 2006 [39] wurde in einem Transplantationszentrum in den USA durchgeführt. Im Beobachtungszeitraum von 1985 bis 2001 wurden 183 Patientinnen und Patienten mit DLBCL eingeschlossen. Eine weitere Differenzierung in Subtypen oder Varianten des DLBCL wird nicht berichtet. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer Transformation von einem indolenten zu einem DLBCL sowie Patientinnen und Patienten mit Composite-Lymphom, bei denen parallel zum DLBCL auch ein indolentes Lymphom nachgewiesen wurde. Patientinnen und Patienten unter 60 Jahren mit einem passenden Geschwisterspender erhielten bevorzugt eine allo-SZT unabhängig von den Charakteristika der Erkrankung. Insgesamt erhielten 45 Patientinnen und Patienten eine allo-SZT mit MAC. Autolog transplantiert wurden 138 Patienten. In dieser Gruppe erhielten 57 % der Patienten Ciclosporin und Interferon gamma zur Induktion einer auto-GvHD. Hierdurch sollte der Einfluss eines möglichen GvL-Effektes bei auto-SZT untersucht werden. Ergebnisse zur induzierten GvHD in der auto-Gruppe wurden nur rudimentär berichtet.

In der monozentrischen, in den USA durchgeführten Kohortenstudie Ghobadi 2015 [40] wurden Patientinnen und Patienten mit DLBCL eingeschlossen, bei denen ein primäres Induktionsversagen vorlag oder innerhalb eines Jahres ein Rezidiv auftrat. Von den 42 Patienten mit allo-SZT wurde die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (67 %) zwischen 1997 und 2003 transplantiert, die übrigen Patientinnen und Patienten zwischen 2004 und 2010. Bei den 79 Patienten mit auto-SZT wurde hingegen die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (62 %) im späteren Zeitraum von 2004 bis 2010 transplantiert. Die mediane Beobachtungsdauer wird von den Autorinnen und Autoren nicht berichtet. Ebenso bleibt der Anteil an Patientinnen und Patienten mit myeloablativer oder nicht myeloablativer bzw. dosisreduzierter Konditionierung bei allo-SZT unerwähnt. Es wird jedoch darauf

hingewiesen, dass der Anteil von Patientinnen und Patienten mit MAC vor allo-SZT größer war als der Anteil von Patientinnen und Patienten mit RIC / NMA.

Bei Lazarus 2010 [41] handelt es sich um eine Auswertung des CIBMTR-Registers aus 17 Ländern im Zeitraum von 1995 bis 2003. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die eine MAC-allo-SZT mit passendem Geschwisterspender oder eine auto-SZT erhalten hatten. Patientinnen und Patienten, die eine allo-SZT mit RIC, eine T-Zell-Depletion oder eine auto-SZT vor allo-SZT erhielten, wurden ausgeschlossen. Es wurden 79 Patientinnen und Patienten mit allo-SZT und 837 Patientinnen und Patienten mit auto-SZT in die Auswertung einbezogen. Die Kohorte der überlebenden Patientinnen und Patienten nach allo-SZT wurde dabei mit im Median 81 Monaten länger nachbeobachtet als die Kohorte der Überlebenden nach auto-SZT mit im Median 60 Monaten.

Ebenfalls eine retrospektive Registerauswertung ist Robinson 2016 [42]: Berichtet werden Ergebnisse zur SZT bei Patientinnen und Patienten, die zwischen 2002 und 2009 die Diagnose eines DLBCL erhielten und bei der EBMT registriert wurden. Unter DLBCL fassen die Autoren die centroblastischen und immunoblastischen großzelligen Lymphome, das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom, das intravasale B-Zell-Lymphom sowie das primäre Ergusslymphom zusammen. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen eine rezidivierte oder refraktäre Erkrankung vorlag. Patientinnen und Patienten mit einer geplanten Tandem-Transplantation oder Fälle, bei denen Nabelschnurblut als Stammzellquelle genutzt wurde, wurden nicht berücksichtigt. Die Darstellung der Patientencharakteristika sowie die Auswertung der allogen transplantierten Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach dem Konditionierungsregime in eine MAC- und eine RIC-Gruppe. In der größten für diese Fragestellung zum DLBCL eingeschlossenen Studie wurden Daten zu 132 MAC-allo-SZT, 98 RIC-allo-SZT und 3980 auto-SZT erhoben. Dabei unterscheidet sich die Nachbeobachtungszeit der überlebenden Patientinnen und Patienten in den beiden allo-Gruppen von denen der auto-Gruppe: Patientinnen und Patienten mit MAC- bzw. RIC-allo-SZT wurden im Median 36 beziehungsweise 34 Monate nachbeobachtet, Patientinnen und Patienten mit auto-SZT hingegen 18 Monate.

Follikuläres Lymphom Grad III

In Klyuchnikov 2016 [43], einer retrospektiven Auswertung des CIBMTR-Registers, wurden Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom Grad III (FL III) nach WHO-Klassifikation eingeschlossen. Berücksichtigt wurden 61 bzw. 136 Patientinnen und Patienten mit einem ersten allogenen bzw. autologen Stammzelltransplantat mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung im Zeitraum von 2000 bis 2012. In der Gruppe der allo-SZT wurden nur Patientinnen und Patienten einbezogen, bei denen in ihrer Intensität reduzierte Regime (nicht myeloablative [NMA] oder dosisreduzierte [RIC] Regime) angewendet wurden und ein Matching von mindestens 7 von 8 bestimmten HLA-Merkmalen vorlag. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit T-Zell-depletierten oder CD34-selektionierten Stammzellen. Ebenso ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Transformation des FL zu einem DLBCL.

Transformiertes Lymphom

Zu transformierten Lymphomen entsprachen 4 vergleichende Studien den Einschlusskriterien. Die Transformation erfolgte in den Studien nahezu ausschließlich zu einem DLBCL, eine Ausnahme stellen 2 Patientinnen und Patienten mit Transformation zu einem BL oder BL-ähnlichen Lymphom dar.

In Ban-Hoefen 2013 [44] wurden in der NHL-Datenbank des NCCN (National Comprehensive Cancer Network) registrierte Patientinnen und Patienten mit einer SZT zur Therapie eines transformierten NHL zwischen 2000 und 2011 berichtet (18 Patientinnen und Patienten mit allo-SZT, 50 mit auto-SZT). Einbezogen wurden alle Patientinnen und Patienten mit transformiertem Lymphom unabhängig von der Histologie des ursprünglich diagnostizierten indolenten Lymphoms. Das transformierte Lymphom entstand mehrheitlich durch Umwandlung eines follikulären Lymphoms (FL) (86 %), seltener aus einem Marginalzonenlymphom (MZL) (11 %) oder einem kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (SLL) (3 %). Patienten mit FL IIIB wurden ausgeschlossen. Die Anzahl der Therapien nach Transformation und vor SZT variiert innerhalb des Patientenkollektivs und zwischen den beiden Interventionen: Für Patienten mit allo-SZT werden im Median 2 Vortherapien zur Behandlung des transformierten Lymphoms angegeben, für Patienten mit auto-SZT im Median 1. Interventionscharakteristika, wie die Intensität der Konditionierungsregime oder die Stammzellquelle, werden in der Publikation nicht berichtet.

Die retrospektive vergleichende Kohortenstudie Villa 2013 [45] wurde in 14 Transplantationszentren in Kanada durchgeführt. Im Beobachtungszeitraum von 2001 bis 2010 wurden 22 Patientinnen und Patienten allogen (mit MAC in > 95 % der Fälle) transplantiert, 97 Patientinnen und Patienten erhielten eine auto-SZT. Bei dem primär diagnostizierten indolenten Lymphom handelte es sich um FL Grad I bis IIIA. Die Art und Anzahl der Therapien für das indolente FL variiert und umfasste neben Chemotherapie auch Radiotherapie. Im Kollektiv der allo-SZT wurden 9 % der Patientinnen und Patienten mit auto-SZT therapiert. Patientinnen und Patienten, die eine allo-SZT nach auto-SZT infolge der Therapie für das transformierte Lymphom erhielten, wurden hingegen in der Studie nicht berücksichtigt. Neben Patientinnen und Patienten mit SZT liegen zudem Ergebnisse zu 53 Patientinnen und Patienten, die ohne SZT mit Rituximab und Chemotherapie behandelt wurden, vor. Da dieser Vergleich für die B-NHL nicht der Fragestellung des Berichts entspricht, wird auf die Darstellung im Folgenden verzichtet.

Villa 2014 [46] berichtet ebenfalls die Ergebnisse einer retrospektiven kanadischen Kohortenstudie. Abweichend von Villa 2013 wurden in dieser Studie nur die nicht follikulären Lymphome (MLZ, chronische lymphatische Leukämien, lymphoplasmozytische Lymphome sowie SLL) mit Transformation in ein aggressives B-NHL berücksichtigt. Im Beobachtungszeitraum von 1996 bis 2013 wurden 12 Patientinnen und Patienten allogen transplantiert, in allen Fällen wurde hierbei ein klassisches Regime zur Konditionierung eingesetzt. Bei 4 (33 %) Patientinnen und Patienten wurde als Spender ein nicht HLA-kompatibler Familienspender herangezogen. Eine auto-SZT erhielten 22 Patientinnen und Patienten.

In der retrospektiv vergleichenden Kohortenstudie von Wirk 2014 [47] waren 141 Patientinnen und Patienten mit aus einem FL transformierten DLBLC eingeschlossen. Ausgewertet wurden Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von 1990 bis 2009 im CIBMTR-Register registriert wurden. Es erhielten 33 Patientinnen und Patienten eine allo-SZT (20 mit MAC, 11 mit RIC; bei 2 Patientinnen und Patienten gab es keine Angabe zur Art der Konditionierung) und 108 eine auto-SZT. Patientinnen und Patienten, die bereits im Rahmen der Behandlung für das FL eine SZT erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Mantelzelllymphom

Fenske 2014 [48] berichtet die Ergebnisse von Patientinnen und Patienten mit MCL, die zwischen 1996 und 2007 im CIBMTR-Register registriert wurden. Dabei werden die Patienten mit allo- bzw. auto-SZT in jeweils 2 Gruppen unterteilt: Die Kohorte mit der „frühen SZT“ umfasst 50 Patientinnen und Patienten mit RIC-allo-SZT und 249 Patienten mit auto-SZT, die sich in 1. partieller oder vollständiger Remission befinden und nicht mehr als 2 Chemotherapielinien erhalten haben. Die Kohorte der „späten SZT“ umfasst alle übrigen Patientinnen und Patienten: 88 Patientinnen und Patienten mit einer RIC-allo-SZT und 132 mit einer auto-SZT. Patientinnen und Patientin mit einer klassischen Konditionierung vor allo-SZT, T-Zelldepletion, nicht passendem sowie syngenem Spender wurden nicht berücksichtigt. Patientinnen und Patienten, die nicht auf eine Chemotherapie ansprachen, wurden für beide Interventionen ausgeschlossen.

Die monozentrische retrospektive Studie Ganti 2005 [49] wurde in den USA durchgeführt. Zwischen 1988 und 2003 erhielten 17 Patientinnen und Patienten mit MCL eine allo-SZT, 80 Patientinnen und Patienten eine auto-SZT. Alle Patientinnen und Patienten mit einer allo-SZT erhielten ein myeloablatives Konditionierungsregime und Stammzellen von passenden Geschwisterspendern. Explizite Ein- oder Ausschlusskriterien werden von den Autoren nicht aufgeführt.

Magnusson 2014 [50] beschreibt ebenfalls die Ergebnisse aus einem Transplantationszentrum in den USA. Der Zeitraum der Durchführung umfasst die Jahre von 1999 bis 2010. Ergebnisse aus diesem Zentrum für einen früheren, sich jedoch überschneidenden Zeitraum (1994 bis 2003) werden in der Publikation Laudi 2006 [51] berichtet. Für die Nutzenbewertung werden primär die Ergebnisse der aktuelleren Publikation herangezogen, da diese zudem ein größeres Patientenkollektiv umfasst (28 Patientinnen und Patienten mit allo-SZT, 38 Patientinnen und Patienten mit auto-SZT). Von den allogen transplantierten Patientinnen und Patienten erhielten 13 Patientinnen und Patienten eine MAC, 15 eine RIC. In der Studie wurden auch Patientinnen und Patienten mit einem Transplantat, welches aus Nabelschnurblut gewonnen wurde, berücksichtigt. Der Anteil der so gewonnenen Stammzelltransplantate lag bei 36 Prozent. Ein blastoides MCL lag in der allo-Gruppe bei 7 und in der auto-Gruppe bei 15 Prozent der Patientinnen und Patienten vor. Im Median wurde die Kohorte mit allo-SZT 80 Monate nachbeobachtet, die Kohorte mit auto-SZT nur 42 Monate.

Tam 2009 [52] berichtet Ergebnisse zur SZT bei MCL im Zeitraum von 1990 bis 2007 in einem US-amerikanischen Zentrum. Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder primär refraktärem MCL wurden bis 1997 autolog transplantiert und ab 1997 alternativ nicht myeloablativ allogen transplantiert, wenn ein HLA-kompatibler Spender vorlag. Bis 2004 wurde eine auto-SZT bis zum Alter von 70 Jahren durchgeführt, ab 2004 erhielten Patientinnen und Patienten bis zum Alter von 75 Jahren eine auto-SZT. Eine allo-SZT erhielten Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 65 Jahren. In der Studie wurden 35 Patientinnen und Patienten allogen transplantiert. Die Studienautoren berichten Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten mit auto-SZT in 2 Kollektiven: die „frühe auto-SZT“ zur Konsolidierung in 1. vollständiger oder partieller Remission und die „späte auto-SZT“, die ebenso wie die allo-SZT bei rezidiviertem oder primär refraktärem MCL durchgeführt wurde. Für die vorliegende Fragestellung werden Ergebnisse der 36 Patientinnen und Patienten mit später auto-SZT dargestellt. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit blastoider Variante des MCL betrug in der allo-Gruppe 3 Prozent (1 Patientin oder 1 Patient) und in der späten auto-Gruppe 6 Prozent (2 Patientinnen und Patienten).

4.4.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 12 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Daten aus 1 Studie wurden lediglich ergänzend dargestellt. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv)

Studie	**Endpunkte**												
	Mortalität			**Morbidität**		**Unerwünschte Wirkungen der Therapie**						**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	
	Gesamtüberleben	**Therapieassoziierte Mortalität**	**Nicht rezidivbedingte Mortalität**	**Krankheitsfreies Überleben**	**Rezidiv / Progression**	**GvHD**	**Infektionen**	**Sekundärneoplasien**	**Weitere Komplikationen**	**SUE**	**UE mit Todesfolge**	**Aktivitäten des täglichen Lebens**	**Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom													
Aksentijevich 2006	●	○	-	○	○	●	-	-	-	-	-	-	-
Ghobadi 2015	●	-	○	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-
Lazarus 2010	●	●	-	○	○	●	-[a]	○	-[a]	-	●	-	-
Robinson 2016	●	-	●	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-
Follikuläres Lymphom III°													
Klyuchnikov 2016	●	-	○	○	○	●	-[a]	○	-[a]	-	●	-	-
Transformiertes Lymphom													
Ban-Hoefen 2013	○	○	-	-	-	-	-[a]	○	-[a]	-	●	-	-
Villa 2013	●	○	-	○	-	●	-	-	-	-	-	-	-
Villa 2014	○	○	○	○	-	●	-	-	-	-	-	-	-
Wirk 2014	○	-	○	○	○	●	-	-	-	-	-	-	-
Mantelzelllymphom													
Fenske 2014	●	-	○	○	○	-	-[a]	○	-[a]	-	●	-	-
Ganti 2005	○	-	-	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-
Magnusson 2014	○	○	-	○	○	●	-	-	-	-	-	-	-
Tam 2009	○	○	-	○	-	●	-	-	-	-	-	-	-

● Daten wurden berichtet und wurden für die Nutzenbewertung herangezogen.
○ Daten wurden berichtet, aber wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (insbesondere aufgrund Ungleichverteilung prognostischer Faktoren zwischen den Interventionsgruppen).
- Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
a: Die Teilmenge der tödlichen Ereignisse wird unter dem Endpunkt „UE mit Todesfolge“ betrachtet.
GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; UE: unerwünschtes Ereignis

4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Für die Fragestellung 2 wurden nur retrospektive vergleichende Kohortenstudien und somit nicht randomisierte vergleichende Studien identifiziert. Aufgrund der fehlenden Randomisierung besteht die Möglichkeit einer systematischen Verzerrung, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene generell als hoch einzustufen ist. Die Patientinnen und Patienten, die mit einer allo-SZT therapiert wurden, unterschieden sich hinsichtlich prognostischer Faktoren von den Patientinnen und Patienten mit auto-SZT. Für Studien, bei denen diese Faktoren für keinen berichteten Endpunkt adäquat in der Auswertung berücksichtigt wurden, erfolgte keine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Ergebnisse aus diesen Studien werden nur ergänzend dargestellt (Ban-Hoefen 2013, Villa 2014 und Wirk 2014 zum transformierten Lymphom sowie Ganti 2005, Magnusson 2014 und Tam 2009 zum MCL). Eine Ausnahme stellen Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie dar, die aus allen Studien betrachtet werden. Für die Studien, in denen potenziell verzerrende Faktoren adäquat berücksichtigt wurden und für die entsprechend eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt, schlägt sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene in einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nieder. Zudem liegen mit einer fehlenden Verblindung der Endpunkterheber, einer fehlenden ITT-Auswertung, einer möglichen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sowie unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten weitere das Verzerrungspotenzial erhöhende Faktoren auch auf Endpunktebene vor. Einzelne Endpunkte aus diesen Studien, bei denen die Berücksichtigung prognostischer Faktoren als nicht adäquat anzusehen ist, werden nur ergänzend dargestellt und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.4.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Es wurden 12 Studien zum Vergleich einer Behandlung mit allo-SZT gegenüber einer Behandlung mit auto-SZT bei SZT-naiven Patientinnen und Patienten mit B-NHL für die Nutzenbewertung herangezogen. Davon betrachteten 4 Studien Patientinnen und Patienten mit DLBCL (Aksentijevich 2006, Ghobadi 2015, Lazarus 2010, Robinson 2016), 1 Studie Patientinnen und Patienten mit FL III (Klyuchnikov 2016), 4 Studien Patientinnen und Patienten mit transformiertem Lymphom (Ban-Hoefen 2013, Villa 2013, Villa 2014, Wirk 2014) sowie 3 Studien Patientinnen und Patienten mit MCL (Fenske 2014, Magnusson 2014, Tam 2009). Aus diesen Studien wurden Daten zur Mortalität (Gesamtüberleben, therapieassoziierte Mortalität und nicht rezidivbedingte Mortalität) sowie potenzielle Schäden der SZT (GvHD, unerwünschte Ereignisse [UEs] mit Todesfolge) berücksichtigt.

4.4.4.1 Ergebnisse zu Gesamtüberleben

Von den in der Bewertung herangezogenen Studien berichten 7 Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Auf eine metaanalytische Zusammenfassung der 4 Studien zum DLBCL wurde verzichtet. Aufgrund der sehr geringen qualitativen Ergebnissicherheit der Studien ist eine Nutzenaussage nur in Verbindung mit einem dramatischen Effekt möglich. Die

Ergebnisse bewegen sich nicht in der Größenordnung eines dramatischen Effektes. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der allo-SZT für den Endpunkt Gesamtüberleben.

4.4.4.2 Ergebnisse zu therapieassoziierter und nicht rezidivbedingter Mortalität

Für die Nutzenbewertung herangezogene Ergebnisse zur therapieassoziierten Mortalität (TRM) werden in 1 Studie zum DLBCL (Lazarus 2010) berichtet. Therapieassoziierte Todesfälle werden hier als Todesfälle innerhalb von 28 Tagen nach SZT oder als Todesfälle ohne Lymphomprogression definiert. Ergebnisse zur nicht rezidivbedingten Mortalität (NRM) werden ebenfalls aus 1 Studie zum DLBCL (Robinson 2016) herangezogen. 2 Studien zum DLBCL (Ghobadi 2015) bzw. FL III (Klyuchnikov 2016) berichten ebenfalls ein Effektmaß zur NRM. Da für diesen Endpunkt abweichend zum Endpunkt Gesamtüberleben keine Angaben zur Adjustierung vorlagen bzw. die Adjustierung für diesen Endpunkt nicht adäquat war, werden diese Ergebnisse nur ergänzend dargestellt.

Ergebnisse zur TRM und NRM bei DLBCL bewegen sich jedoch nicht in der Größenordnung eines dramatischen Effekts. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der allo-SZT bei DBLCL für die Endpunkte TRM und NRM. Zu weiteren histologischen Subentitäten lagen keine verwertbaren Daten vor.

4.4.4.3 Ergebnisse zu krankheitsfreiem Überleben

In den eingeschlossenen Studien wurde für die Darstellung des krankheitsfreien Überlebens mehrheitlich die Operationalisierung PFS verwendet und in 3 Studien die Operationalisierungen EFS beziehungsweise DFS. Eine konkrete Operationalisierung aller 3 Endpunkte mit Angaben zur Diagnosestellung des Progresses, des Ereignisses oder der Erkrankung wurde allerdings in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet. Auf einen sicheren Nachweis für ein Rezidiv konnte somit nicht geschlossen werden, sodass die Daten ohne Fazitrelevanz blieben und nur ergänzend dargestellt wurden.

4.4.4.4 Ergebnisse zu akuter und chronischer GvHD

Ergebnisse zu akuter und chronischer GvHD werden in 8 Studien und zu allen in dieser Fragestellung dargestellten Subentitäten berichtet. Das Auftreten sowohl der akuten als auch der chronischen GvHD variierte zwischen den Patientenkollektiven sehr stark, was jedoch unter anderem auch auf unterschiedliche Operationalisierungen (Betrachtungen aller Ereignisse unabhängig vom Schweregrad beziehungsweise Ausschluss milder Verlaufsformen; unterschiedliche Auswertungszeitpunkte) zwischen den Studien zurückzuführen ist. In 2 Studien wird auch die Anzahl der Todesfälle infolge einer GvHD berichtet. Zusammenfassend wird das Auftreten einer GvHD als Anhaltspunkt für einen Schaden der allo-SZT für alle dargestellten Subentitäten gewertet.

4.4.4.5 Ergebnisse zu Sekundärneoplasien

Für den Endpunkt Sekundärneoplasien liegen keine geeigneten Daten vor.

4.4.4.6 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen werden in 4 Studien berichtet. Bei den präsentierten Auswertungen handelt es sich ausschließlich um UEs mit Todesfolge. In allen Studien traten mehr UEs mit Todesfolge in der Gruppe der allogen transplantierten Patientinnen und Patienten auf. Aufgrund der Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika, die mehrheitlich auf eine ungünstigere Prognose der Patientinnen und Patienten hindeuten, und eines nicht dramatischen Unterschiedes im Auftreten der UEs mit Todesfolge ergibt sich dennoch kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der allo-SZT.

4.4.4.7 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten in den eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Ergebnisse identifiziert werden.

4.5 Fragestellung 3: T-NHL / Erstlinie / allo-SZT vs. systemische Therapie

Für den Vergleich von allo-SZT mit einer systemischen medikamentösen Therapie bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL in der Erstlinie konnten keine Studien identifiziert werden.

4.6 Fragestellungen 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT

Im Rahmen der umfassenden Informationsbeschaffung wurden mehrere vergleichende Studien zum Vergleich von allo-SZT und auto-SZT bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL identifiziert. Aufgrund der variierenden Anzahl vorangegangener Therapielinien innerhalb der jeweiligen Patientenkollektive waren die Studien teilweise nicht eindeutig der Fragestellung 3 (Erstlinie) oder 4 (höhere Linie) zuzuordnen. Um dennoch eine Berücksichtigung der Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung zu ermöglichen, wurden die identifizierten vergleichenden Studien gemeinsam in diesem Abschnitt dargestellt – unabhängig von der Therapielinie. Es wird zusätzlich herausgestellt, wie deutlich die Studien jeweils Fragestellung 3 oder 4 zugeordnet werden konnten. Ebenfalls erfolgte die Ableitung der Beleglage nach Möglichkeit je Fragestellung.

4.6.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für den Vergleich der allogenen und autologen SZT wurden 4 retrospektive Studien identifiziert, davon 2 vergleichende Kohortenstudien sowie 2 Verlaufsbeobachtungen mit individuellen Patientendaten, die einen selbst berechneten Vergleich ermöglichten. Kriterien für die Anwendung der allo- oder auto-SZT werden in den Studien mehrheitlich nicht genannt. In den 4 eingeschlossenen Studien wurden in 3 Studien verschiedene histologische Subentitäten des T-NHL zusammengefasst, 1 Studie berichtet Ergebnisse ausschließlich zu NK-Zell-Lymphomen.

Die monozentrische, retrospektive Kohortenstudie Beitinjaneh 2015 [53] wurde im Zeitraum 1990 bis 2009 in den USA durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nodalen T-NHL (mit Ausnahme der anaplastischen Lymphomkinase[ALK]-positiven ALCL) sowie Patientinnen und Patienten mit extranodalen T-NHL (mit Ausnahme von primär kutanen T-NHL). Die Autorinnen und Autoren unterteilen das Studienkollektiv in 2 Gruppen, die getrennt berichtet werden: Die 1. Gruppe umfasst Patientinnen und Patienten in 1. vollständiger Remission, mit primärem Induktionsversagen oder mit partiellem Ansprechen auf eine Salvage-Therapie. In dieser Gruppe erhielten 11 Patientinnen und Patienten eine MAC- oder RIC-allo-SZT, 47 Patientinnen und Patienten eine auto-SZT. Patientinnen und Patienten mit allo- bzw. auto-SZT wurden im Median 45 bzw. 35 Monate nachbeobachtet. Dieses Teilkollektiv war eindeutig Fragestellung 3 zuzuordnen. Die 2. Gruppe umfasst Patientinnen und Patienten, bei denen ein Rezidiv aufgetreten war, und konnte somit eindeutig Fragestellung 4 zugeordnet werden. Von diesen erhielten 41 eine MAC- oder RIC-allo-SZT und 35 eine auto-SZT. Für rezidivierte Patientinnen und Patienten wird die mediane Nachbeobachtungszeit nicht berichtet. Die in beiden Patientenkollektiven am häufigsten vertretene histologische Subentität ist das PTCL-NOS.

Busemann 2014 [54] berichtet individuelle Patientendaten zu allen Patientinnen und Patienten, die in einem deutschen Zentrum im Zeitraum von 1996 bis 2013 eine SZT erhielten. In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem jeweiligen Vorbehandlungsstatus (Erstlinie sowie höhere Therapielinie) gemeinsam betrachtet, sodass keine eindeutige Zurordnung zu Fragestellung 3 oder 4 erfolgen konnte. Die am häufigsten vertretene histologische Subentität war das PTCL-NOS. Insgesamt erhielten 14 Patientinnen und Patienten ein allogenes und 6 Patientinnen und Patienten ein autologes Stammzelltransplantat. Die allo-SZT wurde, sofern möglich, bevorzugt gegenüber der auto-SZT angewendet. Von den Patientinnen und Patienten mit auto-SZT waren 3 nicht geeignet für eine allo-SZT, 2 erhielten eine auto-SZT vor Einführung der allo-SZT an diesem Zentrum und 1 Patient wurde nach dem SMILE-Protokoll behandelt. Die Hälfte der allogen transplantierten Patientinnen und Patienten erhielten ein myeloablatives Konditionierungsregime, während die andere Hälfte ein dosisreduziertes Regime erhielt. In der allo-Gruppe wurde zudem 71 % der Patientinnen und Patienten Alemtuzumab, ein Antikörper gegen das Oberflächenantigen CD52, verabreicht.

Die retrospektive Kohortenstudie Smith 2013 [55] ist die größte eingeschlossene Studie zum Vergleich von allo- und auto-SZT bei T-NHL. Im Zeitraum von 1996 bis 2006 wurden in 72 bzw. 67 US-amerikanischen Zentren 126 Patientinnen und Patienten allogen bzw. 115 Patientinnen und Patienten autolog transplantiert. In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem jeweiligen Vorbehandlungsstatus (Erstlinie sowie höhere Therapielinie) gemeinsam betrachtet, sodass keine eindeutige Zuordnung zu Fragestellung 3 oder 4 erfolgen konnte. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit T-NHL bis zu einem Alter von 60 Jahren eingeschlossen, die eine 1. SZT erhielten. Vorläufer-T-Zell-Neoplasien und primär kutane T-NHL wurden nicht berücksichtigt. Ebenso wurden Patientinnen und

Patienten mit allo-SZT mit aus Nabelschnurblut gewonnenen Stammzellen, mit syngenem Stammzellspender oder mit verwandtem, aber nicht HLA-kompatiblem Spender ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten mit allo-SZT wurden mit myeloablativen (59 %) oder nicht myeloablativen / dosisreduzierten (45 %) Regimen konditioniert. Bei 5 % der Patientinnen und Patienten wurde das Konditionierungsregime nicht berichtet. Bei 16 % der Patientinnen und Patienten wurden die Stammzellen von einem nicht HLA-kompatiblen Spender gewonnen. Zur GvHD-Prophylaxe wurden vor allem Methotrexat und / oder Ciclosporin eingesetzt. Bei 11 % der Patientinnen und Patienten wurde das Stammzellpräparat einer T-Zell-Depletion unterzogen. Im betrachteten Studienzeitraum stieg der Anteil an Patientinnen und Patienten mit allo-SZT über die Jahre kontinuierlich an, wohingegen der Anteil an Patientinnen und Patienten mit auto-SZT abnahm.

Die Verlaufsbeobachtung Suzuki 2006 [56] berichtet individuelle Patientendaten zu Patientinnen und Patienten mit NK-Neoplasien. Von den 40 im Zeitraum von 1994 bis 1998 in Japan transplantierten Patientinnen und Patienten beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren in der allo- bzw. auto-Gruppe 33 % bzw. 4 %. Die Fragestellung der Nutzenbewertung umfasst nur erwachsene Patientinnen und Patienten, sodass ein Einschlusskriterium nicht erfüllt ist. Da die Autorinnen und Autoren jedoch individuelle Patientendaten berichten, können die Ergebnisse von 10 Patientinnen und Patienten in der allo-Gruppe bzw. 24 Patientinnen und Patienten in der auto-Gruppe für einen selbst berechneten Vergleich herangezogen werden. Eine eindeutige Zuordnung zu Fragestellung 3 oder 4 war nicht möglich, da keine Angaben zur Anzahl an Vorbehandlungen vorlagen. Alle Stammzellen für die allo-SZT wurden von HLA-kompatiblen Geschwisterspendern gewonnen. Die Patientinnen und Patienten wurden myeloablativ konditioniert und erhielten zur GvHD-Prophylaxe Methotrexat in Kombination mit Ciclosporin oder Tacrolimus. Zur auto-SZT berichten die Autorinnen und Autoren keine Interventionscharakteristika. Neben der SZT ist ein Patientenkollektiv mit 188 Patientinnen und Patienten dargestellt, welche ausschließlich chemotherapeutisch behandelt wurden. Hierbei handelt es sich zwar um einen für die Fragestellung relevanten Vergleich zur allo-SZT. Zu dieser Kohorte sind jedoch nicht alle wesentlichen Basischarakteristika berichtet, sodass die Vergleichbarkeit der Gruppen nicht abgeschätzt werden kann. Auf die Darstellung dieser Kohorte mit Chemotherapie wird daher verzichtet.

4.6.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 2 Studien konnten Daten für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Ergebnisse aus 3 weiteren Studien werden lediglich ergänzend dargestellt. Eine Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT)

Studie	**Endpunkte**												
	Mortalität			**Morbidität**		**Unerwünschte Wirkungen der Therapie**						**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	
	Gesamtüberleben	**Therapieassoziierte Mortalität**	**Nicht rezidivbedingte Mortalität**	**Krankheitsfreies Überleben**	**Rezidiv / Progression**	**GvHD**	**Infektionen**	**Sekundärneoplasien**	**Weitere Komplikationen**	**SUE**	**UE mit Todesfolge**	**Aktivitäten des täglichen Lebens**	**Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen**
Fragestellung 3: T-NHL gesamt, Erstlinie													
Beitinjaneh 2015	○	-	-	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie													
Busemann 2014	○	-	○	-	-	●	-	-	-[a]	-[a]	●	-	-
Smith 2013	●	○	○	○	○	●	-[a]	-	-[a]	-[a]	●	-	-
Fragestellung 4: T-NHL gesamt, höhere Linie													
Beitinjaneh 2015	○	-	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fragestellung 3 + 4: Natürliche-Killerzellen-Lymphom, Erst- und höhere Linie													
Suzuki 2006	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

● Daten wurden berichtet und wurden für die Nutzenbewertung herangezogen.
○ Daten wurden berichtet, aber wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (insbesondere aufgrund Ungleichverteilung prognostischer Faktoren zwischen den Interventionsgruppen).
- Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
a: Die Teilmenge der tödlichen Ereignisse wird unter dem Endpunkt „UE mit Todesfolge“ betrachtet
GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

4.6.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Für die Fragestellung konnten keine randomisierten Studien identifiziert werden. Aufgrund des vorliegenden Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene generell als hoch einzustufen. Von 4 eingeschlossenen Studien erfolgte nur in 1 Studie (Smith 2013) eine adäquate Berücksichtigung prognostischer Faktoren. Nur für diese Studie wird eine weitergehende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen. Die Ergebnisse der anderen Studien ohne adäquate Berücksichtigung prognostischer Faktoren werden nur ergänzend dargestellt (Beitinjaneh 2015, Busemann 2014, Suzuki 2006). Eine Ausnahme stellen Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie dar, die aus allen

Studien betrachtet werden. Für die Studie Smith 2013, in der potenziell verzerrende Faktoren adäquat berücksichtigt wurden und für die entsprechend eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt, schlägt sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene in einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nieder. Des Weiteren erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber, das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt und es bleibt unklar, ob die Berichterstattung ergebnisunabhängig erfolgte. Somit ergibt sich auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial für die Studie Smith 2013.

4.6.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In 1 Studie (Smith 2013) werden für die Nutzenbewertung geeignete Ergebnisse zum Gesamtüberleben berichtet. Zudem wurden aus den Studien Busemann 2014 und Smith 2013 Daten zur GvHD und zu unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge herangezogen. Es liegen somit ausschließlich Ergebnisse aus Studien vor, die nicht eindeutig Fragestellung 3 oder 4 zuzuordnen waren.

4.6.4.1 Ergebnisse zu Gesamtüberleben

Fragestellung 3

Für den Vergleich von allo-SZT und auto-SZT bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL in der Erstlinie konnten keine Studien mit geeigneten Daten zum Gesamtüberleben identifiziert werden. Die Ergebnisse der einzig zu dieser Fragestellung identifzierten Studie Beitinjaneh 2015 werden ergänzend in Abschnitt A3.6.3 dargestellt.

Fragestellung 3 + 4

In Smith 2013 zeigte sich für den Endpunkt OS aus einer zusammenfassenden Betrachtung der peripheren T-Zell-Lymphome (PTCL) kein signifikanter Unterschied im Vergleich von allo-SZT gegenüber einer auto-SZT. Auf Basis dieser Studie, die wegen des heterogen vorbehandelten Patientenkollektivs weder eindeutig Fragestellung 3 noch Fragestellung 4 zuzuordnen war, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der allo-SZT für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Zum Nutzen oder Schaden der allo-SZT für verschiedene histologische Subgruppen des T-NHL kann keine Aussage getroffen werden. Für das PTCL-NOS wird berichtet, dass es keinen signifikanten Unterschied für den Vergleich allo- und auto-SZT gibt. Die Adjustierung des Modells ist jedoch unklar, sodass nicht eingeschätzt werden kann, ob tatsächlich eine adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren erfolgte. Die Ergebnisse zu den histologischen Subtypen werden daher nur ergänzend in Abschnitt A3.6.3 dargestellt.

Fragestellung 4

Für den Vergleich von allo-SZT und auto-SZT bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL in einer höheren Linie konnten keine Studien mit geeigneten Daten zum Gesamtüberleben

identifiziert werden. Die Ergebnisse der einzig zu dieser Fragestellung identifizierten Studie Beitinjaneh 2015 werden ergänzend in Abschnitt A3.6.3 dargestellt.

4.6.4.2 Ergebnisse zu therapieassoziierter und nicht rezidivbedingter Mortalität

Für die Endpunkte TRM und NRM wurden zu keiner Fragestellung verwertbare Daten berichtet.

Ergebnisse zur TRM werden in Smith 2013 nach histologischem Subtyp als nicht adjustierte Ereignisraten berichtet und daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Ebenso werden zwar Ergebnisse zur NRM berichtet, hierbei handelt es sich jedoch ebenfalls um nicht adjustierte Ereignisraten (für ALCL und AITL) oder um Ergebnisse aus Modellen, bei denen die Berücksichtigung prognostischer Faktoren unklar war (für PTCL-NOS) oder als nicht adäquat anzusehen ist (für das Gesamtkollektiv der PTCL). Alle Daten werden nur ergänzend in Abschnitt A3.6.3 dargestellt.

4.6.4.3 Ergebnisse zu krankheitsfreiem Überleben

Für den Endpunkt PFS wurden zu keiner Fragestellung verwertbare Daten berichtet.

Auch die Daten aus Smith 2013 konnten trotz adäquater Berücksichtigung prognostischer Faktoren nicht herangezogen werden. Für die Darstellung des krankheitsfreien Überlebens wurde in Smith 2013 die Operationalisierung PFS verwendet. Eine Operationalisierung dieses Endpunktes (Diagnosestellung des Progresses, des Ereignisses oder der Erkrankung) wurde von den Autorinnen und Autoren jedoch nicht vorgenommen. Auf einen sicheren Nachweis für ein Rezidiv konnte daher nicht geschlossen werden, sodass die Daten keine Fazitrelevanz besaßen. Alle verfügbaren Daten werden nur ergänzend in Abschnitt A3.6.3 dargestellt.

4.6.4.4 Ergebnisse zu akuter und chronischer GvHD

Fragestellung 3

Für den Vergleich von allo-SZT und auto-SZT bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL in der Erstlinie konnten keine Studien mit Daten zu akuter beziehungsweise chronischer GvHD identifiziert werden.

Fragestellung 3 + 4

Ergebnisse zur akuten sowie zur chronischen GvHD wurden in den 2 Studien Busemann 2014 und Smith 2013 berichtet, deren Patientenkollektive nicht eindeutig Fragestellung 3 oder 4 zugeordnet werden konnten. Bei der GvHD handelt es sich um einen spezifischen Nebenwirkungsaspekt der allo-SZT, welcher daher ausschließlich in der Patientengruppe auftritt, die mit einer allo-SZT behandelt wurde. Da weder die akute noch die chronische GvHD somit unter der Vergleichsbehandlung auftritt, wurde sie auf Basis dieser Studien, die wegen der heterogen vorbehandelten Patientenkollektive weder eindeutig Fragestellung 3 noch Fragestellung 4 zuzuordnen waren, als Anhaltspunkt für einen Schaden der allo-SZT gewertet.

Fragestellung 4

Für den Vergleich von allo-SZT und auto-SZT bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL in einer höheren Linie konnten keine Studien mit Daten zu akuter beziehungsweise chronischer GvHD identifiziert werden.

4.6.4.5 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen mit Todesfolge

Fragestellung 3

Für den Vergleich von allo-SZT und auto-SZT bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL in der Erstlinie konnten keine Studien mit Daten zu unerwünschten Wirkungen mit Todesfolge identifiziert werden.

Fragestellung 3 + 4

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge werden in 2 Studien mit heterogen vorbehandelten Patientenkollektiven berichtet. Es liegt kein dramatischer Unterschied im Auftreten von UEs mit Todesfolge vor. Somit ergibt sich auf Basis dieser Studien, die wegen der heterogen vorbehandelten Patientenkollektive weder eindeutig Fragestellung 3 noch Fragestellung 4 zuzuordnen waren, kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der allo-SZT.

Fragestellung 4

Für den Vergleich von allo-SZT und auto-SZT bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL in einer höheren Linie konnten keine Studien mit Daten zu unerwünschten Wirkungen mit Todesfolge identifiziert werden.

4.6.4.6 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

In keiner Studie wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.

4.7 Fragestellung 4: T-NHL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

Zum Vergleich der allo-SZT mit dem schicksalhaften Verlauf bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL in einer höheren Linie konnten keine vergleichenden Studien identifiziert werden. Um diesbezüglich einen dramatischen Effekt im Sinne einer Heilung nicht zu übersehen, wurden bei dieser Fragestellung auch nicht vergleichende Studien berücksichtigt, die im Folgenden dargestellt werden.

4.7.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für den Vergleich der allo-SZT mit dem schicksalhaften Verlauf bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL in einer höheren Linie konnte keine geeignete Studie mit subentitätenübergreifenden Ergebnissen zum schicksalhaften Verlauf identifiziert werden, die für die Nutzenbewertung hätte herangezogen werden können. Im Folgenden erfolgt die Darstellung daher getrennt für die histologischen Subtypen „hepatosplenisches Lymphom“ und „NK-Zell-Lymphom“, für welche geeignete Studien herangezogen werden konnten.

Hepatosplenisches Lymphom

Für die Bewertung der seltenen Subentität hepatosplenisches Lymphom in einer höheren Therapielinie wurden 1 Studie zur allo-SZT (Rashidi 2015 [57]) und 2 Studien zum schicksalhaften Verlauf (Falchook 2009 [58], Weidmann 2000 [59]) herangezogen. Zu allen 3 Publikationen lagen individuelle Patientendaten vor, sodass ausschließlich die Patientinnen und Patienten in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen wurden, die den Einschlusskriterien entsprachen.

Studie zur allo-SZT

Die nicht vergleichende Studie Rashidi 2015 stellt eine retrospektive Auswertung weltweit publizierter Fälle dar. Auf Basis einer PubMed-Suche identifizierten die Autoren 24 Publikationen aus den Jahren 1996 bis 2015, in denen insgesamt 54 Patientinnen und Patienten mit hepatosplenischem Lymphom berichtet wurden, die eine allo-SZT erhalten haben. 49 dieser Patientinnen und Patienten wurden in der vorliegenden Analyse berücksichtigt. Bei den verbleibenden 5 handelte es sich um Kinder.

Studien zum schicksalhaften Verlauf

Ebenso wie in Rashidi 2015 wurden auch in der nicht vergleichenden Studie Weidmann 2000 publizierte Fälle retrospektiv ausgewertet. Ohne Angabe einer Suchstrategie wurden in dieser Studie 29 Publikationen aus den Jahren 1986 bis 1999 herangezogen. Insgesamt 45 Patientinnen und Patienten wurden berichtet, von denen für die vorliegende Nutzenbewertung 31 den Einschlusskriterien für die Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs entsprachen. Bei den Verbleibenden handelte es sich entweder um Kinder (n = 6), um Patientinnen und Patienten, zu denen kein Ergebnis vorlag (n = 3), oder um Patientinnen und Patienten, die im Therapieverlauf eine SZT erhalten hatten (1 mit auto-SZT, 4 mit allo-SZT).

Die Studie Falchook 2009 wurde ebenfalls zur Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs herangezogen. Hierbei handelte es sich um eine retrospektive nicht vergleichende Verlaufsbeobachtung innerhalb eines Zentrums. Im Beobachtungszeitraum von 1997 bis 2007 wurden an diesem Zentrum 15 erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatosplenischem Lymphom behandelt, davon 11 ohne SZT[3].

Die berichtsrelevanten Kollektive aller 3 Studien bestanden überwiegend aus jungen Männern. Der vorrangige Phänotyp war in allen Kollektiven das hepatosplenische gamma-delta T-Zell-Lymphom. Ebenso wies die Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Hepatomegalie und / oder Splenomegalie auf. Je nach Studie wurden diese getrennt (Falchook 2009 und Weidmann 2000) oder gemeinsam als Hepatosplenomegalie (Rashidi 2015) berichtet. In Rashidi 2015 erhielten die Patientinnen und Patienten im Median 2

[3] Die 2 der 4 in Falchook 2009 berichteten Patienten mit SZT, die eine allo-SZT erhalten haben, sind in der Studie Rashidi 2015 enthalten. Die 4 Patienten mit allo-SZT, die in der Studie Weidmann 2000 zitiert sind, sind hingegen nicht Teil des Datensatzes in Rashidi 2015.

Behandlungen im Vorfeld der allo-SZT. In Falchook 2009 und Weidmann 2000 erhielten die Patientinnen und Patienten im Median insgesamt 3 beziehungsweise 1 Behandlung.

Der Erkrankungsstatus war zwischen den Kollektiven nicht unmittelbar vergleichbar. Rashidi 2015 berichtete den Erkrankungsstatus der Patientinnen und Patienten vor allo-SZT. Es befanden sich 41 % des berichtsrelevanten Kollektivs zu diesem Zeitpunkt in kompletter Remission, weitere 39 % in partieller Remission. Falchook 2009 und Weidmann 2000 hingegen berichteten das Ansprechen auf jeweils alle angewandten Therapien. Für eine bestmögliche Vergleichbarkeit wurde zu diesen Studien innerhalb dieses Berichts deshalb der besterreichte Status im Therapieverlauf betrachtet. In Falchook 2009 erreichten demnach 27 % der Patientinnen und Patienten eine komplette und 9 % eine partielle Remission im Therapieverlauf. In Weidmann 2000 waren es mit 16 % und 3 % deutlich weniger. Unabhängig von den verschiedenen Erhebungszeitpunkten liegt nahe, dass das Kollektiv mit allo-SZT einen Vorteil gegenüber den Kollektiven zur Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs im Hinblick auf den Erkrankungsstatus hatte.

Als Therapieregime kamen in Rashidi 2015 sowohl die myeloablative (51 %) als auch die dosisreduzierte (24 %) Konditionierung zum Einsatz (unbekanntes Regime: 24 %). Die Stammzellen stammten überwiegend von HLA-kompatiblen Geschwister- und Fremdspendern. Bei einem Drittel der Transplantationen war die Stammzellquelle unbekannt. In den Studien zur Dokumentation zum schicksalhaften Verlauf kamen mehrheitlich Chemotherapieregime zum Einsatz – darunter insbesondere die Kombination Cyclophasphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP).

Natürliche-Killerzellen-Lymphom

Für die Bewertung der Subentität der NK-Zell-Lymphome konnten 2 Studien zur allo-SZT (Murashige 2005 [60] und Suzuki 2006 [56]) und 1 Studie zum schicksalhaften Verlauf (Kim 2009 [61]) herangezogen werden.

Studien zur allo-SZT

Die nicht vergleichende Verlaufsbeobachtung Murashige 2005 stellt eine retrospektive Auswertung von 28 Patientinnen und Patienten mit NK-Zell-Lymphomen dar, die im Zeitraum von 1990 bis 2003 in Japan eine allo-SZT erhielten. Dabei wurde die Mehrheit der Patientinnen mit einer myeloablativen Konditionierung auf die SZT vorbereitet, nur 5 von 28 Patientinnen und Patienten erhielten eine RIC. Diese waren im Median mit 52 Jahren deutlich älter als die Patientinnen und Patienten mit MAC, die im Median 35 Jahre alt waren. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein Transplantat von einem HLA-nichtkompatiblen Fremd- oder Familienspender erhielten, betrug dabei 18 %.

Die Studie Suzuki 2006 wurde bereits in Abschnitt 4.6.1 charakterisiert. Aufgrund der in dieser Studie berichteten individuellen Patientendaten konnten die Ergebnisse sowohl für den Vergleich der allo- und auto-SZT bei Fragestellung 3 als auch für die Fragestellung 4

herangezogen werden. Für die Bewertung der Fragestellung 4 wurden ausschließlich die 10 Patientinnen und Patienten mit allo-SZT betrachtet.

Studie zum schicksalhaften Verlauf

Die Studie Kim 2009 wurde für den schicksalhaften Verlauf bei NK-Zell-Lymphomen herangezogen. In dieser prospektiven Fallserie wurden Ergebnisse zu 32 Patientinnen und Patienten mit extranodalen NK-Zell-Lymphomen berichtet. Im Beobachtungszeitraum von 1996 bis 2002 wurden an 1 Zentrum in Südkorea erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-Status zwischen 0 und 3 behandelt, sofern sie mindestens 1 messbare Läsion aufwiesen und frühere oder begleitende maligne Tumore ausgeschlossen werden konnten.

4.7.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte

Ebenso wie für die Fragestellung 1 stellt das OS in Fragestellung 4 den zentralen patientenrelevanten Endpunkt dar. Daher werden ausschließlich OS sowie potenzielle Schäden als bewertungsrelevante Endpunkte herangezogen. Auf eine grafische Darstellung in Form der „Matrix der patientenrelevanten Endpunkte“ wurde für diese Fragestellung ebenfalls verzichtet, da sie keinen Informationsgewinn bietet.

4.7.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Aufgrund des Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene grundsätzlich für alle Studien als hoch anzusehen. Eine separate Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt nicht. Alle berichteten Endpunkte sind aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ebenfalls als potenziell hochverzerrt anzusehen.

4.7.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.7.4.1 Ergebnisse zu Gesamtüberleben

Hepatosplenisches Lymphom

Bei Betrachtung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben fand sich bei der Subentität hepatosplenisches Lymphom zwischen den eingeschlossenen, nicht vergleichenden Studien (Rashidi 2015 versus Falchook 2009/Weidmann 2000) mit einem medianen Überleben von 68 gegenüber 8 Monaten ein großer Unterschied zugunsten der allo-SZT gegenüber dem schicksalhaften Verlauf.

Bei der Interpretation dieses Unterschieds müssen mindestens folgende mögliche Störgrößen berücksichtigt werden:

- Ein Aspekt, der Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte, ist der **unterschiedliche Zeitraum**, in dem die herangezogenen Daten publiziert beziehungsweise erhoben wurden. Während die in Rashidi 2015 verwendeten Daten in den Jahren 1996 bis 2015 publiziert wurden, sind die in Weidmann 2000 ausgewerteten Daten nahezu vollständig vor diesem Zeitraum (1986 bis 1999) veröffentlicht worden. Es könnten in dieser Zeitspanne neue, verbesserte Therapien entwickelt worden sein und den Unterschied erklären.

- Des Weiteren unterschied sich der **Erkrankungsstatus**, der bei den Patientinnen und Patienten mit allo-SZT günstiger war als im Vergleichskollektiv. Während in Rashidi 2015 80 % der Patientinnen und Patienten vor allo-SZT eine komplette oder partielle Remission erreichten, erreichten dies bei Falchook 2009 nur 36 % im Therapieverlauf und bei Weidmann 2000 mit 19 % noch weniger Patientinnen und Patienten.
- Auch die **Definitionen des Gesamtüberlebens** wiesen zwischen den Kollektiven Differenzen auf. In Rashidi 2015 war das Gesamtüberleben bei der großen Mehrheit der Patientinnen und Patienten ab dem Zeitpunkt der allo-SZT definiert und wurde nur bei einem Fünftel ab Induktionstherapie gemessen. In der Studie Weidmann 2000 hingegen wurde das Gesamtüberleben – sofern die Definition für die einzelnen Patientinnen und Patienten zu ermitteln war – ab dem Zeitpunkt der Diagnose definiert.

  Auf den ersten Blick lassen diese unterschiedlichen Definitionen die Vermutung zu, dass die Patientinnen und Patienten mit allo-SZT somit noch länger leben als diejenigen ohne SZT, da in ihrer Berechnung die Zeit von Diagnose bzw. Induktion bis allo-SZT nicht als Teil der Überlebenszeit miterfasst ist. Andererseits deuten die unterschiedlichen Definitionen zusammen mit dem vorliegenden Studiendesign (retrospektive Auswertungen bereits behandelter Patienten) auf einen möglichen **Immortal Time Bias** hin. Dieser Bias kann vorliegen, wenn es aufgrund des Studiendesigns einen Zeitraum gibt, in dem ein Ereignis nicht auftreten kann [62]. Dieses Problem tritt bei dem Vergleich von Rashidi 2015 mit Falchook 2009 und Weidmann 2000 auf. Während die Kollektive zum schicksalhaften Verlauf ab Diagnosestellung ausgewertet wurden und somit frühe Todesfälle erfasst wurden, mussten die Patientinnen und Patienten in Rashidi 2015 bis zum Erhalt der allo-SZT überlebt haben, um in der Auswertung berücksichtigt zu werden. Im Gegensatz zu Falchook 2009 und Weidmann 2000 konnten in der Studie Rashidi 2015 somit aufgrund des Studiendesigns per definitionem keine Todesfälle im Zeitraum von Diagnosestellung bis allo-SZT auftreten. In Rashidi 2015 liegt somit eine Selektion vor, die sich mit dem nächsten Bias überschneidet.
- Ein **Selection Bias** liegt vor, wenn die Auswahl einer Stichprobe keine echte Zufallsauswahl darstellt. Auch dies ist bei dem angestellten Vergleich anzunehmen. Bei Patientinnen und Patienten wird nach Abwägen potenzieller Alternativen in der Regel nur dann eine allo-SZT vorgeschlagen, wenn der Gesundheitsstatus der Patientin beziehungsweise des Patienten als ausreichend gut anzusehen ist. Im Falle von zahlreichen Komorbiditäten wird dagegen eher von einer allo-SZT abgeraten.
- Im Weiteren ist auch ein **Publication Bias** nicht auszuschließen – insbesondere im Hinblick auf die Prüfintervention allo-SZT. Es ist damit zu rechnen, dass Zentren eher Fälle publizieren, die sehr lange mit allo-SZT überleben, als Fälle, die mit allo-SZT genauso lange leben wie mit herkömmlicher Salvage-Therapie. Somit ist das Ergebnis der Zusammenfassung publizierter Fälle in Rashidi 2015 möglicherweise auch diesbezüglich systematisch verzerrt.

Nach Betrachtung der angeführten Aspekte unterscheiden sich die Kollektive zu deutlich, die Störgrößen sind in Summe zu beträchtlich, sodass der große Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Kollektiven mit und ohne allo-SZT nicht mit Sicherheit allein durch die allo-SZT zu erklären ist. Infolgedessen ergibt sich für die Subentität hepatosplenisches Lymphom hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der allo-SZT.

Natürliche-Killerzellen-Lymphom

Für das mediane Überleben bei Patientinnen und Patienten mit NK-Zell-Lymphomen konnte kein dramatischer Unterschied zwischen den Kollektiven mit und ohne allo-SZT beobachtet werden. Infolgedessen ergibt sich für diese Subentität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der allo-SZT für diesen Endpunkt.

4.7.4.2 Ergebnisse zu akuter und chronischer GvHD

Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den eingeschlossenen Studien zum schicksalhaften Verlauf weder für das hepatosplenische noch für das NK-Zell-Lymphom berichtet, sodass mangels Vergleichbarkeit auf eine Darstellung vorhandener Daten aus Studien zur allo-SZT verzichtet wurde. Eine Ausnahme stellten die akute und chronische GvHD dar. Diese betrugen für das hepatosplenische Lymphom laut Rashidi 2015 50 % und 43 %, umfassen jedoch nur 30 von 49 Patientinnen und Patienten. Eine Differenzierung nach Schweregrad der GvHD wurde nicht vorgenommen.

Für das NK-Zell-Lymphom sind ebenfalls Daten aus 1 Studie verfügbar. Die Anzahl der Patienten mit einer schweren aGvHD beziehungsweise einer extensiven cGvHD lag bei 14 und 11 %. Diese Ergebnisse wurden vor dem Hintergrund, dass diese Nebenwirkungen der Behandlung nur in der Gruppe der allogen transplantierten Patientinnen und Patienten auftreten können, als Anhaltspunkt für einen Schaden der allo-SZT für die Subentitäten hepatosplenisches Lymphom und NK-Zell-Lymphom gewertet.

4.8 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt / Subentität[a]	Mortalität			Morbidität	Unerwünschte Wirkungen der Therapie							Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	Gesamtüberleben	Therapieassoziierte Mortalität	Nicht rezidivbedingte Mortalität	Krankheitsfreies Überleben	aGvHD	cGvHD	Infektionen	Sekundärneoplasien	Weitere Komplikationen	SUE	UE mit Todesfolge	Aktivitäten des täglichen Lebens	Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen
Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT – nicht vergleichende Studien zu allo-SZT vs. schicksalhaftem Verlauf													
B-NHL gesamt	(⇔)	-[b]	-[b]	-[b]	⇓	⇓	-	-	-	-	-	-[b]	-[b]
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	(⇔)	-[b]	-[b]	-[b]	⇓	⇓	-	-	-	-	-	-[b]	-[b]
Mantelzelllymphom	(⇔)	-[b]	-[b]	-[b]	⇓	⇓	-	-	-	-	-	-[b]	-[b]
Transformiertes Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Follikuläres Lymphom Grad III	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Lymphoblastisches Vorläufer-B-Zell-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
T-Zell-reiches B-Zell-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Primäres Ergusslymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Intravasales B-Zell-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Primär mediastinales B-Zell-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Burkitt-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Aggressives Marginalzonenlymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Endpunkt / Subentität[a]	Mortalität			Morbidität	Unerwünschte Wirkungen der Therapie							Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	Gesamtüberleben	**Therapieassoziierte Mortalität**	**Nicht rezidivbedingte Mortalität**	**Krankheitsfreies Überleben**	**aGvHD**	**cGvHD**	**Infektionen**	**Sekundärneoplasien**	**Weitere Komplikationen**	**SUE**	**UE mit Todesfolge**	**Aktivitäten des täglichen Lebens**	**Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen**
Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv – vergleichende Studien zu allo-SZT vs. auto-SZT													
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	(⇔)	(⇔)	(⇔)	-	⇓	⇓	-[c]	-	-[c]	-	(⇔)	-	-
Mantelzelllymphom	(⇔)	-	-	-	⇓	⇓	-[c]	-	-[c]	-	(⇔)	-	-
Transformiertes Lymphom	(⇔)	-	-	-	⇓	⇓	-[c]	-	-[c]	-	(⇔)	-	-
Follikuläres Lymphom III°	(⇔)	-	-	-	⇓	⇓	-[c]	-	-[c]	-	(⇔)	-	-
Lymphoblastisches Vorläufer B-Zell-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
T-Zell-reiches B-Zell-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Primäres Ergusslymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Intravasales B-Zell-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Primär mediastinales B-Zell-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Burkitt-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Aggressives Marginalzonenlymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Fragestellung 3: T-NHL / Erstlinie – vergleichende Studien zu allo-SZT vs. systemische Therapie													
Alle Subentitäten	keine Daten berichtet												

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Endpunkt / Subentität[a]	Mortalität			Mor-bidi-tät	Unerwünschte Wirkungen der Therapie							Gesundheits-bezogene Le-bensqualität	
	Gesamtüberleben	**Therapieassoziierte Mortalität**	**Nicht rezidivbedingte Mortalität**	**Krankheitsfreies Überleben**	**aGvHD**	**cGvHD**	**Infektionen**	**Sekundärneoplasien**	**Weitere Komplikationen**	**SUE**	**UE mit Todesfolge**	**Aktivitäten des täglichen Lebens**	**Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen**
Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie – vergleichende Studien zu allo-SZT vs. auto-SZT													
T-NHL gesamt, Erstlinie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie	(⇔)	-	-	-	⇘	⇘	-[c]	-	-[c]	-[c]	(⇔)	-	-
T-NHL gesamt, höhere Linie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Natürliche-Killerzellen-Lymphom, Erst- und höhere Linie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hepatosplenisches Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Anaplastisches großzelliges Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Lymphoblastisches Vorläufer-T-Zell-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Subcutanes Panniculitis-ähnliches peripheres T-Zell-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Aggressives T-/Natürliche-Killerzellen-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Endpunkt / Subentität[a]	Mortalität			Morbidität	Unerwünschte Wirkungen der Therapie							Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	Gesamtüberleben	Therapieassoziierte Mortalität	Nicht rezidivbedingte Mortalität	Krankheitsfreies Überleben	aGvHD	cGvHD	Infektionen	Sekundärneoplasien	Weitere Komplikationen	SUE	UE mit Todesfolge	Aktivitäten des täglichen Lebens	Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen
Fragestellung 4: T-NHL / höhere Linie – nicht vergleichende Studien zu allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf													
T-NHL gesamt	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Natürliche-Killerzellen-Lymphom	(⇔)	-[b]	-[b]	-[b]	⇘	⇘	-	-	-	-	-	-[b]	-[b]
Hepatosplenisches Lymphom	(⇔)	-[b]	-[b]	-[b]	⇘	⇘	-	-	-	-	-	-[b]	-[b]
Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Anaplastisches großzelliges Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Lymphoblastisches Vorläufer T-Zell-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Subcutanes Panniculitis-ähnliches peripheres T-Zell-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												
Aggressives T-/Natürliche-Killerzellen-Lymphom	keine (verwertbaren) Daten berichtet												

⇘: Anhaltspunkt für einen Schaden
(⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, kein dramatischer Unterschied
-: keine (verwertbaren) Daten berichtet
a: Die Unterteilung in Subentitäten erfolgte gemäß der Unterteilung der DSHNHL 2003-R3-Studie [63].
b: Endpunkt wurde nicht betrachtet.
c: Die Teilmenge der tödlichen Ereignisse wird unter dem Endpunkt „UE mit Todesfolge“ betrachtet.
aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; allo: allogen: auto: autolog; B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; DSHNHL: Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Heterogene Gruppe der NHL

Die NHL bilden eine heterogene Gruppe mit zahlreichen Subentitäten. Gemäß Auftrag wurden mehrere Fragestellungen, jeweils 2 zu NHL der B- beziehungsweise der T-Zelllinie, betrachtet. Insbesondere für die Fragestellungen 2 und 3 sollten Auswertungen zu den Subentitäten erfolgen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass einige Subentitäten – vor allem, wenn es sich bei den lymphatischen Zellen, aus denen sich das NHL ableitet, um T-Zellen handelt – sehr selten auftreten. Daher konnten für zahlreiche Subentitäten keine Studien oder keine Studien mit verwertbaren Daten identifiziert werden. Zudem handelt es sich selbst bei den Kollektiven der einzelnen Subentitäten nicht immer um homogene Gruppen: Auch unter einer Subentität können verschiedene Subformen zusammengefasst werden. So berichten in einer eingeschlossenen Studie zum DLBCL [42] die Autoren, dass sie unter dieser Subentität die centroblastischen und immunoblastischen großzelligen Lymphome, das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom, das intravasale B-Zell-Lymphom sowie das primäre Ergusslymphom zusammenfassen. Den weiteren Studien zum DLBCL lassen sich hierzu keine Details entnehmen. Auch wird beispielsweise nur in 2 Studien zum Mantelzelllymphom [50,52] der Anteil der blastoiden Variante, die einen aggressiveren Verlauf als die nicht blastoide Form aufweist, berichtet. Selbst für NHL-Subentitäten, die histologisch denselben Zelltyp darstellen, aber eine Differenzierung auf molekularer Ebene aufweisen, wird ein unterschiedliches Ansprechen auf verschiedene Therapien diskutiert [64]. Es bleibt daher unklar, ob einzelne Subformen einer Subentität von einer allo-SZT möglicherweise stärker profitieren als andere.

Studienlage

Eine Evaluation der allo-SZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL ausschließlich im Rahmen von RCTs schien, unter anderem aufgrund der bereits genannten Heterogenität der NHL und der niedrigen Inzidenz einzelner Subentitäten, kaum möglich zu sein. Aus diesem Grund wurden für die vorliegende Nutzenbewertung neben RCTs auch Studien niedrigeren Evidenzniveaus berücksichtigt. Prospektive Interventions- und Kohortenstudien konnten trotz grundsätzlicher Machbarkeit nicht identifiziert werden. Es lag lediglich Evidenz vor, anhand derer Nutzenaussagen nur auf Basis eines dramatischen Effekts (vergleichende Kohortenstudien) beziehungsweise auf Basis eines dramatischen Unterschiedes (nicht vergleichende Studien) möglich sind.

Für die Fragestellungen 1 (B-NHL / post-auto-SZT) und 4 (T-NHL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf) wurden nur nicht vergleichende Studien identifiziert, welche jedoch nicht in allen Fällen herangezogen werden konnten, da beispielsweise relevante Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen den Studien zur allo-SZT und denen zum schicksalhaften Verlauf vorlagen. Für einige Subentitäten, beispielsweise für das FL III°, konnte der schicksalhafte Verlauf nicht sicher dokumentiert werden. Hervorzuheben ist zudem, dass keine Studien für den schicksalhaften Verlauf identifiziert wurden, bei denen die Patientinnen und Patienten ausschließlich eine Schmerzmedikation erhielten. Derartige

Studien waren jedoch auch nicht erwartbar, sodass es sich bei den herangezogenen Studien um die einzige verfügbare Evidenz handelte. Aufgrund verschiedenster Störfaktoren, die zum Teil bereits im Ergebnisabschnitt zum hepatosplenischen Lymphom diskutiert wurden (siehe Abschnitt 4.7.4.1), und weiterer Einflussfaktoren, beispielsweise Heterogenität des Studienkollektivs (zum Beispiel unterschiedliche Subformen, unterschiedliche Art und Anzahl der Vortherapien) und der Intervention (zum Beispiel myeloablative oder nicht myeloablative Konditionierung, HLA-Kompatibilität des Spenders), geringe Studiengrößen aufgrund geringer Inzidenz einzelner Subformen und damit einhergehend eingeschränkte Möglichkeiten der Adjustierung, stößt die Methodik einer evidenzbasierten Entscheidungsfindung unter Einbezug nicht vergleichender beziehungsweise retrospektiv vergleichender Studien an ihre Grenzen. Insbesondere das Einbeziehen von 1-armigen Verlaufsbeobachtungen, die im Kern einfache Sammelstatistiken publizierter Einzelfallberichte sind, lässt sich nur dort rechtfertigen, wo einerseits sehr große Therapieeffekte vorstellbar sind und andererseits die extreme Seltenheit einer Erkrankung höherwertige Studien verhindert.

Ergänzende Betrachtung von Endpunkten

Die auto-SZT wird als Therapie gegenüber der allo-SZT häufig bevorzugt angewendet, sodass Patientinnen und Patienten mit allo-SZT in der Regel stärker vortherapiert sind als Patientinnen und Patienten mit auto-SZT. Dies zeigte sich auch in den vergleichenden Studien für Fragestellung 2 und 3. Zudem unterschieden sich die Patientinnen und Patienten zwischen den Interventionsgruppen auch hinsichtlich weiterer prognostischer Faktoren. So haben beispielsweise Patientinnen und Patienten, die für eine auto-SZT infrage kommen, häufig Komorbiditäten, aufgrund derer sie für eine allo-SZT nicht geeignet wären. Umgekehrt ist es in seltenen Fällen aber auch möglich, dass eine Patientin oder ein Patient mit NHL-assoziierten Symptomen zwar für eine allo-SZT, jedoch nicht für eine auto-SZT infrage kommt. Für zahlreiche Endpunkte aus den vergleichenden Studien erfolgte nur eine ergänzende Betrachtung, da eine Vergleichbarkeit zwischen den Patientenkollektiven nicht gegeben war und dies statistisch nicht oder nur unzureichend berücksichtigt wurde. Eine Adjustierung für alle relevanten Faktoren war jedoch in einigen Studien allein aufgrund der geringen Patientenzahl kaum machbar, sodass zum Teil selbst Ergebnisse aus Studien, die individuelle Patientendaten berichteten, nicht für den Bericht herangezogen werden konnten. Zum Endpunkt progressionsfreies Überleben konnte aufgrund der Angaben aus den Studien nicht auf den sicheren Nachweis eines Rezidivs geschlossen werden. Da es sich jedoch trotz allem um die einzig verfügbare Evidenz für den Vergleich zwischen allo- und auto-SZT bei aggressiven B-NHL und T-NHL handelt, wurden die Daten ebenfalls ergänzend dargestellt.

GvHD

Für alle Fragestellungen wurde ein Anhaltspunkt für einen Schaden der allo-SZT abgeleitet. Dieser Bewertung liegt das Auftreten sowohl von akuter als auch chronischer GvHD in allen herangezogenen Studien zur allo-SZT zugrunde. Es handelt sich hierbei um einen spezifischen Nebenwirkungsaspekt der allo-SZT, der unter Vergleichsbehandlung nicht auftreten kann. Prophylaxemaßnahmen, die aktuell existieren, können diese Nebenwirkung

noch nicht vollständig verhindern, sodass eine allo-SZT derzeit immer mit dem Risiko einer GvHD verbunden ist.

Dieselben Zellen, die zu einer GvHD führen, werden jedoch auch als Auslöser eines (potenziellen) Graft-versus-Lymphom-Effekts (GvL-Effekt) angesehen: Die nach allo-SZT neu gebildeten Lymphozyten sollen verbliebene Lymphomzellen erkennen und zerstören und somit zu einer Verringerung des Rezidivrisikos beitragen [20,23]. Ein direkter Nachweis für diesen Effekt ist jedoch nicht möglich, sodass diesbezüglich auch den eingeschlossenen Studien keine Daten zu entnehmen waren. Es ist unklar, inwiefern patientenrelevante Endpunkte wie das Gesamtüberleben beziehungsweise das progressionsfreie Überleben durch den GvL-Effekt beeinflusst werden. Unter der Annahme eines positiven Einflusses durch den GvL-Effekt, wäre zu erwarten, dass sich dieser in einem längeren Gesamtüberleben beziehungsweise in einem verlängerten progressionsfreien Überleben niederschlägt. Diesbezüglich zeigte sich anhand der verfügbaren Daten in keiner Fragestellung ein Vorteil der allo-SZT.

Keine therapeutische Äquivalenz

Dass sich für keinen histologischen Subtyp ein dramatischer Effekt in Bezug auf das Gesamtüberleben zugunsten oder zuungunsten der allo-SZT zeigte, kann nicht im Umkehrschluss als Hinweis auf oder Anhaltspunkt für eine Gleichwertigkeit der Behandlungen interpretiert werden. Mögliche Therapieeffekte in die eine oder andere Richtung könnten durch Störvariablen überdeckt worden sein.

6 Fazit

Dieser Nutzenbewertung lagen insgesamt 25 ausgewertete Studien zu 4 Fragestellungen zugrunde, in denen die allogene Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit B-NHL oder T-NHL zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Therapieverlauf untersucht wurden, sowie 9 Studien zum schicksalhaften Verlauf. Es wurden ausschließlich Studien niedrigerer Evidenzstufen identifiziert, auf Basis derer Nutzenaussagen nur möglich waren, wenn dramatische Effekte vorlagen. Für keinen Vergleich fanden sich Studien, die eine Aussage über die Lebensqualität der Betroffenen erlaubt hätten. Für das Auftreten der Graft-versus-Host-Disease, einer spezifischen Nebenwirkung nach allogener Stammzelltransplantation, ergab sich für alle Fragestellungen ein Anhaltspunkt für einen Schaden der allogenen Stammzelltransplantation.

Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT

Für den Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit dem schicksalhaften Verlauf bei Patientinnen und Patienten mit B-NHL mit Progress oder Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation konnten ausschließlich nicht vergleichende Studien identifiziert werden, aus denen lediglich die Endpunkte Gesamtüberleben und Graft-versus-Host-Disease betrachtet wurden. Studien mit verwertbaren Daten konnten zu B-NHL gesamt sowie zu den Subentitäten diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom und Mantelzelllymphom identifiziert werden. Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben zeigte sich kein Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation über alle Subgruppen hinweg sowie für die betrachteten Subentitäten.

Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv

Für den Vergleich der allogenen und der autologen Stammzelltransplantation bei B-NHL konnten retrospektive vergleichende Kohortenstudien zu den Subentitäten diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, follikuläres Lymphom Grad 3, transformiertes Lymphom sowie für das Mantelzelllymphom identifiziert werden. Für diese Subentitäten ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben. Für die Endpunkte therapieassoziierte beziehungsweise nicht rezidivbedingte Mortalität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation für die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome. Für die weiteren betrachteten Subentitäten waren diesbezüglich keine Daten verfügbar. Der Endpunkt krankheitsfreies Überleben konnte entsprechend der in den Studien verwendeten Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen werden, sodass diesbezüglich keine Aussage über einen Nutzen oder Schaden getroffen werden konnte. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden ausschließlich unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge berichtet. Hier zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation.

Fragestellung 3: T-NHL / Erstlinie / allo-SZT vs. systemische Therapie

Für den Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation und einer systemischen medikamentösen Therapie bei therapienaivem T-NHL konnten keine vergleichenden Studien identifiziert werden.

Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT

Fragestellung 3: T-NHL / Erstlinie

Für den Vergleich der allogenen und der autologen Stammzelltransplantation bei therapienaivem T-NHL konnte 1 retrospektive vergleichende Kohortenstudie zu T-NHL gesamt identifiziert werden. Verwertbare Daten waren dieser Studie nicht zu entnehmen.

Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie

Für den Vergleich der allogenen und der autologen Stammzelltransplantation bei T-NHL konnten des Weiteren 2 retrospektive vergleichende Kohortenstudien zu T-NHL gesamt und 1 retrospektive vergleichende Kohortenstudie zu der Subentität Natürliche-Killerzellen-Lymphom identifiziert werden, deren Kollektive heterogen vorbehandelt waren, sodass die Studien nicht eindeutig Fragestellung 3 oder 4 zugeordnet werden konnten. Verwertbare Daten waren allerdings nur für T-NHL gesamt verfügbar. Diesbezüglich ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der zu bewertenden Intervention hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden ausschließlich unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge berichtet. Hier zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation. Weitere Endpunkte konnten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Fragestellung 4: T-NHL / höhere Linie

Für den Vergleich der allogenen und der autologen Stammzelltransplantation bei T-NHL in einer höheren Therapielinie konnte 1 retrospektive vergleichende Kohortenstudie zu T-NHL gesamt identifiziert werden. Verwertbare Daten waren dieser Studie nicht zu entnehmen.

Fragestellung 4: T-NHL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

Für den Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit dem schicksalhaften Verlauf bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL mit Progress nach systemischer Therapie konnten ausschließlich nicht vergleichende Studien identifiziert werden, aus denen lediglich die Endpunkte Gesamtüberleben und Graft-versus-Host-Disease betrachtet wurden. Es konnten Studien zu den Subentitäten Hepatosplenisches Lymphom und Natürliche-Killerzellen-Lymphom identifiziert werden. Für beide zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation im Gesamtüberleben.

Der Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation bei B-NHL und T-NHL ist insgesamt unklar, da aussagekräftige Studien fehlen. Hingegen ist eine allogene Stammzelltransplantation derzeit immer mit dem Risiko einer Graft-versus-Host-Disease verbunden. Die Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation setzt ein Abwägen potenzieller Alternativen und Risiken voraus.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.03.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 23.03.2017 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 13.06.2017 wurde am 20.06.2017 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 18.07.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 20.09.2017) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung ist auf der Website des IQWiG unter „Projekte & Ergebnisse“ dargelegt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- In Kapitel 1 wurden aktuelle Empfehlungen ergänzt.
- In Kapitel 2 und Abschnitt 4.1.1 wurde für die Fragestellungen 3 und 4 ergänzt, dass kutane T-Zell-Lymphome nicht betrachtet werden.
- In Kapitel 2 wurde für die Fragestellungen 1 und 2 die bereits in Abschnitt 4.1.1 dargestellte Information ergänzt, dass primäre ZNS-Lymphome ausgenommen sind.
- In den Abschnitten 4.1.2 und 4.1.6 wurden die Vergleichsinterventionen zu den Fragestellungen 2 und 3 getrennt dargestellt.
- Es wurde ein Abschnitt 4.2.2 ergänzt, in dem die fokussierte Informationsbeschaffung zum schicksalhaften Verlauf beschrieben wird.

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan Änderungen aufgrund der Überarbeitung der Allgemeinen Methoden des IQWiG. Der Bericht wird gemäß der Version 5.0 der Allgemeinen Methoden [65] erstellt. Dies betrifft insbesondere folgende Abschnitte:

- In Abschnitt 4.4.2 wurde das Vorgehen zur Durchführung von Metaanalysen spezifiziert.
- In Abschnitt 4.4.5 wurde das Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen spezifiziert.

Darüber hinaus ergaben sich redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- In Kapitel 2 wurden Formulierungen zu den Vergleichsbehandlungen der Fragestellungen 1 und 4 überarbeitet. Zudem wurden die Fragestellungen 1, 2 und 4 gemäß den Spezifizierungen der Zielpopulationen angepasst (siehe nachfolgender Punkt).
- Die Definitionen der Zielpopulationen in Abschnitt A2.1.1 zu den Fragestellungen 1, 2 und 4 wurden wie folgt spezifiziert:
  - Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome), die auf eine Therapie mit Hochdosis-Chemotherapie und auto-SZT nicht angesprochen haben oder rezidiviert sind („B-NHL / post-auto-SZT“).
  - Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome), die auf eine vorangehende Therapie ohne SZT nicht angesprochen haben oder rezidiviert sind („B-NHL / SZT-naiv“).
  - Fragestellung 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom, bei denen in der Erstlinientherapie die Notwendigkeit einer medikamentösen Systemtherapie besteht („T-NHL / Erstlinie“). Ausgenommen sind Patientinnen und Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom.
  - Fragestellung 4: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Therapie („T-NHL / höhere Linie“). Ausgenommen sind Patientinnen und Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom.

  Nach Erkenntnissen zur Therapie der NHL zeigte sich, dass die Festlegung auf Patientinnen und Patienten einer bestimmten Therapielinie für die verschiedenen Fragestellungen nicht dem tatsächlichen klinischen Vorgehen entspricht. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass, wie in Kapitel 1 beschrieben, für einzelne Subentitäten der aggressiven B-NHL bzw. für T-NHL bereits in der Erstlinie nicht durchgehend ein Therapiestandard etabliert ist. Die ursprüngliche Formulierung der

Fragestellung 1 zielte gleichwohl darauf ab, ob Patientinnen und Patienten mit B-NHL von einer allo-SZT profitieren, die auf eine Zweitlinientherapie mit Hochdosis-Chemotherapie und auto-SZT nicht angesprochen haben oder rezidiviert sind. Der zentrale Kern der Fragestellung 1 jedoch war die vorangegangene Behandlung mit einer auto-SZT (unabhängig vom Zeitpunkt innerhalb des Therapieverlaufs). Daher wurden die Anforderungen an die vorangegangenen Therapielinien entsprechend spezifiziert („post-auto-SZT"). Im Gegensatz dazu war der zentrale Kern der Fragestellung 2, dass die Patientinnen und Patienten im Vorfeld noch keine auto-SZT erhalten hatten und diese als Komparator herangezogen werden sollte. Auch diese Fragestellung wurde entsprechend spezifiziert („SZT-naiv"). Ähnlich verhält es sich mit Fragestellung 4, in der Patientinnen und Patienten mit T-NHL mit Progress oder Rezidiv nach vorangegangener systemischer Therapie (unabhängig von der Therapielinie) im Fokus stehen sollten („höhere Linie"). Fragestellung 3 hingegen blieb unverändert, da der zentrale Kern dieser Fragestellung die Behandlung mit allo-SZT in der Erstlinie darstellte („Erstlinie").

- Über diese Spezifizierung der Zielpopulationen hinaus wurde aufgrund der Datenlage des Weiteren die Darstellung der Ergebnisse zu T-NHL angepasst. Zu jeder Vergleichs-intervention wurde ein eigener Abschnitt erstellt. In Abschnitt 4.5 und A3.5 wurde der Vergleich von allo-SZT vs. systemische Therapie in der Erstlinie dargestellt. In Abschnitt 4.6 und A3.6 wurde der Vergleich von allo-SZT vs. auto-SZT – unabhängig von der Therapielinie – adressiert. Die identifizierten Studien zu diesem Vergleich waren aufgrund der variierenden Anzahl vorangegangener Therapielinien innerhalb der jeweiligen Patientenkollektive teilweise nicht eindeutig der Fragestellung 3 (Erstlinie) oder 4 (höhere Linie) zuzuordnen. Um eine Berücksichtigung der Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung zu ermöglichen, wurde die gemeinsame Darstellung gewählt. Innerhalb dieses Abschnitts wird herausgestellt, wie deutlich die Studien jeweils Fragestellung 3 oder 4 zugeordnet werden konnten. Ebenfalls erfolgte die Ableitung der Beleglage nach Möglichkeit je Fragestellung. In Abschnitt 4.7 und A3.7 wurde der Vergleich der allo-SZT mit dem schicksalhaften Verlauf in einer höheren Therapielinie dargestellt.
- Die in Abschnitt A2.1.4.2 vorgenommene Einschränkung, zu den Fragestellungen 1 und 4 bei Vorliegen vieler nicht vergleichender Studien je Subtyp vorrangig die 3 Studien mit den höchsten Fallzahlen zu betrachten, wurde sowohl bei den eingeschlossenen Primärstudien angewandt als auch bei den Studien zur ausreichend sicheren Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs. Im Projektverlauf wurde darüber hinaus spezifiziert, dass bei Letzteren eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Baselinedaten zu den Baselinedaten der herangezogenen Primärstudien gegeben sein sollte.
- In Abschnitt A3.1.2 wurde auf das Unterkapitel „Durch den G-BA übermittelte Dokumente" verzichtet, da dem G-BA zu diesem Projekt keine Referenzen vorlagen, die er an das IQWiG hätte weiterleiten können. Grund hierfür ist, dass das Thema seit 2004 vom G-BA beraten wird und es zu dieser Zeit noch keine Einschätzungsverfahren gab. Im Vorfeld der aktuellen Auftragserteilung vom 16.03.2017 hat es ebenfalls kein Einschätzungsverfahren gegeben, da es sich nicht um ein neues Thema handelte.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit folgenden Patientinnen und Patienten eingeschlossen:

- Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome), die auf eine Zweitlinientherapie mit Hochdosis-Chemotherapie und auto-SZT nicht angesprochen haben oder rezidiviert sind („B-NHL / Drittlinie“).
- Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome), die auf eine Erstlinientherapie nicht angesprochen haben oder rezidiviert sind („B-NHL / Zweitlinie“).
- Fragestellung 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom, bei denen in der Erstlinientherapie die Notwendigkeit einer medikamentösen Systemtherapie besteht („T-NHL / Erstlinie“). Ausgenommen sind Patientinnen und Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom.
- Fragestellung 4: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Erstlinientherapie („T-NHL / Zweitlinie“). Ausgenommen sind Patientinnen und Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2. Gemäß der Konkretisierung des G-BA soll die Auswertung für die Fragestellungen 2 und 3 nach histologischen Subtypen erfolgen. Für die Fragestellungen 1 und 4 erfolgt die primäre Auswertung über alle Subtypen aggregiert. Es werden in einem weiteren Schritt Subgruppen-analysen vorgenommen (vgl. dazu Abschnitt A2.4.5), in denen für Fragestellungen 1 und 4 auch die Subtypen als mögliche Effektmodifikatoren untersucht werden.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention für alle Fragestellungen ist die allo-SZT. Für die Populationen in den Fragestellungen 1 und 4 ist die Prognose infaust. Eine Standardtherapie gibt es nicht. Aus diesem Grund werden hier alle potenziell verfügbaren Vergleichsinterventionen inklusive palliativer Behandlung betrachtet. Für die Fragestellung 2 wird als Vergleichsintervention die Hochdosis-Chemotherapie mit auto-SZT untersucht. Für die Fragestellung 3 wird als Vergleichsintervention eine systemische medikamentöse Therapie allein untersucht oder eine

systemische medikamentöse Therapie in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie und auto-SZT.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität, wie
  - Überlebenszeit (Gesamtüberleben),
  - therapieassoziierte Mortalität,
- Morbidität, wie
  - krankheitsfreies Überleben (zur Patientenrelevanz dieses Endpunktes siehe unten),
- unerwünschte Wirkungen der Therapie, wie
  - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche akute Graft-versus-Host-Disease (GvHD) oder chronische GvHD,
  - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen,
  - Auftreten von Sekundärneoplasien,
  - gegebenenfalls weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen,
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen.

Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.4 Studientypen

A2.1.4.1 Vergleichende Studien (alle Fragestellungen)

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Eine Evaluation ausschließlich im Rahmen von RCTs scheint jedoch für die unter A2.1.2 genannten Interventionen beziehungsweise die unter A2.1.1 genannten Patientengruppen kaum möglich zu sein. In vergleichenden Studien zur allo-SZT werden Patientinnen und Patienten aus logistisch-ethischen Gründen in der Regel auf Basis der Spenderverfügbarkeit den Gruppen zugeordnet. RCTs sind entsprechend nicht zu erwarten. Eine orientierende Vorabrecherche zur allo-SZT bei aggressiven B-NHL und T-NHL konnte keine RCTs identifizieren.

Daher erscheint auch der Einschluss von Studien eines niedrigeren Evidenzlevels notwendig. In den zu erstellenden Bericht können deshalb in der angegebenen Reihenfolge die folgenden Studientypen als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen:

- RCTs,
- prospektive, auf Basis der Spenderverfügbarkeit vergleichende Interventionsstudien,
- prospektive andere nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien,
- prospektive vergleichende Kohortenstudien,
- retrospektive vergleichende Kohortenstudien,
- historisch vergleichende Studien.

Liegen Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich nicht vor, werden Studien niedrigerer Evidenzstufe innerhalb der oben genannten Studientypen in die Bewertung einbezogen. Dies gilt, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde und zwischen den Kollektiven vergleichbare Bedingungen vorlagen. Weiterhin müssen 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 (hier verstanden als retrospektive oder historische, vergleichende Kohortenstudien), in denen 2 Kollektive miteinander verglichen werden, werden berücksichtigt, wenn sie die oben genannten Kriterien erfüllen.

Auf Basis von retrospektiven oder historischen vergleichenden Kohortenstudien sind Nutzenaussagen nur möglich, wenn dramatische Effekte vorliegen (siehe Abschnitt A2.1.4.2).

A2.1.4.2 Nicht vergleichende Studien (Fragestellung 1 und 4)

Für Patientinnen und Patienten mit B-NHL, die auf eine Zweitlinientherapie mit auto-SZT nicht angesprochen haben oder rezidiviert sind (Fragestellung 1), und Patientinnen und Patienten mit T-NHL mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Erstlinientherapie (Fragestellung 4) ist die Prognose infaust. Um einen dramatischen Effekt im Sinne einer Heilung nicht zu übersehen, werden bei diesen beiden Fragestellungen bei Fehlen höherer Evidenz in ausreichender Zahl und / oder Qualität prospektive und retrospektive nicht vergleichende klinische Studien (zum Beispiel 1-armige Verlaufsbeobachtungen, nicht vergleichende Registerauswertungen) berücksichtigt. Wesentliche Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt ist die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung[4] in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten in der zu bewertenden Studie. Dabei sollten auch mögliche Schäden der Maßnahme berücksichtigt werden. Nur bei Vorliegen eines solchen dramatischen Effektes sind Nutzenaussagen auf Basis nicht vergleichender Studien möglich.

Zu den Fragestellungen 1 und 4 werden bei Vorliegen vieler Studien je Subtyp vorrangig die 3 Studien mit den höchsten Fallzahlen betrachtet. Hintergrund dieser Einschränkung ist, dass aus nicht vergleichenden Studien eine Nutzenaussage einzig aus einem dramatischen Effekt abgeleitet werden kann. Zudem ist bei Existenz eines dramatischen Effekts zu erwarten, dass dieser in jeder Studie mit einer ausreichend großen Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten erkennbar ist. Durch den Einschluss weiterer Studien mit geringen Patientenzahlen ist kein Erkenntnisgewinn zu erwarten, der in einem sinnvollen Verhältnis zum Projektaufwand steht. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

[4] Als schicksalhafter Verlauf der Erkrankung wird in diesem Bericht der Verlauf der Erkrankung bei jedweder Behandlung ohne kurative Intention verstanden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-NHL oder systemisch zu behandelnden T-NHL (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: keine allogene Stammzelltransplantation (Fragestellung 1 und 4) (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3b	Vergleichsintervention: autologe Stammzelltransplantation (Fragestellung 2) (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3c	Vergleichsintervention: systemische medikamentöse Therapie oder systemische medikamentöse Therapie mit autologer Stammzelltransplantation (Fragestellung 3) (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientypen wie in Abschnitt A2.1.4 formuliert
E6	Vollpublikation verfügbar[a]
E7	Für Publikationen in nicht europäischen Sprachen gilt: Ein englischer Titel und / oder englischer Abstract dieser Publikation sind vorhanden, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht.

a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [66] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [67] oder STROBE-Statements [68] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.

B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

A2.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

A2.2 Informationsbeschaffung

A2.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A2.2.1.1 Primäre Suchquellen

A2.2.1.1.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

A2.2.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

A2.2.1.2 Weitere Suchquellen

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt.

A2.2.1.3 Systematische Übersichten

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

A2.2.1.4 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Dokumente werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.2.1.5 Studiengruppen und Fachgesellschaften

Sofern notwendig, werden Studiengruppen und Fachgesellschaften angefragt.

A2.2.1.6 Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung

einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

A2.2.1.7 Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autorinnen und Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

A2.2.1.8 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente,
- Informationen von Studiengruppen und Fachgesellschaften.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- identifizierte systematische Übersichten,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

A2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Wie unter A2.1.4.2 erläutert, ist für die Fragestellungen 1 und 4 die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt. Daher erfolgt zusätzlich zur umfassenden Informationsbeschaffung eine fokussierte Suche nach dem schicksalhaften Verlauf der Erkrankung in der Datenbank MEDLINE. Zusätzlich wird die „Similar articles“-Funktion in PubMed (berücksichtigt werden die ersten 20 Treffer) bei als potenziell relevant bewerteten Publikationen angewendet.

Selektion der fokussierten Informationsbeschaffung zur Identifikation relevanter Literatur zum schicksalhaften Verlauf

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden mit Fokus auf die Populationen aus Fragestellung 1 und 4 und den schicksalhaften Verlauf als Vergleich von 1 Reviewerin oder 1 Reviewer auf zutreffende Literatur gesichtet und diese dann hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Eine 2. Reviewerin oder ein 2. Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen.

A2.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)

- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Für nicht randomisierte vergleichende Studien wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

A2.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

A2.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [69].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [70].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.4.2 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Für Metaanalysen werden im Fall von mindestens 5 Studien Modelle mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [71] eingesetzt. Eine mögliche Heterogenität wird dabei anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [72] geschätzt. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0{,}05$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.4.5). Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Ansonsten erfolgt nur eine qualitative Zusammenfassung. In bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung können Alternativen wie z. B. bayessche Verfahren, generalisierte lineare Modelle, eingesetzt werden. Bei binären Daten kommt insbesondere das Beta-Binomial-Modell infrage [73].

A2.4.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter prospektiver vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 5 zu entnehmen.

Aussagen zum Nutzen auf Basis von Studien mit niedrigerer Evidenzstufe (retrospektive vergleichende Kohortenstudien, historisch vergleichende Studien, nicht vergleichende Studien) sind nur in Verbindung mit einem dramatischen Effekt möglich.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte[a]		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis-sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–

a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.

A2.4.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

A2.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.4.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- histologischer Subtyp,
- Anzahl vorangegangener Therapielinien,
- prognostische Faktoren (zum Beispiel Krankheitsstadium im Rezidiv, Zeitpunkt des Rezidivs, Krankheitsstatus (Chemosensitivität / Chemoresistenz), Vorliegen von B-Symptomen, HLA-Kompatibilität von Spender und Empfänger),
- Art der Vortherapie (u. a. Primärtherapie).

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung nach Studien zur allogenen Stammzelltransplantation

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss (siehe Abschnitt A2.2.1). Die Suchstrategien für die umfassende Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1.1. Die letzte Suche fand am 20.06.2017 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

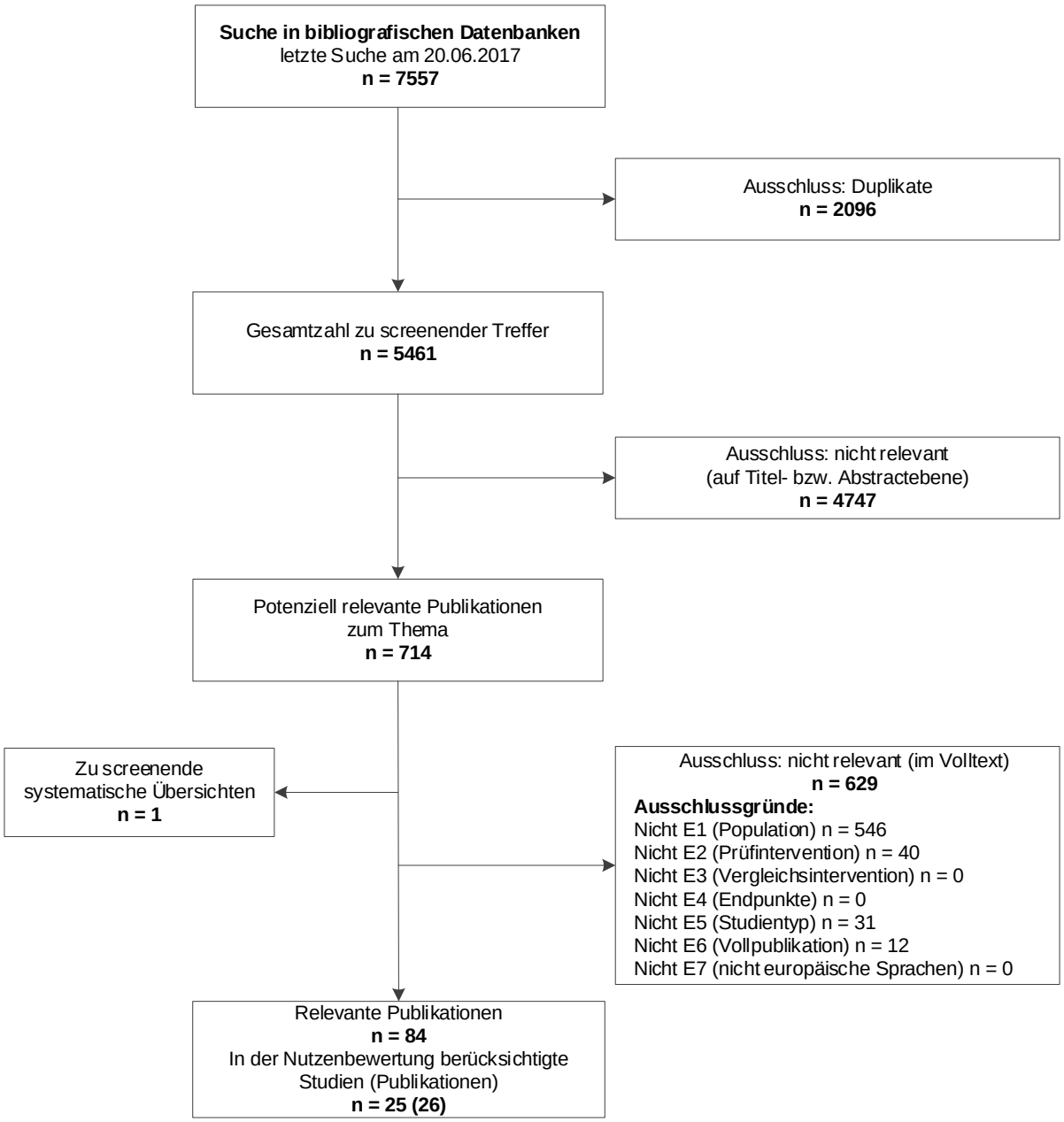


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion (umfassende Informationsbeschaffung)

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

In den Studienregistern wurden 2 laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.5).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 26.06.2017 statt.

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde 1 systematische Übersicht identifiziert – die entsprechende Referenz findet sich in Abschnitt A6.3. Die Referenzliste dieser systematischen Übersicht wurde gesichtet.

A3.1.2.2 Studiengruppen und Fachgesellschaften

Eine Anfrage bei 2 Studiengruppen (Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome, Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie) brachte 1 zusätzliche Studie zur allo-SZT ohne berichtete Ergebnisse (siehe Abschnitt A3.1.5).

Zu weiteren Anfragen an die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome mit Nachfrage zur AATT-Studie und zur Studie DSHNHL 2003-R3 erfolgte keine Rückmeldung.

A3.1.2.3 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.4 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (siehe Tabelle 6). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	**Inhalt der Anfrage**	**Antwort eingegangen ja / nein**	**Inhalt der Antwort**
Dietrich 2014	▪ Bitte um Auskunft, ob das Patientenkollektiv aus Dietrich 2011 [74] auch in der europäischen Registerauswertung Dietrich 2014 [36] enthalten ist	ja	▪ Die in Dietrich 2011 berichteten Patientinnen und Patienten wurden in 3 deutschen Zentren behandelt, die an die EBMT rapportieren, sodass es einen Overlap zwischen den Patientenpopulationen gibt.
Feyler 2007	▪ Bitte um Auskunft, wie groß der Anteil an Patientinnen und Patienten < 18 Jahre in der allo-SZT- und auto-SZT-Gruppe ist	nein	
Huang 2017 (Wang 2016)	▪ Bitte um Auskunft, wie groß der Anteil an Patientinnen und Patienten < 18 Jahre in der allo-SZT- und auto-SZT-Gruppe ist	nein	
Levine 2003	▪ Bitte um Auskunft, wie groß der Anteil an Patientinnen und Patienten < 18 Jahre in der allo-SZT- und auto-SZT-Gruppe ist	ja	▪ Der Anteil an Patientinnen und Patienten < 18 Jahre beträgt in der allo-SZT-Gruppe 24 % und in der auto-SZT-Gruppe 16 %.
allo: allogen; auto: autolog; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; SZT: Stammzelltransplantation			

A3.1.3 Resultierender Studienpool der umfassenden Informationsbeschaffung

Durch die verschiedenen Rechercheschritte konnten insgesamt 84 relevante Publikationen identifiziert werden (siehe auch Tabelle 7). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Zur Beantwortung der 4 Fragestellungen wurden 25 Studien (26 Dokumente) ausgewertet. Die Begründungen für die Nichtberücksichtigung der anderen Studien sind in Abschnitt A3.1.4 dokumentiert.

Tabelle 7: Studienpool der umfassenden Informationsbeschaffung zur allogenen Stammzelltransplantation

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	**Studienregister / Ergebnis-bericht aus Studienregistern**	**Studie in Nutzenbewer-tung berücksichtigt**
Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT			
B-NHL gesamt / post-auto-SZT			
Bouabdallah 2015	ja [75]	nein / nein	nein
Cabrero 2017	ja [76]	nein / nein	nein
Escalon 2004	ja [77]	nein / nein	nein
Freytes 2012	ja [27]	nein / nein	ja
Niederwieser 2003	ja [78]	nein / nein	nein
Zoellner 2015	ja [79]	nein / nein	nein
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom / post-auto-SZT			
Avivi 2014	ja [80]	nein / nein	nein
Fenske 2016	ja [30]	nein / nein	ja
Rigacci 2012	ja [31]	nein / nein	ja
Van Kampen 2011	ja [32]	nein / nein	ja
Mantelzelllymphom / post-auto-SZT			
Dietrich 2011	ja [74]	nein / nein	nein
Dietrich 2014	ja [36]	nein / nein	ja
Maris 2004	ja [37]	nein / nein	ja
Vaughn 2015	ja [81]	nein / nein	nein
Transformiertes Lymphom / post-auto-SZT			
Clavert 2010	ja [82]	nein / nein	nein
Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv			
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom / SZT-naiv			
Aksentijevich 2006	ja [39]	nein / nein	ja
Ghobadi 2015	ja [40]	nein / nein	ja
Lazarus 2010	ja [41]	nein / nein	ja
Robinson 2016	ja [42]	nein / nein	ja
Mantelzelllymphom / SZT-naiv			
Fenske 2014	ja [48]	nein / nein	ja
Ganti 2005	ja [49]	nein / nein	ja
Magnusson 2014	ja [50,51]	nein / nein	ja
Tam 2009	ja [52]	nein / nein	ja
Follikuläres Lymphom Grad III / SZT-naiv			
Klyuchnikov 2016	ja [43]	nein / nein	ja
Transformiertes Lymphom / SZT-naiv			
Ban-Hoefen 2013	ja [44]	nein / nein	ja
Villa 2013	ja [45]	nein / nein	ja
Villa 2014	ja [46]	nein / nein	ja
Wirk 2014	ja [47]	nein / nein	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Studienpool der umfassenden Informationsbeschaffung zur allogenen Stammzelltransplantation (Fortsetzung)

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	**Studienregister / Ergebnis-bericht aus Studienregistern**	**Studie in Nutzenbewer-tung berücksichtigt**
Fragestellung 3: T-NHL / Erstlinie / allo-SZT vs. systemische Therapie			
keine Studien identifiziert			
Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT			
T-NHL gesamt / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT			
Beitinjaneh 2015	ja [53]	nein / nein	ja
Busemann 2014	ja [54]	nein / nein	ja
Smith 2013	ja [55]	nein / nein	ja
Natürliche-Killerzellen-Lymphom / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT			
Suzuki 2006	ja [56]	nein / nein	ja
Fragestellung 4: T-NHL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
T-NHL gesamt / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
Beitinjaneh 2015	ja [53]	nein / nein	nein
Rodriguez 2001	ja [83]	nein / nein	nein
Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
Corradini 2004	ja [84]	nein / nein	nein
Czajczynska 2013	ja [85]	nein / nein	nein
Le Gouill 2008	ja [86]	nein / nein	nein
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
Kyriakou 2009	ja [87]	nein / nein	nein
Le Gouill 2008	ja [86]	nein / nein	nein
Anaplastisches großzelliges Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
Corradini 2004	ja [84]	nein / nein	nein
Czajczynska 2013	ja [85]	nein / nein	nein
Illidge 2015	ja [88]	nein / nein	nein
Jagasia 2004	ja [89]	nein / nein	nein
Le Gouill 2008	ja [86]	nein / nein	nein
Lymphoblastisches Vorläufer-T-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
Broccoli 2013	ja [90]	nein / nein	nein
Izutsu 2004	ja [91]	nein / nein	nein
Kim 2006	ja [92]	nein / nein	nein
Lazarevic 2011	ja [93]	nein / nein	nein
Makita 2016	ja [94]	nein / nein	nein
Hepatosplenisches Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
Rashidi 2015	ja [57]	nein / nein	ja
Tanase 2015	ja [95]	nein / nein	nein
Voss 2013	ja [96]	nein / nein	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Studienpool der umfassenden Informationsbeschaffung zur allogenen Stammzelltransplantation (Fortsetzung)

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	**Studienregister / Ergebnis-bericht aus Studienregistern**	**Studie in Nutzenbewer-tung berücksichtigt**
Natürliche-Killerzellen-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
Ennishi 2011	ja [97]	nein / nein	nein
Izutsu 2004	ja [91]	nein / nein	nein
Kim 2006	ja [92]	nein / nein	nein
Murashige 2005	ja [60]	nein / nein	ja
Suzuki 2006	ja [56]	nein / nein	ja
Vorabselektion: **Nicht vergleichende Studien zu Fragestellung 1 + 4 ohne Berücksichtigung in der Nutzenbewertung**			
Bishop 2008	ja [98]	nein / nein	nein
Chen 2001	ja [99]	nein / nein	nein
Corradini 2007	ja [100]	nein / nein	nein
de Lavallade 2008	ja [101]	nein / nein	nein
de Lima 1997	ja [102]	nein / nein	nein
Delioukina 2012	ja [103]	nein / nein	nein
Dodero 2012	ja [104]	nein / nein	nein
Doocey 2005	ja [105]	nein / nein	nein
Glass 2004	ja [106]	nein / nein	nein
Goldberg 2012	ja [107]	nein / nein	nein
Hamadani 2008	ja [108]	nein / nein	nein
Hamadani 2009	ja [109]	nein / nein	nein
Hwang 2011	ja [110]	nein / nein	nein
Jacobsen 2011	ja [111]	nein / nein	nein
Kahl 2002	ja [112]	nein / nein	nein
Kanakry 2013	ja [113]	nein / nein	nein
Kim 2014	ja [114]	nein / nein	nein
Kim 2013	ja [115]	nein / nein	nein
Link 2016	ja [116]	nein / nein	nein
Ram 2011	ja [117]	nein / nein	nein
Rezvani 2015	ja [118]	nein / nein	nein
Schmitt 2014	ja [119]	nein / nein	nein
Shustov 2010	ja [120]	nein / nein	nein
Tanimoto 2003	ja [121]	nein / nein	nein
Thomson 2009	ja [122]	nein / nein	nein
Tse 2014	ja [123]	nein / nein	nein
Urbano-Ispizua 2015	ja [124]	nein / nein	nein
Van den Neste 2017	ja [125]	nein / nein	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Studienpool der umfassenden Informationsbeschaffung zur allogenen Stammzelltransplantation (Fortsetzung)

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	**Studienregister / Ergebnis-bericht aus Studienregistern**	**Studie in Nutzenbewer-tung berücksichtigt**
Wulf 2005	ja [126]	nein / nein	nein
Yamazaki 2017	ja [127]	nein / nein	nein
Yang 2015	ja [128]	nein / nein	nein
Yokoyama 2010	ja [129]	nein / nein	nein
Yoon 2017	ja [130]	nein / nein	nein
Zain 2011	ja [131]	nein / nein	nein
allo: allogen; auto: autolog; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation; SZT-naiv: Patientinnen und Patienten, die noch keine Stammzelltransplantation erhalten haben; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom			

A3.1.4 Primärstudien zur allogenen SZT ohne Berücksichtigung in der Nutzenbewertung

Fragestellung 1 und 4 – Vorabselektion

In den Methoden des Berichtsplans wurde festgelegt, dass zu den Fragestellungen 1 und 4 bei Vorliegen vieler Studien je histologischem Subtyp vorrangig die 3 Studien mit den höchsten Fallzahlen betrachtet werden sollen ([26], siehe auch Abschnitt A2.1.4.2). Entsprechend wurden die eingeschlossenen Studien den jeweiligen Fragestellungen zugeordnet und anschließend für die Fragestellungen 1 und 4 nach Subentitäten und innerhalb der Subentitäten nach Größe der berichtsrelevanten (Teil-)Kollektive sortiert. 34 der eingeschlossenen 84 Publikationen wurden daraufhin wegen der Größe der berichtsrelevanten (Teil-)Kollektive direkt aussortiert (siehe Tabelle 7). Die verbliebenen 50 Publikationen kamen in eine engere Auswahl. Die Begründungen für die finale Selektion von 25 Studien (26 Publikationen) für die Nutzenbewertung sind im Folgenden dargestellt.

Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT – finale Selektion

B-NHL gesamt / post-auto-SZT

Zu der Fragestellung „B-NHL / post-auto-SZT“ konnten insgesamt 6 relevante nicht vergleichende klinische Studien mit insgesamt 332 berichtsrelevanten Patientinnen und Patienten identifiziert werden (Bouabdallah 2015, Cabrero 2017, Escalon 2004, Freytes 2012, Niederwieser 2003, Zoellner 2015). In Anlehnung an die im Berichtsplan definierte Methodik, vorrangig die Studien mit den höchsten Fallzahlen zu betrachten ([26], siehe auch Abschnitt A2.1.4.2), wurde bei dieser Fragestellung ausschließlich die Studie Freytes 2012 für die Bewertung herangezogen. Mit insgesamt 263 für die Fragestellung relevanten Patientinnen und Patienten umfasst diese weltweite Registerauswertung 79 % der Patientinnen und Patienten aller 6 Studien (Bouabdallah 2015: 20 Patientinnen und Patienten; Cabrero 2017: 10 Patientinnen und Patienten; Escalon 2004: 20 Patientinnen und Patienten;

Niederwieser 2003: 5 Patientinnen und Patienten; Zoellner 2015: 14 Patientinnen und Patienten). Ein zusätzlicher Erkenntnisgewinn durch die Berücksichtigung weiterer Studien mit geringen Patientenzahlen war nicht zu erwarten. Zudem war nicht auszuschließen, dass kleinere Kollektive wie Escalon 2004 in der weltweiten Registerauswertung enthalten sind. Auch lagen in den kleinen Studien zum Teil methodische Probleme vor (Patientencharakteristika nicht für die relevante Patientengruppe dargestellt; keine verwertbaren Ergebnisse zum Gesamtüberleben), die gegen eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung sprachen.

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom / post-auto-SZT

Zu der Fragestellung „diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom / post-auto-SZT“ wurden über die systematische Literaturrecherche 4 nicht vergleichende klinische Studien mit größeren berichtsrelevanten Patientenkollektiven identifiziert (Avivi 2014, Fenske 2016, Rigacci 2012, Van Kampen 2011). Gemäß der im Berichtsplan definierten Methodik ([26], siehe auch Abschnitt A2.1.4.2) fand auch bei dieser Fragestellung eine weitere Einschränkung hinsichtlich der herangezogenen Studien statt.

Alle relevanten (Teil-)Patientenkollektive dieser 4 Studien bestanden aus mehr als 100 Patientinnen und Patienten (Fenske 2016: 503 Patientinnen und Patienten; Avivi 2014: 270 Patientinnen und Patienten; Rigacci 2012: 165 Patientinnen und Patienten; Van Kampen 2011: 101 Patientinnen und Patienten). Nicht für die Bewertung herangezogen wurde die Studie Avivi 2014 mit dem zweitgrößten relevanten Teil-Patientenkollektiv. In dieser Studie wurden insgesamt 473 Patientinnen und Patienten berichtet und ihre Baseline-Charakteristika dargestellt. Von diesen hatten jedoch lediglich 270 (57 %) im Vorfeld eine auto-SZT erhalten und waren somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Separate Baseline-Charakteristika waren für dieses berichtsrelevante Teilkollektiv nicht verfügbar, sodass eine Vergleichbarkeit zu Daten zum schicksalhaften Verlauf nicht möglich war.

Mantelzelllymphom / post-auto-SZT

Für die Fragestellung „Mantelzelllymphom / post-auto-SZT“ kamen 4 nicht vergleichende klinische Studien in die engere Auswahl, um einen möglichen dramatischen Effekt aufzudecken. Die Publikation Dietrich 2011 wurde für die Bewertung nicht herangezogen, da die Daten der berichteten Patientinnen und Patienten ebenfalls in der europäischen Registerauswertung Dietrich 2014 enthalten sind (siehe Autorenanfrage in Abschnitt A3.1.2.4). Die Publikation Vaughn 2015 wurden aus demselben Grund nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen wie Avivi 2014. In diesen Publikationen stellen die berichtsrelevanten Patienten nur ein Teil-Kollektiv der Gesamtstichprobe dar, für die keine separaten Baseline-Charakteristika berichtet wurden. Eine Vergleichbarkeit zu Daten zum schicksalhaften Verlauf war somit nicht möglich.

Transformiertes Lymphom / post-auto-SZT

Zu der Fragestellung „Transformiertes Lymphom / post-auto-SZT“ wurde als einzige Studie Clavert 2010 identifiziert. 6 der insgesamt 19 berichteten Patientinnen und Patienten waren für die Fragestellung dieses Berichts relevant. Von einer Darstellung dieser Patientinnen und Patienten wurde abgesehen, da die einzige zur ausreichend sicheren Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs identifizierte Studie für einen Vergleich nicht herangezogen werden konnte (siehe Abschnitte A3.2.2 und A3.2.3).

Fragestellung 4: T-NHL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf – finale Selektion

T-NHL gesamt / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

Zu der Fragestellung „T-NHL gesamt in einer höheren Therapielinie“ kamen 2 Publikationen in die engere Auswahl (Beitinjaneh 2015, Rodriguez 2001), wobei sich die Kollektive dieser beiden Publikationen überschnitten. Das Teilkollektiv aus Beitinjaneh 2015, das nach Erstlinientherapie rezidiviert beziehungsweise refraktär ist, wird in Abschnitt 4.6 mit der auto-SZT verglichen. Gleichzeitig hätte es ebenso für einen Vergleich zum schicksalhaften Verlauf herangezogen werden können (siehe Abschnitt 4.7). Hierzu konnten Studien identifiziert werden (siehe Abschnitt A3.2.2). Eine Vergleichbarkeit war jedoch nicht möglich (siehe Abschnitt A3.2.3), sodass von einer Darstellung dieser Studien abgesehen wurde.

Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

Zu der Fragestellung „peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert, in einer höheren Therapielinie“ wurden 2 einarmige Verlaufsbeobachtungen (Corradini 2004, Czajczynska 2013) und 1 retrospektive nicht vergleichende Registerauswertung (Le Gouill 2008) identifiziert, die für die Nutzenbewertung relevant waren. Von einer Darstellung dieser Studien wurde jedoch abgesehen, da die einzige identifizierte Studie mit Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs zu diesem Teilkollektiv für einen Vergleich ungeeignet schien (siehe Abschnitt A3.2.3).

Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

Für die Bewertung der allo-SZT bei Patientinnen und Patienten mit angioimmunoblastischem T-Zell-Lymphom (AITL) in der höheren Therapielinie kamen 2 retrospektive nicht vergleichende Registerauswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung in Betracht (Kyriakou 2009, Le Gouill 2008). Ebenso wie zur vorangehenden Subentität wurde zum AITL dieselbe Studie mit Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs identifiziert. Auch für diesen Vergleich schien die Studie ungeeignet (siehe Abschnitt A3.2.3), sodass von einer Darstellung der Studien Kyriakou 2009 und Le Gouill 2008 abgesehen wurde.

Anaplastisches großzelliges Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

Der Fragestellung „Anaplastisches großzelliges Lymphom in einer höheren Therapielinie“ konnten 4 sehr kleine 1-armige Verlaufsbeobachtungen (Corradini 2004, Czajczynska 2013, Illidge 2015, Jagasia 2004) und 1 retrospektive nicht vergleichende Registerauswertung (Le Gouill 2008) zugeordnet werden. Keine dieser Studien wurde im Bericht dargestellt, da für diese Patienten keine ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs in der Literatur identifiziert werden konnte (siehe Abschnitt A3.2.2), wie dies gemäß Berichtsmethodik gefordert wurde (siehe Abschnitt A2.1.4.2).

Lymphoblastisches Vorläufer-T-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

Für die Bewertung der allo-SZT bei Patienten mit lymphoblastischem Vorläufer-T-Zell-Lymphom in einer höheren Therapielinie konnten 5 nicht vergleichende klinische Studien identifiziert werden (Broccoli 2013, Izutsu 2004, Kim 2006, Lazarevic 2011 und Makita 2016). Keine dieser Studien wurde im Bericht dargestellt, da für diese Patienten keine ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs in der Literatur identifiziert werden konnte (siehe Abschnitt A3.2.2), wie sie gemäß Berichtsmethodik gefordert war (siehe Abschnitt A2.1.4.2).

Hepatosplenisches Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

Zu der Fragestellung „Hepatosplenisches Lymphom in einer höheren Therapielinie“ konnten 3 Studien identifiziert werden. Rashidi 2015 stellt eine retrospektive nicht vergleichende Auswertung weltweit publizierter Fälle dar. Bei Tanase 2015 und Voss 2013 handelt es sich um retrospektive nicht vergleichende Verlaufsbeobachtungen. Die Patientinnen und Patienten, die in den beiden Studien Tanase 2015 und Voss 2013 berichtet wurden, sind vollständig in der Auswertung von Rashidi enthalten, sodass auf eine separate Darstellung dieser Studien verzichtet wurde.

Natürliche-Killerzellen-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

Für die Fragestellung „NK-Zell-Lymphom in einer höheren Therapielinie“ kamen 5 retrospektive 1-armige Verlaufsbeobachtungen in Betracht, um einen möglichen dramatischen Effekt aufzudecken (Ennishi 2011, Izutsu 2004, Kim 2006, Murashige 2005, Suzuki 2006). Die Studie Kim 2006 mit dem höchsten Anteil an Patienten mit NK-Zell-Lymphom (n = 19) konnte nicht herangezogen werden, da für diese Patienten als Teilkollektiv einer größeren Gesamtstichprobe keine separaten Baseline-Charakteristika berichtet wurden. Eine Vergleichbarkeit zu Daten zum schicksalhaften Verlauf war somit nicht möglich. Selbiges betraf die Studie Izutsu 2004, in der die Patientinnen und Patienten mit NK-Zell-Lymphom ebenfalls nur ein Teilkollektiv darstellten, zu dem keine separaten Baseline-Charakteristika vorlagen. Von einer Darstellung der 6 in Ennishi 2011 berichteten Patientinnen und Patienten mit NK-Zell-Lymphom wurde abgesehen, da eine Überschneidung zum Kollektiv der Studie Murashige 2005 als wahrscheinlich erachtet wurde. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde diese Annahme nicht mittels Autorenanfrage überprüft.

A3.1.5 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 8 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
Alle Fragestellungen				
NCT01890486	NCT01890486 [132]	Registerauswertung	1000[a]	laufend (01.05.2019)
ASTRAL II	Studien-Synopse (überliefert von Prof. Dr. Glaß und GWT-TUD GmbH) [133]	prospektive 1-armige Verlaufsbeobachtung	70	Beginn Patientenrekrutierung geplant 10.2018 (03.2023)
Fragestellung 4: T-NHL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf				
RRTCLAlloSCT	NCT02859402 [134]	prospektive nicht vergleichende Studie	34[b]	laufend (01.12.2021)

a: Die Studienpopulation besteht aus Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Erkrankungen (u. a. Leukämien, Hodgkin-Lymphom, multiples Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom), die nicht in einer anderen Studie eingeschlossen sind, aber dennoch eine Behandlung mit allogener oder autologer Stammzelltransplantation erhalten.
b: Die Studienpopulation besteht aus Patientinnen und Patienten mit anaplastisch-großzelligem Lymphom, angioimmunoblastischem T-Zell-Lymphom, peripherem T-Zell-Lymphom, nicht näher spezifiziert oder natürliche-Killerzellen-Lymphom, die nach einer oder mehreren Therapielinien ein Rezidiv erlitten haben oder refraktär sind.
T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

A3.2 Fokussierte Informationsbeschaffung nach Studien zum schicksalhaften Verlauf

A3.2.1 Informationsquellen

Bibliografische Datenbanken und Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung wurden gemäß den in Abschnitt A2.2.2 definierten Kriterien Studien zum schicksalhaften Verlauf gesucht. Die Suchstrategien für diese Suche zum schicksalhaften Verlauf finden sich in Abschnitt A7.1.2. Die letzte Suche fand am 25.06.2017 statt.

Außerdem wurden für die Anwendung der „Similar Articles“-Funktion in PubMed Schlüsselpublikationen identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.5. Dabei handelte es sich um Publikationen aus der Vorabrecherche.

Von den 530 Treffern wurden 487 im Titel- und Abstract-Screening als nicht relevant ausgeschlossen. Innerhalb der 43 im Volltext geprüften Publikationen wurden 18 als relevante Publikationen zur Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs identifiziert.

Des Weiteren wurden 2 relevante Publikationen zur Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs eingeschlossen, die bei der Sichtung der Referenzlisten der im Rahmen der Informationsbeschaffung eingeschlossenen Studien identifiziert wurden.

Anfragen bei Studiengruppen und Fachgesellschaften

Eine Anfrage bei 2 Studiengruppen (Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome, Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie) brachte keine zusätzlichen relevanten Studien beziehungsweise Dokumente zum schicksalhaften Verlauf, die nicht bereits über die fokussierte Informationsbeschaffung identifiziert werden konnten.

A3.2.2 Resultierender Studienpool der fokussierten Informationsbeschaffung

Durch die verschiedenen Rechercheschritte konnten für die Fragestellungen 1 und 4 insgesamt 20 relevante Studien zum schicksalhaften Verlauf (20 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 9). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.2. Zur Beantwortung der Fragestellungen 1 und 4 wurden 9 dieser Studien zum schicksalhaften Verlauf (9 Dokumente) ausgewertet. Die Begründungen für die Nichtberücksichtigung der übrigen Studien sind in Abschnitt A3.2.3 dokumentiert.

Tabelle 9: Studienpool der fokussierten Informationsbeschaffung zum schicksalhaften Verlauf

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	**Studienregister / Ergebnis-bericht aus Studienregistern**	**Studie in Nutzenbewer-tung berücksichtigt**
Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT			
B-NHL gesamt / post-auto-SZT			
Kuittinen 2005	ja [28]	nein / nein	ja
Smeland 2016	ja [29]	nein / nein	ja
Vose 2013	ja [135]	nein / nein	nein
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom / post-auto-SZT			
Calvo-Villas 2010	ja [33]	nein / nein	ja
Hunter 2017	ja [136]	nein / nein	nein
Kewalramani 2003	ja [137]	nein / nein	nein
Kewalramani 2006	ja [138]	nein / nein	nein
Nagle 2013	ja [34]	nein / nein	ja
Song 2003	ja [139]	nein / nein	nein
Tsirigotis 2010	ja [140]	nein / nein	nein
Van den Neste 2017	ja [125]	nein / nein	ja
Mantelzelllymphom / post-auto-SZT			
Dietrich 2011	ja [74]	nein / nein	nein
Dietrich 2014	ja [36]	nein / nein	ja
Transformiertes Lymphom / post-auto-SZT			
Vose 2013	ja [135]	nein / nein	nein
Fragestellung 4: T-NHL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
T-NHL gesamt / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
Biasoli 2015	ja [141]	nein / nein	nein
Ellin 2014	ja [142]	nein / nein	nein
Kewalramani 2006	ja [138]	nein / nein	nein
Song 2003	ja [139]	nein / nein	nein
Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
Chihara 2017	ja [143]	nein / nein	nein
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
Chihara 2017	ja [143]	nein / nein	nein
Hepatosplenisches Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
Falchook 2009	ja [58]	nein / nein	ja
Weidmann 2000	ja [59]	nein / nein	ja
Natürliche-Killerzellen-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
Kim 2009	ja [61]	nein / nein	ja
Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf			
Raderer 2012	ja [144]	nein / nein	nein
allo: allogen; auto: autolog; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom			

A3.2.3 Studien zum schicksalhaften Verlauf ohne Berücksichtigung in der Nutzenbewertung

Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT

B-NHL gesamt / post-auto-SZT

Die fokussierte Suche nach dem schicksalhaften Verlauf zu der Fragestellung „B-NHL gesamt nach auto-SZT“ ergab insgesamt 3 Treffer (Kuittinen 2005, Smeland 2016, Vose 2013). Die Studie Vose 2013 wurde nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt, da das Gesamtüberleben als zentraler patientenrelevanter Endpunkt im Hinblick auf den schicksalhaften Verlauf nicht berichtet wurde.

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom / post-auto-SZT

Für die Fragestellung „diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom nach auto-SZT“ konnten 8 Publikationen zum schicksalhaften Verlauf identifiziert werden (Calvo-Villas 2010, Hunter 2017, Kewalramani 2003, Kewalramani 2006, Nagle 2013, Song 2003, Tsirigotis 2010, Van den Neste 2017). Gemäß Berichtsmethodik, vorrangig die Studien mit den höchsten Fallzahlen zu betrachten ([26], siehe auch Abschnitt A2.1.4.2), blieben die beiden Studien Hunter 2017 und Song 2003 außen vor, da sie die kleinsten berichtsrelevanten Kollektive an Patienten mit Rezidiv nach auto-SZT hatten (Hunter 2017: n = 35; Song 2003: n = 45). Die Publikationen Kewalramani 2003 und Kewalramani 2006 wurden nicht zum Vergleich herangezogen, da die jeweils berichteten, vermutlich identischen 56 berichtsrelevanten Patientinnen und Patienten gemeinsam mit anderen Subentitäten dargestellt wurden, ohne dass separate Baseline-Charakteristika dargestellt wurden. Für die Nutzenbewertung wurden somit zum einen die beiden Studien mit den größten Kollektiven herangezogen, die ausschließlich aus Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom bestanden (Calvo-Villas 2010: n = 82; Van den Neste: n = 75). Zum anderen fiel die Entscheidung auf Nagle 2013 (n = 56), da sich auch das Kollektiv dieser Studie ausschließlich aus Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom zusammensetzte. Da jeweils nur die 3 größten Studien zum schicksalhaften Verlauf herangezogen wurden, wurde aufgrund der etwas geringeren Patientenzahl (n = 54) in der Studie Tsirigotis 2010 im Vergleich zur nächstgrößeren Studie Nagle 2013 auf die Darstellung dieser Studie verzichtet.

Mantelzelllymphom / post-auto-SZT

Für die Fragestellung „Mantelzelllymphom nach auto-SZT“ lagen zum schicksalhaften Verlauf 2 Publikationen vor, die auch im Rahmen der umfassenden Informationsbeschaffung zur allo-SZT identifiziert wurden (Dietrich 2011, Dietrich 2014). Ebenso wie im Hinblick auf die allo-SZT wurde die Publikation Dietrich 2011 für die Bewertung nicht herangezogen, da die berichteten Patientinnen und Patienten ebenfalls in der europäischen Registerauswertung Dietrich 2014 enthalten sind (siehe Autorenanfrage in Abschnitt A3.1.2.4).

Transformiertes Lymphom / post-auto-SZT

Die Studie Vose 2013, die auch für die Fragestellung „B-NHL gesamt nach auto-SZT“ identifiziert wurde, ist die einzige, die im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung

für die Fragestellung „transformiertes Lymphom nach auto-SZT“ identifiziert werden konnte. Neben den bereits oben angeführten Aspekten, die gegen eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung sprachen (keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Lenalidomid als Prüfintervention), lagen zudem für die Subentität des transformierten Lymphoms keine separaten Baselinedaten vor, sodass auch bezüglich dieser Fragestellung keine vergleichende Darstellung erfolgte.

Fragestellung 4: T-NHL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

T-NHL gesamt / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

Über die fokussierte Suche zum schicksalhaften Verlauf zur Fragestellung „T-NHL gesamt in einer höheren Therapielinie“ konnten 2 retrospektive nicht vergleichende Registerstudien (Biasoli 2015, Ellin 2014) und 2 nicht vergleichende klinische Studien (Kewalramani 2006, Song 2003) identifiziert werden. Ellin 2014 konnte für einen Vergleich nicht herangezogen werden, da die berichtsrelevanten Patientinnen und Patienten in dieser Studie nur ein Teilkollektiv darstellen, für die keine separaten Baseline-Charakteristika berichtet wurden. Eine Vergleichbarkeit zu den identifizierten Primärstudien war somit nicht möglich. Von einem Vergleich des Kollektivs aus Biasoli 2015 mit den Primärstudien wurde abgesehen, da die Unterschiede in den Baseline-Charakteristika (insbesondere des Alters) als zu groß angesehen wurden. Die Studien Kewalramani 2006 und Song 2003 eigneten sich ebenfalls nicht für einen Vergleich, da alle Patientinnen und Patienten dieser beiden Kollektive eine auto-SZT erhalten hatten und nach dieser rezidiviert oder refraktär sind. Zwar umfasste die Fragestellung 4 Patientinnen und Patienten mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Therapie, was auch eine auto-SZT einschloss, die Vorbehandlung unterschied sich jedoch zu gravierend für einen Vergleich mit den eingeschlossenen Primärstudien, da in diesen nur ein geringer Prozentsatz der Patientinnen und Patienten eine auto-SZT erhalten hatte.

Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert, und angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

Für die Subentitäten des peripheren T-Zell-Lymphoms, nicht spezifiziert, und des angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphoms in einer höheren Therapielinie konnte 1 nicht vergleichende klinische Studie zum schicksalhaften Verlauf identifiziert werden (Chihara 2017). Für einen Vergleich erschien die Studie bei beiden Subentitäten aufgrund des Gesamtbildes (Unterschiede in den Baselinedaten und in der Ergebnisdarstellung) ungeeignet, sodass von einer Darstellung abgesehen wurde.

Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

Für die Subentität des enteropathie-assoziierten T-Zell-Lymphoms konnte 1 nicht vergleichende Studie zum schicksalhaften Verlauf mit 6 relevanten Patientinnen und Patienten identifiziert werden (Raderer 2012), jedoch keine relevante Primärstudie, sodass auf eine Darstellung verzichtet wurde.

A3.3 Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT

A3.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Das Studiendesign, die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien werden zu Fragestellung 1 im Folgenden jeweils getrennt nach Subentitäten dargestellt (Tabelle 10 bis Tabelle 20). In keiner der Studien zur allo-SZT werden Angaben zum IPI zum Zeitpunkt der allo-SZT, zur ZNS-Beteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose, zur Knochenmarksbeteiligung sowie zur Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und allo-SZT berichtet. Auch in den Studien zum schicksalhaften Verlauf machen die Autorinnen und Autoren keine Angaben zur ZNS-Beteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose oder zum Befall des Knochenmarks.

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: B-NHL gesamt / post-auto-SZT)

Studie	Studiendesign	Patienten-zahl N	Zentren / Ort / Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer Monate [Min; Max]	Relevante Endpunkte[a]
Allogene SZT					
Freytes 2012	retrospektive nicht vergleichende Register-auswertung	allo-SZT nach auto-SZT: 263	69 Zentren (CIBMTR-Register); weltweit; 1996–2006	68 [3; 111][b]	**primär:** NRM, Rezidiv / Progress, PFS, OS **sekundär:** aGvHD, cGvHD, COD
Schicksalhafter Verlauf					
Kuittinen 2005	retrospektive nicht vergleichende Register-auswertung	Pat. mit PD nach auto-SZT: 115[c]	6 Zentren; Finnland; 1991–2003	k. A.	**primär:** k. A. **sekundär:** OS, PFS
Smeland 2016	retrospektive nicht vergleichende Register-auswertung	Pat. mit PD nach auto-SZT: 288[d]	5 Zentren[e]; Norwegen; 1987–2008	80 [0; 324][f]	**primär:** k. A. **sekundär:** OS, CIR

a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: mediane Beobachtungsdauer der Überlebenden
c: 353 Patientinnen und Patienten mit NHL erhielten eine auto-SZT. Eine Progression der Erkrankung wurde bei 115 (33 %) der Patientinnen und Patienten beobachtet.
d: 578 Patientinnen und Patienten mit NHL erhielten eine auto-SZT. Ein Rezidiv der Erkrankung wurde bei 288 (50 %) der Patientinnen und Patienten beobachtet.
e: Bis 1995 wurde eine auto-SZT nur in einem Zentrum durchgeführt. Ab 1996 wurden in 5 Zentren auto-SZT durchgeführt. Diese umfassen alle in Norwegen autolog transplantierten NHL-Patienten.
f: Mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben, umgerechnet in Monate aus Angabe in Jahren. Angabe umfasst die Nachbeobachtung aller 578 in Norwegen mit auto-SZT behandelten Patientinnen und Patienten unabhängig davon, ob bei diesen Patientinnen und Patienten ein Rezidiv auftrat.

aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; allo: allogen; auto: autolog; B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CIR: kumulative Inzidenz von Rezidiv; COD: Todesursache; k. A.: keine Angaben; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; OS: Gesamtüberleben; Pat.: Patientinnen und Patienten; PD: progressive Erkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT)

Studie	Studiendesign	Patienten-zahl N	Zentren / Ort / Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer Monate [Min; Max]	Relevante Endpunkte[a]
Allogene SZT					
Fenske 2016	retrospektive nicht vergleichende Register-auswertung	allo-SZT nach auto-SZT: 503	133 Zentren (CIBMTR-Register); weltweit; 2000–2012	55 [1; 149][b]	**primär:** OS, PFS, NRM, Progression/Rezidiv **sekundär:** aGvHD, cGvHD, COD
Rigacci 2012	retrospektive nicht vergleichende Register-auswertung	allo-SZT nach auto-SZT: 165[c]	48 Zentren (GITMO-Register); Italien; 1995–2008	39 [1; 144][b]	**primär:** k. A. **sekundär:** OS, PFS, NRM, aGvHD, cGvHD, Progression/Rezidiv, COD
Van Kampen 2011	retrospektive nicht vergleichende Register-auswertung	allo-SZT nach auto-SZT: 101[d]	65 Zentren (EBMT-Register); europaweit; 1997–2006	36 [3; 112][b] RIC: 44 [k. A.][b] MAC: 63 [k. A.][b]	**primär:** NRM, Rezidivrate, PFS, OS **sekundär:** aGvHD, cGvHD, Progression
Schicksalhafter Verlauf					
Calvo-Villas 2010	retrospektive nicht vergleichende Verlaufs-beobachtung	Pat. mit PD nach auto-SZT: 82	28 Zentren (GEL/TAMO-Studiengruppe); Spanien; 1993–2007	Mindestens 36 [k. A.]	**primär:** k. A. **sekundär:** EFS, OS
Nagle 2013	retrospektive nicht vergleichende Verlaufs-beobachtung	Pat. mit PD nach auto-SZT: 56[e]	1 Zentrum; USA; 2005–2011	k. A.	**primär:** k. A. **sekundär:** OS
Van den Neste 2017	retrospektive nicht vergleichende Verlaufs-beobachtung	Pat. mit PD nach auto-SZT: 75[f]	multizentrisch; 12 Länder weltweit; 2003–2008	32,8 [24,3; 45,8]	**primär:** k. A. **sekundär:** OS

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT) (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: mediane Beobachtungsdauer der Überlebenden
c: 3449 Patientinnen und Patienten mit auto-SZT wurden im Register erfasst. Eine Progression der Erkrankung wurde bei 884 dieser Patientinnen und Patienten beobachtet. Eine allo-SZT erhielten davon 165 (19 %) der Patientinnen und Patienten.
d: Insgesamt wurden ca. 300 Patientinnen und Patienten mit allo-SZT nach auto-SZT behandelt; nur für 101 Patienten (ca. 34 %) waren vollständige Daten verfügbar.
e: 225 Patientinnen und Patienten mit DLBCL erhielten eine auto-SZT. Eine Progression der Erkrankung wurde bei 56 (25 %) der Patienten beobachtet.
f: 255 Patientinnen und Patienten mit DLBCL erhielten eine auto-SZT. Eine Progression der Erkrankung wurde bei 75 (29 %) der Patientinnen und Patienten beobachtet.

aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; allo: allogen; auto: autolog; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; COD: Todesursache; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; EFS: ereignisfreies Überleben; GEL/TAMO: Spanische Studiengruppe für Lymphome und autologe Knochenmarktransplantation; GITMO: Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo; k. A.: keine Angaben; MAC: myeloablative Konditionierung; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; OS: Gesamtüberleben; Pat.: Patientinnen und Patienten; PD: progressive Erkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT)

Studie	Studien-design	Patientenzahl N	Zentren / Ort / Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer Monate [Min; Max]	Relevante Endpunkte[a]
Dietrich 2014					
gesamt	retrospektive nicht vergleichende Register-auswertung		82 Zentren (EBMT-Register); europaweit; 2000–2009[b]	40 [34; 44][c]	**primär:** k. A. **sekundär:** OS, Rezidiv-inzidenz, NRM
allo-SZT		Pat. mit allo-SZT nach auto-SZT: 80[d]		32 [19; 41][e]	
schick-salhafter Verlauf		Pat. ohne allo-SZT nach auto-SZT: 280[f]		k. A.	
Maris 2004					
allo-SZT	prospektive nicht vergleichende Verlaufs-beobachtung	Pat. mit allo-SZT nach auto-SZT: 14[g]	7 Zentren; USA; post-auto-SZT: 2000–2003	24,6 [2,7; 41,7][h]	**primär:** OS, PFS, NRM, Engraftment **sekundär:** aGVHD, cGVHD, UEs

a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Angabe bezieht sich auf den Zeitraum, in dem die 1. auto-SZT durchgeführt wurde.
c: Mediane Beobachtungsdauer der Gesamtkohorte mit vollständigem Datensatz (n = 360) nach PD/Rez.
d: 1054 Patientinnen und Patienten mit Progress oder Rezidiv nach auto-SZT wurden im Register erfasst. Einen vollständigen Datensatz hatten davon 360 Patienten. Eine allo-SZT erhielten 80 der 360 Patientinnen und Patienten mit vollständigem Datensatz (22 %).
e: Mediane Beobachtungsdauer nach allo-SZT
f: 1054 Patienten mit Progress oder Rezidiv nach auto-SZT wurden im Register erfasst. Einen vollständigen Datensatz hatten davon 360 Patientinnen und Patienten. Eine Behandlung ohne allo-SZT erhielten 280 der 360 Patientinnen und Patienten mit vollständigem Datensatz (78 %).
g: 33 Patientinnen und Patienten mit MCL erhielten eine allo-SZT. Eine allo-SZT im Anschluss an eine auto-SZT wurde bei 14 dieser 33 Patienten (42 %) durchgeführt.
h: Mediane Beobachtungsdauer der Überlebenden der Gesamtkohorte (N = 33)

aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; allo: allogen; auto: autolog; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; k. A.: keine Angaben; Max: Maximum; MCL: Mantelzelllymphom; Min: Minimum; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; OS: Gesamtüberleben; Pat.: Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 13: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Allogene SZT		
Freytes 2012	▪ FL, DLBCL oder MCL ▪ Alter > 21 Jahre ▪ Rezidiv nach auto-SZT ▪ allo-SZT mit RIC oder NMA	▪ geplante Tandem-auto-allo-SZT ▪ CR1 zum Zeitpunkt der allo-SZT
Schicksalhafter Verlauf		
Kuittinen 2005	▪ Progression nach auto-SZT für NHL	▪ k. A.
Smeland 2016	▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ auto-SZT für NHL in Norwegen	▪ k. A.
allo: allogen; auto: autolog; CR1: 1. komplette Remission; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: follikuläres Lymphom; MCL: Mantelzelllymphom; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation		

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Allogene SZT		
Fenske 2016	▪ rezidiviertes oder refraktäres DLBCL ▪ Rezidiv oder Progress nach vorangegangener auto-SZT ▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Patientinnen und Patienten mit MSD oder erwachsenem UD	▪ syngene Transplantationen ▪ Nabelschnurblut-Transplantationen ▪ haploidentische Transplantationen ▪ T-Zelldepletion ▪ geplante Tandem-Transplantationen ▪ Patientinnen und Patienten, die die vorangegangene auto-SZT für andere Indikationen als DLBCL erhalten haben ▪ Patientinnen und Patienten, die nach vorangegangener auto-SZT die allo-SZT für andere Indikationen erhalten haben als rezidiviertes oder refraktäres DLBCL
Rigacci 2012	▪ k. A.	▪ k. A.
Van Kampen 2011	▪ Primärdiagnose DLBCL ▪ allo-SZT aufgrund eines Rezidivs nach auto-SZT zwischen 1997 und 2006 ▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Patientinnen und Patienten mit MSD oder MUD	▪ k. A.
Schicksalhafter Verlauf		
Calvo-Villas 2010	▪ rezidiviertes oder progressives DLBCL nach vorangegangener auto-SZT ▪ Erreichen mindestens einer partiellen Remission nach vorangegangener auto-SZT ▪ Alter ≥ 18 und ≤ 70 Jahre ▪ Exposition zu jeder Art von antitumoraler Behandlung mit kurativer Intention für ein Rezidiv nach auto-SZT	▪ k. A.
Nagle 2013	▪ auto-SZT für rezidiviertes oder refraktäres DLBCL ▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Rituximab als Bestandteil der Erstlinientherapie	▪ keine pathologische Sicherung des Rezidivs ▪ indolentes Lymphom zum Zeitpunkt der initialen Progression vor auto-SZT
Van den Neste 2017	▪ Teilnehmer der CORAL-Studie mit Rezidiv nach auto-SZT	▪ k. A.

allo: allogen; auto: autolog; CORAL: Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; k. A.: keine Angabe; MSD: HLA-kompatibler Geschwisterspender; MUD: HLA-kompatibler Fremdspender; SZT: Stammzelltransplantation; UD: nicht verwandter Spender

Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Allogene SZT / Schicksalhafter Verlauf		
Dietrich 2014	▪ Rezidiv oder Progress nach vorangegangener auto-SZT für MCL ▪ 1. auto-SZT zwischen 2000 und 2009 ▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Registrierung in der EBMT-Datenbank	▪ k. A.
Allogene SZT		
Maris 2004	▪ MCL ▪ Alter > 50 Jahre; jüngere Patientinnen und Patienten (n = 10) wurden zum einen eingeschlossen, wenn ein prohibitives Risiko für NRM bei konventioneller Konditionierung aufgrund von Komorbiditäten bestand, und zum anderen wegen fehlgeschlagener auto-SZT	▪ dekompensierte Lebererkrankung ▪ korrigierte Lungen-Diffusions-Kapazität < 35 % ▪ kardiale Ejektionsfraktion < 30 % ▪ Karnofsky-Index < 50 % ▪ serologischer Nachweis einer HIV-Infektion ▪ Pilzpneumonie unter Therapie stabil für ≥ 1 Monat vor SZT
allo: allogen; auto: autolog; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; MCL: Mantelzelllymphom; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; SZT: Stammzelltransplantation		

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT mit allo-SZT)

Studie **Inter-vention**	**N**	**Alter [Jahre]** **Median [Min; Max]**	**Geschlecht [w / m]** **%**	**Histologischer Subtyp** **n (%)**	**ECOG-Status vor der allo-SZT** **n (%)**	**Erkrankungsstatus bei allo-SZT** **Response %**	**Anzahl an Vorbehandlungen** **Median [Min; Max]**	**Zeitspanne zwischen auto-SZT und allo-SZT [Monate]** **Median [Min; Max]**	**TTP nach vorheriger Therapie [Monate]** **Median [Min; Max]**
Freytes 2012									
allo-SZT	263	52 [23; 70]	36[a] / 64	FL III° / DLBCL: 147 (56) FL: 44 (17) MCL: 72 (27)	≥ 1: 89 (34)[b]	CR2+: 27 PIF: 9 Rez.-s: 36 Rez.-r: 23 Rez.-u: 6	k. A.[c]	25 [4; 159]	k. A.

a: eigene Berechnung
b: umgerechnet aus dem Karnofsky-Index
c: Vor allo-SZT erhielten 195 (74 %) Patientinnen und Patienten Rituximab.

allo: allogen; CR2: 2. komplette Remission; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FL: follikuläres Lymphom; IPI: Internationaler Prognostischer Index; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MCL: Mantelzelllymphom; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; PIF: primäres Induktionsversagen; Rez.-r.: Rezidiv, resistent; Rez.-s: Rezidiv, sensitiv; Rez.-u.: Rezidiv, unbehandelt/unbekannt; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation; TTP: Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung; w: weiblich

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT und schicksalhafter Verlauf)

Studie **Inter-vention**	**N**	**Alter [Jahre]** **Median [Min; Max]**	**Geschlecht [w / m]** **%**	**Histologischer Subtyp** **n (%)**	**IPI zum Zeitpunkt nach auto-SZT** **n (%)**	**ECOG-Status zum Zeitpunkt nach auto-SZT** **n (%)**	**Erkrankungsstatus bei / nach auto-SZT** **Response %**	**Anzahl an Vorbehandlungen** **Median [Min; Max]**	**Zeitspanne zwischen auto-SZT und Salvage-Therapie [Monate]** **Median [Min; Max]**	**TTP nach auto-SZT [Monate]** **Median [Min; Max]**
Kuittinen 2005										
schick-salhafter Verlauf	115	49 [16; 70][a]	34 / 66	DLBCL: 52 (45) FL: 26 (23) MCL: 15 (13) T-NHL: 16 (14) LBL: 5 (4) BL: 1 (1)	IPI ≤ 2: 59 (51) IPI > 2: 46 (41)[b]	k. A.	bei auto-SZT: CR1/PR 1: 38 CR2/PR 2: 53 > CR2/PR2: 9 nach auto-SZT: CR: 59 PR: 28 NR: 13	k. A.	k. A.	Gesamt: 7 [1; 66] DLBCL: 4 [1; 45] MCL: 18 [3; 66]
Smeland 2016[c]										
schick-salhafter Verlauf	578[d]	51 [18; 69][a]	35 / 65	DLBCL: 187 (32) PTCL: 93 (16) tL: 87 (15) FL: 74 (13) MCL: 67 (12) LBL: 45 (8) BL: 17 (3) X: 8 (1)	k. A.	k. A.	bei auto-SZT: CR/CRu: 40 PR/StD: 52 X: 8 nach auto-SZT: k. A.	**n (%):** 1: 180 (31)[e] 2: 300 (52)[e] ≥ 3: 88 (15)[e] X: 10 (2)[e]	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT und schicksalhafter Verlauf) (Fortsetzung)

a: Alter bei auto-SZT
b: IPI zum Zeitpunkt der Progression der Erkrankung; fehlende Werte (n (%)): 10 (8)
c: Die berichteten Patientencharakteristika beziehen sich auf alle 578 Patientinnen und Patienten mit NHL, die zwischen 1987 und 2008 in Norwegen mit auto-SZT behandelt wurden, unabhängig davon, ob bei diesen Patientinnen und Patienten ein Rezidiv auftrat.
d: Von den 578 Patientinnen und Patienten mit auto-SZT erlitten 288 (50 %) Patientinnen und Patienten ein Rezidiv.
e: Anzahl an Vorbehandlungen vor auto-SZT. Angaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv der Studie, unabhängig davon, ob bei diesen Patientinnen und Patienten ein Rezidiv auftrat.

auto: autolog; BL: Burkitt-Lymphom; CR: komplette Remission; CR1/PR1: 1. komplette oder partielle Remission; CR2/PR2: 2. komplette oder partielle Remission; CRu: komplette Remission, unbestätigt; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FL: follikuläres Lymphom; IPI: Internationaler Prognostischer Index; k. A.: keine Angabe; m: männlich; LBL: lymphoblastisches Lymphom; Max: Maximum; MCL: Mantelzelllymphom; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NR: Non-Responder; PR: partielle Remission; PTCL: peripheres T-Zell-Lymphom; SD: Standardabweichung; StD: stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltransplantation; tL: transformiertes Lymphom; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; TTP: Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung; w: weiblich; X: unbekannt/nicht spezifiziert

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT mit allo-SZT)

Studie **Inter-vention**	**N**	**Alter [Jahre]** **Median [Min; Max]**	**Geschlecht [w / m]** **%**	**Histologischer Subtyp** **n (%)**	**ECOG-Status vor der allo-SZT** **n (%)**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der allo-SZT** **n (%)**	**Erkrankungsstatus bei allo-SZT** **Response %**	**Anzahl an Vorbehandlungen** **Median [Min; Max]**	**Zeitspanne zwischen Erstdiagnose / auto-SZT und allo-SZT [Monate]** **Median [Min; Max]**	**TTP nach vorheriger Therapie [Monate]** **Median [Min; Max]**
Fenske 2016										
allo-SZT gesamt	503	52 [19; 72][a]	39[b] / 61	DLBCL[c]: 503 (100)	0 bis ≤ 1[d]: 393 (78) ≥ 1: 52 (10) fehlende Werte: 58 (12)	k. A. / 7 (5) fehlende Werte: k. A. / 7 (5)	CR: 35 PR: 39 Ref.: 21 unbehandelt: 2 unbekannt: 3	4 [1; 7][e, f]	k. A. / 15 [1; 198][g]	k. A.
MAC	127	48[a] [k. A.]	k. A.	DLBCL: 127 (100)	k. A.	k. A.	sensitiv: 72[b] resistent: 28	k. A.	k. A.	k. A.
RIC/ NMA	376	53[a] [k. A.]	k. A.	DLBCL: 376 (100)	k. A.	k. A.	sensitiv: 81[b] resistent: 19	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT mit allo-SZT) (Fortsetzung)

Studie **Inter-vention**	**N**	**Alter [Jahre]** **Median [Min; Max]**	**Geschlecht [w / m]** **%**	**Histologischer Subtyp** **n (%)**	**ECOG-Status vor der allo-SZT** **n (%)**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der allo-SZT** **n (%)**	**Erkrankungsstatus bei allo-SZT** **Response %**	**Anzahl an Vorbehandlungen** **Median [Min; Max]**	**Zeitspanne zwischen Erstdiagnose / auto-SZT und allo-SZT [Monate]** **Median [Min; Max]**	**TTP nach vorheriger Therapie [Monate]** **Median [Min; Max]**
Rigacci 2012										
allo-SZT gesamt	165	43 [16; 65][a]	45 / 55	DLBCL: 165 (100)	k. A.	k. A.	CR: 33 Rez/Ref-s.: 18 Rez/Ref-u: 16 Rez/Ref-r: 33	k. A.[e, h]	k. A. / 13 [3; 128][i]	k. A.
MAC	49	38 [16; 61][a]	49 / 51	DLBCL: 49 (100)	k. A.	k. A.	CR: 21 PR: 18 Non-Responder[j]: 61	k. A.[e, h]	k. A.	k. A.
RIC/ NMA	116	46 [19; 65][a]	44 / 56	DLBCL: 116 (100)	k. A.	k. A.	CR: 39 PR: 25 Non-Responder[j]: 36	k. A.[e, h]	k. A.	k. A.
Van Kampen 2011										
allo-SZT gesamt	101	46 [18; 66][a]	44[b] / 56	DLBCL: 101 (100)	< 2: 2 (2[b])	k. A.	CR: 37 PR: 14 Rez-s: 24 PD/Ref: 26[b]	3 [2; 6][e, k]	30 [8; 203] / 16 [4; 107][l]	16 (k. A.)
MAC	37	43 [k. A.]	k. A.	DLBCL: 37 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	18 [k. A.] / k. A.[m]	k. A.
RIC	64	54 [k. A.]	k. A.	DLBCL: 64 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	57 [k. A.] / k. A.	k. A.[n]

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT mit allo-SZT) (Fortsetzung)

a: Alter bei Stammzelltransplantation
b: eigene Berechnung
c: Krankengeschichte mit Transformation von einer indolenten Form: 16 %
d: umgerechnet aus dem Karnofsky-Index
e: Alle Patienten hatten im Vorfeld der allo-SZT eine auto-SZT mit anschließendem Progress oder Rezidiv.
f: Rituximab im Vorfeld der allo-SZT: 72 %; Strahlentherapie im Vorfeld der allo-SZT: 63 %
g: Patientinnen und Patienten mit Zeitspanne zwischen auto-SZT und allo-SZT ≤ 12 Monate (n (%)): 201 (40); > 12 Monate: 302 (60)
h: Rituximab im Vorfeld der allo-SZT erhielten alle Patienten, die nach 2002 diagnostiziert wurden.
i: Patientinnen und Patienten mit Zeitspanne zwischen auto-SZT und allo-SZT ≤ 12 Monate (n (%)): 82 (50[b]); > 12 Monate: 83 (50[b])
j: Dieser Kategorie zugeordnet wurden von den Autoren auch diejenigen Patienten, deren Daten nicht auswertbar waren (für die Gesamtkohorte insgesamt 55 Patienten).
k: Rituximab im Vorfeld der allo-SZT: 19 %[b] (nicht bemessen: 18 %[b])
l: Patientinnen und Patienten mit Zeitspanne zwischen auto-SZT und allo-SZT < 12 Monate (n (%)): 32 (32[b]); ≥ 12 Monate: 69 (69)[b]
m: Patientinnen und Patienten mit Zeitspanne zwischen auto-SZT und allo-SZT < 12 Monate (n (%)): 27[b] (74)[b]; ≥ 12 Monate: 10[b] (26)
n: Patientinnen und Patienten mit Zeitspanne zwischen auto-SZT und allo-SZT < 12 Monate (n (%)): 33[b] (52[b]); ≥ 12 Monate: 31[b] (48)

allo: allogen; auto: autolog; CR: komplette Remission; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MAC: myeloablative Konditionierung; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; PD: progressive Erkrankung; PR: partielle Remission; Ref.: primär refraktär; Rez/Ref-r: Rezidiv oder refraktär, resistent; Rez/Ref-s.: Rezidiv oder refraktär, sensitiv; Rez/Ref-u: Rezidiv oder refraktär, unbehandelt; Rez.-s: Rezidiv, sensitiv; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation; TTP: Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung; w: weiblich

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT und schicksalhafter Verlauf)

Studie **Inter-vention**		**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**IPI zum Zeitpunkt nach auto-SZT**	**Erkrankungsstatus nach auto-SZT**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**TTP nach auto-SZT [Monate]**	
	N	**Median [Min; Max]**	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**	**n (%)**
Calvo-Villas 2010									
„R−“-Gruppe	42	53 [18; 70]	33[a] / 67	DLBCL: 42 (100)	altersadjustiert: 0–1: 25 (59,5) 2–3: 17 (40,5)	CR/CRu: 93 PR: 7 *** PD: 37b Rez. nach < 6 Monaten: 15[b] Rez. nach > 6 Monaten: 48[b]	n (%)[c, d]: 1: 25 (60) > 1: 17 (40)	11 [2; 52]	k. A.
„R+“-Gruppe	40	49 [22; 66]	47[a] / 53	DLBCL: 40 (100)	altersadjustiert: 0–1: 22 (55) 2–3: 18 (45)	CR/CRu: 88 PR: 13 *** PD: 25,5[b] Rez. nach < 6 Monaten: 25,5[b] Rez. nach > 6 Monaten: 49[b]	n (%)[c, d]: 1: 18 (45) > 1: 22 (55)	10 [2; 90]	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT und schicksalhafter Verlauf) (Fortsetzung)

Studie **Inter-vention**	**N**	**Alter [Jahre]** **Median [Min; Max]**	**Geschlecht [w / m]** **%**	**Histologischer Subtyp** **n (%)**	**IPI zum Zeitpunkt nach auto-SZT** **n (%)**	**Erkrankungsstatus nach auto-SZT** **Response %**	**Anzahl an Vorbehandlungen** **Median [Min; Max]**	**TTP nach auto-SZT [Monate]** **Median [Min; Max]**	**TTP nach auto-SZT [Monate]** **n (%)**
Nagle 2013									
	56	> 60 Jahre[e]: 32 % ≤ 60 Jahre[e]: 68 %	32 / 68	DLBCL: 56 (100)	bei Rezidiv: 0: 12[a] (21) 1: 15[a] (27) 2: 13[a] (23) 3+: 16[a] (29)	nach auto-SZT: CR: 45 PR: 14 StD: 4 PD: 38	k. A.[f]	k. A.	< 12 Monate: 45 (80[a]) ≥ 12 Monate: 11 (20[a])
Van den Neste 2017									
	75	56 [21; 68][e]	32[a] / 68[a]	DLBCL: 75 (100)	bei Rezidiv nach auto-SZT: 0–2: 48 (64[a]) > 2: 19 (25[a]) fehlende Werte: 8 (11)[a]	k. A.	k. A.[f]	7,1 [3,2; 61,9]	< 6 Monate: 28 (37[a]) 6–12 Monate: 21 (28[a]) ≥ 12 Monate: 24 (32[a]) fehlende Werte: 2 (3)[a]

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT und schicksalhafter Verlauf) (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung
b: Erkrankungsstatus zum Zeitpunkt der Salvage-Therapie
c: Anzahl an Vorbehandlungen vor auto-SZT
d: vorangegangene Strahlentherapie: „R−“-Gruppe: 24 %; „R+“-Gruppe: 33 %
e: Alter bei PD
f: Alle Patienten erhielten im Vorfeld der allo-SZT Rituximab.

CR: komplette Remission; CRu: komplette Remission, unbestätigt; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; IPI: Internationaler Prognostischer Index; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Max: Maximum; Min: Minimum; Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; PD: progressive Erkrankung; PR: partielle Remission; „R+“-Gruppe: Patientinnen und Patienten, die eine rituximabbasierte Salvage-Therapie erhalten haben; „R−“-Gruppe: Patientinnen und Patienten, die eine Salvage-Therapie ohne Rituximab erhalten haben; Rez. Rezidiv; SD: Standardabweichung; StD: stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltransplantation; TTP: Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung; w: weiblich

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT mit allo-SZT / schicksalhafter Verlauf)

Studie **Inter-vention**	**N**	**Alter [Jahre]** **Median [Min; Max]**	**Geschlecht [w / m]** **%**	**Histologischer Subtyp** **n (%)**	**ECOG-Status** **n (%)**	**Knochenmarkbeteiligung** **n (%)**	**Erkrankungsstatus** **Response %**	**Anzahl an Vorbehandlungen** **Median [Min; Max]**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und allo-SZT oder Salvage-Therapie [Monate]** **Median [Min; Max]**	**TTP nach auto-SZT [Monate]** **Median [Min; Max]**	**n (%)**
Dietrich 2014											
gesamt	360 (frühes Rez.: 120 spätes Rez.: 240)	frühes Rez.: 60 [37; 75][a] spätes Rez.: 61 [42; 77][a]	frühes Rez.: 24 / 76 spätes Rez.: 18 / 82	MCL: 360 (100)	k. A.	k. A.	bei auto-SZT (frühes Rez. / spätes Rez.): CR: 38[b] / 51[b] PR: 43[b] / 43 StD: 16 / 5 unbekannt: 3[b] / 1[b]	(%): mindestens 1: 63[c] mindestens 2: 37[b]	k. A.	20 [0; 117]	≤ 12 Monate: 119[b] (33) > 12 Monate: 220[b] (61[b]) > 5 Jahre: 21 (6)
allo-SZT	80	57 [37; 70][d]	21 / 79	MCL: 80 (100)	k. A.	k. A.	bei allo-SZT: sensitiv (PR oder CR): 91 resistent: 5 unbekannt: 4	1 [1; 3][e]	k. A.	k. A.	≤ 12 Monate: 13 (16) > 12 Monate: 67 (84)
schick-salhafter Verlauf	280	k. A.	k. A.	MCL: 280 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT mit allo-SZT / schicksalhafter Verlauf) (Fortsetzung)

Studie **Inter-vention**	**N**	**Alter [Jahre]** **Median [Min; Max]**	**Geschlecht [w / m]** **%**	**Histologischer Subtyp** **n (%)**	**ECOG-Status** **n (%)**	**Knochenmarkbeteiligung** **n (%)**	**Erkrankungsstatus** **Response %**	**Anzahl an Vorbehandlungen** **Median [Min; Max]**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und allo-SZT oder Salvage-Therapie [Monate]** **Median [Min; Max]**	**TTP nach auto-SZT [Monate]** **Median [Min; Max]**	**n (%)**
Maris 2004											
allo-SZT	14	52 [33; 70][b]	k. A.	MCL: 14 (100)	0–2: 14 (100)[f]	bei allo-SZT: 3 (21)[b] fehlende Werte: 1 (7)[b]	CR2: 29[b] CR3: 7[b] CR5: 7[b] PR: 14[b] Rez.-u: 7[b] Ref.: 36[b]	5 [3; 8][b]	60 [21; 91][b]	k. A.	k. A.

a: Alter zum Zeitpunkt des Rezidivs
b: eigene Berechnung
c: auto-SZT in der Erstlinie (%): 63; Rituximab im Vorfeld der auto-SZT (%): 67
d: Alter zum Zeitpunkt der allo-SZT
e: Median (Range) für Anzahl an Chemotherapielinien nach Rezidiv und vor allo-SZT
f: Umgerechnet aus dem Karnofsky-Index; ein Karnofsky-Index < 50 % wurde als Ausschlusskriterium berichtet.

allo: allogen; auto: autolog; CR: komplette Remission; CR2: 2. komplette Remission; CR3: dritte komplette Remission; CR5: 5. komplette Remission; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MCL: Mantelzelllymphom; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; PR: partielle Remission; Ref.: refraktär; Rez.: Rezidiv; Rez.-u: Rezidiv, nicht überprüft; StD: stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltransplantation; TTP: Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung; w: weiblich

In den folgenden Tabellen (Tabelle 21 bis Tabelle 23) erfolgt eine Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien. Hierbei handelt es sich um wesentliche Therapiekomponenten, wie beispielsweise die Art der Konditionierung oder das Matching der HLA-Merkmale bei der allo-SZT. Details der Intervention, wie beispielsweise die Dosierung oder die Art der supportiven Therapie, waren den Studien häufig nicht zu entnehmen. Da es sich bei den eingeschlossenen Studien vor allem um retrospektive Registerauswertungen verschiedener Zentren handelt, ist eine zusammenfassende Darstellung in den Studien häufig nur für wesentliche Therapiekomponenten möglich.

Tabelle 21: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: B-NHL / post-auto-SZT)

Studie			
Allogene SZT		**Schicksalhafter Verlauf**	
Freytes 2012		**Kuittinen 2005**	
Konditionierung (n (%)):		**Salvage-Therapie nach Progress / Rezidiv nach auto-SZT (n (%))[a]:**	
TBI-basiert < 5 Gy	9 (3)	nur Chemotherapie:	50 (43[b])
Mel ≤ 150 mg/m²	65 (25)	Chemotherapie + Radiotherapie:	17 (15[b])
Bu ≤ 9 mg/kg	54 (21)	nur Radiotherapie:	9 (8[b])
TBI 2 Gy	66 (25)	Chemotherapie + Rituximab:	10 (9[b])
Flu + Cy	62 (24)	nur Rituximab:	2 (2[b])
Flu	7 (3)		
Transplantation (n (%)):		**2. SZT (nach Chemotherapie):**	
KM: 56 (21); PBST: 207 (79)		auto-SZT:	3 (3[b])
RIC: 128 (49); NMA: 135 (51)		allo-SZT	5 (4[b])
RD: 26 (10); MUD: 150 (57); P-MUD: 69 (26); MMUD: 12 (5); UD Matching unbekannt: 6 (2)		**Ausschließlich supportive Therapie:**	19 (17[b])
DLI nach SZT: 17 (6)			
Jahr der Transplantation (n (%)):			
1996–1997:	2 (1)	**Smeland 2016**	
1998–1999:	8 (3)	RIC-allo-SZT:	34 (11,8[b])[c]
2000–2001:	41 (16)	sonstige Behandlung:	k. A.
2002–2003:	71 (27)		
2004–2006:	141 (54)		
GvHD-Prophylaxe (n (%)):			
MTX + Ciclosporin ± andere:	35 (13)		
Ciclosporin ± andere:	96 (37)		
MTX + Tacrolimus ± andere:	72 (27)		
Tacrolimus ± andere:	51 (19)		
T-Zelldepletion ± andere:	4 (2)		
andere / unbekannt:	5 (2)		

a: Eine Salvage-Therapie erhielten 96 (83 %) der 115 Patienten mit Progression nach auto-SZT.
b: eigene Berechnung
c: 34 von 288 Patienten mit Rezidiv nach auto-SZT erhielten eine allo-SZT. Angaben zur Behandlung der übrigen Patienten erfolgen nicht.

allo: allogen; auto: autolog; B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; Bu: Busulfan; Cy: Cyclophosphamid; DLI: Donor-Lymphozyten-Infusion; Flu: Fludarabin; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; Gy: Gray; KM: Knochenmark; Mel: Melphalan; MMUD: nicht HLA-kompatibler Fremdspender; MTX: Methotrexat; MUD: HLA-kompatibler Fremdspender; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NMA: nicht myeloabaltive Konditionierung; PBST: periphere Blutstammzellen; P-MUD: HLA-partiell-kompatibler Fremdspender; RD: Familienspender; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation; TBI: Ganzkörperbestrahlung; UD: Fremdspender

Tabelle 22: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT)

Studie							
Allogene SZT							
Fenske 2016		**Rigacci 2012**				**Van Kampen 2011**	
Konditionierung (n (%)):		**Konditionierung (n (%)):**				**Konditionierung (n (%)):**	
		RIC / NMA:		MAC:		RIC:	MAC:
myeloablative Dosis TBI:	41 (8)	TBI:	19 (16[a])	TBI:	11 (22[a])	Flu + Mel:	15 (23)
ATG:	110 (22)	Flu:	26 (22[a])	Thiotepa:	17 (35[a])	Flu + Bu:	15 (23)
Alemtuzumab:	7 (1)	Thiotepa:	24 (21[a])	Bu:	6 (12[a])	Flu + Cy ± Thiotepa:	16 (25)
		Bu:	4 (3[a])			andere non-TBI:	3 (5)
		fehlende Werte:	43 (37)[a]	fehlende Werte:	15 (31)[a]	Cy + Thiotepa:	7 (10)
						Flu + low-dose TBI:	5 (9)
						andere TBI-basierte:	k. A.
						Cy + TBI ± Vp:	20 (54)
						Bu/Cy:	5 (13)
						BEAM:	2 (6)
						andere:	10 (27)
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**				**Transplantation (n (%)):**	
		RIC / NMA:		MAC:		RIC:	MAC:
KM: 47 (9); PBST: 456 (91)		KM: 17 (15); PBST: 96 (82); beides: 1 (1); UCB: 2 (2)		KM: 9 (18); PBST: 38 (78); beides: 1 (2); UCB: 1 (2)		KM: 10[a] (16[a]); PBST: 54[a] (84)	KM: 15[a] (40[a]); PBST: 22[a] (60)
RIC: 376 (75); MAC: 127 (25)		RIC / NMA: 116 (70)		MAC: 49 (30)		RIC: 64 (63[a])	MAC: 37 (37[a])
MSD: 253 (50); G-MUD: 118 (23); P-MUD: 132 (26)		MSD: 76 (65); MUD: 40 (35)		MSD: 32 (65); MUD: 17 (35)		MSD: 72 (71); MUD: 29 (29[a])	
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**				**Jahr der Transplantation (n (%)):**	
2000–2003:	111 (22)			RIC / NMA + MAC:		RIC:	MAC:
2004–2007:	154 (31)	1995–2001:		18 (11)		1997–2000: 6[a] (10[a])	18[a] (49[a])
2008–2012:	238 (47)	2002–2008:		147 (89)		2001–2006: 58[a] (90)	19[a] (51)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT) (Fortsetzung)

Studie						
Allogene SZT						
Fenske 2016		**Rigacci 2012**			**Van Kampen 2011**	
GvHD-Prophylaxe (n (%)):		**GvHD-Prophylaxe (n (%)):**			**GvHD-Prophylaxe (n (%)):**	
			RIC / NMA:	MAC:		
CNI + MMF ± andere:	180 (36)	Ciclosporin + MTX:	30 (26[a])	19 (39[a])	Ciclosporin + MMF:	5 (5[a])
CNI + MTX ± andere (außer MMF):	219 (43)	Ciclosporin + MTX + ATG:	5 (4[a])	k. A.	MTX:	42 (42[a])
CNI + andere (außer MTX, MMF):	64 (13)	Ciclosporin:	5 (4[a])	3 (6[a])	Ciclosporin:	39 (39[a])
andere:	7 (1)	Ciclosporin + MMF	4 (3[a])	k. A.	andere:	15 (15[a])
fehlende Werte:	33 (7)	Ciclosporin + MMF + anti-CD52:	3 (3[a])	k. A.		
		andere:	5 (4[a])	4 (8[a])	ATG oder ALG (n (%)): 27 (27[a])	
		fehlende Werte:	64 (55)[a]	23 (47)[a]	T-Zelldepletion mit Alemtuzumab (n (%)): 18 (18[a])	

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT) (Fortsetzung)

Studie						
Schicksalhafter Verlauf						
Calvo-Villas 2010			**Nagle 2013**		**Van den Neste 2017**	
Salvage-Therapie nach Progress / Rezidiv nach auto-SZT (n (%)):			**Salvage-Therapie nach Progress / Rezidiv nach auto-SZT (n (%)):**		**Salvage-Therapie nach Progress / Rezidiv nach auto-SZT (n (%)):**	
	„R−“-Gruppe:	„R+“-Gruppe:				
ESHAP:	18 (43)	15 (37,5)	mindestens 1 neuere Substanz:	23 (41[a])	ICE + ähnliche:	13 (17)
CHOP:	6 (14)	6 (15)	Radiotherapie:	8 (14[a])	DHAP + ähnliche:	18 (24)
MINE:	5 (12)	4 (10)	nur Chemotherapie, ohne neuere Substanzen	21 (37,5[a])	gemcitabinhaltig:	21 (28)
oxaliplatin-haltige Regime:	2 (5)	4 (10)	Lenalidomid:	18 (32[a])	CHOP + ähnliche:	10 (13)
ICE:	3 (7)	3 (7,5)	Rituximab:	29 (52[a])	gemischt:	13 (17)
DHAP:	2 (5)	1 (2,5)				
HyperCVAD:	1 (2)	2 (5)				
andere:	5 (12)	5 (12,5)				
2. SZT (nach Salvage-Therapie):			**2. SZT:**		**2. SZT:**	
	„R−“-Gruppe:	„R+“-Gruppe:				
SZT gesamt:	6 (14)	14 (35)			SZT gesamt:	16 (22)
auto-SZT:	5 (12)	4 (10)			auto-SZT:	3 (4)
allo-SZT:	1 (2)	10 (25[a])	allo-SZT:	6 (11[a])	allo-SZT:	13 (18)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT) (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung

ALG: Anti-Lymphozyten-Globulin; allo: allogen; auto: autolog; ATG: Anti-Thymozyten-Globulin; BEAM: Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; Bu: Busulfan; CHOP: Cyclophasphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CNI: Calcineurininhibitor; Cy: Cyclophosphamid; DHAP: Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; ESHAP: Etoposid, Cytarabin, Cisplatin, Methylprednisolon; Flu: Fludarabin; G-MUD: HLA-gut-kompatibler Fremdspender; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; HD: Hochdosis; hyperCVAD: hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason plus Methotrexat und Cytarabin; ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; k. A.: keine Angabe; KM: Knochenmark; MAC: myeloablative Konditionierung; Mel: Melphalan; MINE: Ifosfamid, Mesna, Mitoxantron, Etoposid; MMF: Mycophenolat-Mofetil; MOPP: Mustargen, Vincristin, Procarbazin, Prednison; MSD: HLA-kompatibler Geschwisterspender; MTX: Methotrexat; MUD: HLA-kompatibler Fremdspender; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; PD: progressive Erkrankung; PBST: periphere Blutstammzellen; P-MUD: HLA-partiell-kompatibler Fremdspender; „R+“-Gruppe: Patientinnen und Patienten, die eine rituximabbasierte Salvage-Therapie erhalten haben; „R−“-Gruppe: Patientinnen und Patienten, die eine Salvage-Therapie ohne Rituximab erhalten haben; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation; TBI: Ganzkörperbestrahlung; UCB: nicht verwandtes Nabelschnurblut; Vp: Etoposid

Tabelle 23: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT)

Allogene SZT				**Schicksalhafter Verlauf**	
Dietrich 2014		**Maris 2014**		**Dietrich 2014**	
Konditionierung (n (%)):		**Konditionierung (n (%)):**		**Salvage-Therapie nach Progress / Rezidiv nach auto-SZT (Daten für 231 Patienten verfügbar; n (%)):**	
myeloablativ (≥ 8 Gy TBI oder ≥ 8 mg/kg Bu oder ≥ 150 mg/m^2 Mel):	23 (29)	Flu + 2 Gy TBI:	14 (100)	chemotherapiebasiert:	190 (82)
RIC (alle anderen – nicht unter myeloablativ angeführten – Regime):	57 (71)			nur monoklonale Antikörper:	12 (5)
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**		neuere Substanzen[c] mit oder ohne monoklonale Antikörper:	12 (5)
KM: k. A.; PBST: k. A.		KM: k. A.; PBST: k. A.		nur Radiotherapie:	13 (4)
RIC: 57 (71); MAC: 23 (29)		NMA: 14 (100)		keine Behandlung:	4 (2)
RD: 23 (29), UD: 57 (71)		MRD: 4 (29)[b]; MUD: 8 (57)[b]; MMUD: 2 (14)[b]		**2. SZT (Daten für 360 Patienten verfügbar (n (%)):**	
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**		allo-SZT:	80 (22)
k. A.[a]		2000	4 (29)[b]	auto-SZT:	7 (2)
		2001	2 (14)[b]		
		2002	3 (21)[b]		
		2003	5 (36)[b]		
GvHD-Prophylaxe (n (%)):		**GvHD-Prophylaxe (n (%)):**		keine SZT:	273 (76)
T-Zelldepletion mit Alemtuzumab oder ATG	34 (42)	Ciclosporin + MMF:	14 (100)		

a: Alle in der Publikation berichteten Patientinnen und Patienten erleiden das Rezidiv nach auto-SZT zwischen 2000 und 2011. Die allo-SZT erfolgt somit für alle Patientinnen und Patienten frühestens im Jahr 2000.
b: eigene Berechnung
c: Lenalidomid, Bortezomib, Thalidomid, Temsirolimus

allo: allogen; auto: autolog; ATG: Anti-Thymozyten-Globulin; Bu: Busulfan; Flu: Fludarabin; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; Gy: Gray; k. A.: keine Angabe; KM: Knochenmark; KM: Knochenmark; MAC: myeloablative Konditionierung; Mel: Melphalan; MMF: Mycophenolat-Mofetil; MMUD: nicht HLA-kompatibler Fremdspender; MUD: HLA-kompatibler Fremdspender; MRD: HLA-kompatibler Familienspender; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; PBST: periphere Blutstammzellen; RD: Familienspender; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation; TBI: Ganzkörperbestrahlung; UD: Fremdspender

A3.3.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Auf eine tabellarische Einschätzung des Verzerrungspotenzials anhand verschiedener Kriterien wurde bei dieser Teil-Fragestellung verzichtet, da ausschließlich Daten aus nicht vergleichenden Studien herangezogen werden konnten. Aufgrund des Studiendesigns sind alle Studien bereits auf Studienebene als potenziell hochverzerrt anzusehen. Eine weitergehende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt.

A3.3.2 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.2.1 Gesamtüberleben

Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben wird im Folgenden sowohl für „B-NHL gesamt“ als auch getrennt nach histologischen Subentitäten berichtet, sofern Studien vorlagen, in denen Baseline-Charakteristika für diese histologische Subentität berichtet wurden. Hierbei ist zu beachten, dass in den Studien zur allo-SZT die Überlebensraten beziehungsweise die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der allo-SZT – also zum Zeitpunkt der Therapie und nicht zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose – berichtet wird, wohingegen in den Studien zum schicksalhaften Verlauf das Überleben mehrheitlich zum Zeitpunkt des Rezidivs berichtet wird. Für die Fragestellung lagen jeweils nur nicht vergleichende Studien vor. Durch einen Vergleich zum natürlichen Verlauf sollte eine Einschätzung zum Vorliegen eines dramatischen Effekts der Therapie erfolgen. Eine Metaanalyse war hier nicht sinnvoll möglich und die Ergebnisse der Studien wurden qualitativ zusammengefasst.

Insgesamt zeigt sich kein dramatischer Unterschied im Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit B-NHL beziehungsweise einzelner histologischer Subentitäten der B-NHL zugunsten oder zuungunsten der allo-SZT und somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der allo-SZT für diesen Endpunkt.

B-NHL gesamt

Ergebnisse zum Gesamtüberleben für verschiedene in 1 Studie zusammengefasste histologische Subtypen der B-NHL sind in Tabelle 24 für Patientinnen und Patienten nach allo-SZT beziehungsweise in Tabelle 25 für Patientinnen und Patienten ohne allo-SZT dargestellt. Sowohl die Überlebensraten als auch die mediane Überlebenszeit sind in beiden Patientenkollektiven vergleichbar, allerdings ist für 2 der 3 Studien (Freytes 2012 und Kuittinen 2005) kein 95 %-KI für das mediane Überleben angegeben, sodass keine Aussage zur Präzision der Schätzung erfolgen kann. Das in Smeland 2016 berichtete mediane Überleben wird mit einem 95 %-KI von 0 bis 247 Monaten nicht präzise geschätzt.

Tabelle 24: Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 1: B-NHL gesamt / post-auto-SZT mit allo-SZT)

Studie	**OS nach allo-SZT**		
	N	**Überlebensraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Mediane Überlebenszeit[a] (Monate) [95 %-KI]**
Freytes 2012	263	1 Jahr: 44 [38; 50] 3 Jahre: 32 [27; 38] 5 Jahre: 27 [21; 32]	8 [k. A.]
a: Kaplan-Meier-Schätzung allo: allogen; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; SZT: Stammzelltransplantation			

Tabelle 25: Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 1: B-NHL gesamt / post-auto-SZT und schicksalhafter Verlauf)

Studie	**OS ab Rezidiv nach auto-SZT**		
	N	**Überlebensraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Mediane Überlebenszeit[a] (Monate) [95 %-KI]**
Kuittinen 2005	115	4 Jahre: 21 [k. A.]	8 [k. A.]
Smeland 2016	288	5 Jahre: 30 [16; 27]	12 [0; 247][b]
a: Kaplan-Meier-Schätzung b: Umgerechnet aus Angabe in Jahren auto: autolog; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; SZT: Stammzelltransplantation			

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Die Ergebnisse der relevanten Studien zum Endpunkt Gesamtüberleben nach allo-SZT für das DLBCL sind in Tabelle 26 abgebildet. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus Studien, die für den schicksalhaften Verlauf herangezogen wurden, sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 26: Ergebnisse – Gesamtüberleben (OS) (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT mit allo-SZT)

Studie	**OS nach allo-SZT**		
	N	**Überlebensraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Mediane Überlebenszeit[a] (Monate) [95 %-KI]**
Fenske 2016	503	1 Jahr: 54 [49; 58] 3 Jahre: 37 [32; 41] 5 Jahre: 34 [30; 39]	16[b] [k. A.]
Rigacci 2012	165	1 Jahr: 55 [k. A.] 3 Jahre: 42 [k. A.] 5 Jahre: 39 [31; 48]	14[b] [k. A.]
Van Kampen 2011	101	1 Jahr: 64,7 [55; 74] 3 Jahre: 52,2 [42; 63]	32[b] [k. A.]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: Angabe geschätzt aus Überlebenszeitkurven
allo: allogen; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 27: Ergebnisse – Gesamtüberleben (OS) (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT und schicksalhafter Verlauf)

Studie	**OS ab Rezidiv nach auto-SZT**		
	N	**Überlebensraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Mediane Überlebenszeit[a] (Monate) [95 %-KI]**
Calvo-Villas 2010	82	3 Jahre: 39 [34; 44]	k. A.
Nagle 2013	56	3 Jahre: 19[a] [k. A.]	9,9 [5,3; 13,1]
Van Den Neste 2017	75	1 Jahr: 39,1 [k. A.]	10,0 [6,6; 12,6]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; SZT: Stammzelltransplantation

Mantelzelllymphom

Eine Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben für Patientinnen und Patienten mit MCL erfolgt in Tabelle 28 (nach allo-SZT) und Tabelle 29 (schicksalhafter Verlauf).

Tabelle 28: Ergebnisse – Gesamtüberleben (OS) (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT mit allo-SZT)

Studie	**OS nach allo-SZT**		
	N	**Überlebensraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Mediane Überlebenszeit[a] (Monate) [95 %-KI]**
Dietrich 2014	80	2 Jahre: 46 [33; 59] 5 Jahre: 34 [19; 49]	17[b] [k. A.]
Maris 2004	14	k. A.	n. b. [2,3; n. b.][c]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: Angabe geschätzt aus Überlebenszeitkurven
c: eigene Berechnung
allo: allogen; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCL: Mantelzelllymphom; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 29: Ergebnisse – Gesamtüberleben (OS) (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT und schicksalhafter Verlauf)

Studie	**OS ab Rezidiv nach auto-SZT**		
	N	**Überlebensraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Mediane Überlebenszeit[a] (Monate) [95 %-KI]**
Dietrich 2014	280	2 Jahre: 37 [32; 44] 5 Jahre: 16 [9; 23]	15[b] [k. A.]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: Angabe geschätzt aus Überlebenszeitkurven
auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCL: Mantelzelllymphom; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; SZT: Stammzelltransplantation

A3.3.2.2 Akute und chronische GvHD

Die Ergebnisse zur akuten sowie zur chronischen GvHD sind in den folgenden Tabellen für Patientinnen und Patienten mit einer allo-SZT für ein B-NHL (Tabelle 30), DLBCL (Tabelle 31) oder ein MCL (Tabelle 32) dargestellt. Ergebnisse zur akuten oder chronischen GvHD wurden mit Ausnahme der Studie Dietrich 2014 zum MCL in allen Studien berichtet, wobei die Definition der Zielgröße zwischen den Studien differiert.

Insgesamt wurde das Auftreten einer akuten beziehungsweise chronischen GvHD als Anhaltspunkt für einen Schaden gewertet.

Tabelle 30: Ergebnisse – akute und chronische GvHD (Fragestellung 1: B-NHL gesamt / post-auto-SZT mit allo-SZT)

Studie	Definition der Zielgröße	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
Freytes 2012	aGvHD nach 100 Tagen Grad II-IV	263	k. A. (39)
	cGvHD nach 1 Jahr	263	k. A. (37)
	cGvHD nach 2 Jahren	263	k. A. (40)
	cGvHD nach 3 Jahren	263	k. A. (40)

a: eigene Berechnung
aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

Tabelle 31: Ergebnisse – akute und chronische GvHD (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT mit allo-SZT)

Studie	Definition der Zielgröße	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
Fenske 2016	aGvHD nach 100 Tagen, Grad II-IV	151	54[a] (36)
	aGvHD nach 100 Tagen, Grad III-IV	151	23[a] (15)
	cGvHD nach 6 Monaten	454	118[a] (26)
	cGvHD nach 1 Jahr	454	182[a] (40)
	cGvHD nach 3 Jahren	454	213[a] (47)
Rigacci 2012	aGvHD	165	57 (35[a])
	cGvHD	165	38 (23[a])
Van Kampen 2011	aGvHD	101	52[a] (51)
	aGvHD, Grad II-IV	101	33[a] (33)
	cGvHD, gesamt	70	29[a] (42)
	cGvHD, extensiv	70	12[a] (17)

a: eigene Berechnung
aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 32: Ergebnisse – akute und chronische GvHD (Fragestellung 1: MCL / post-auto-SZT mit allo-SZT)

Studie	Definition der Zielgröße	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
Maris 2004	aGvHD I-II	14	8 (57) [a]
	aGvHD, Grad III-IV	14	5 (36) [a]
	cGvHD, extensiv	14	7 (50) [a]

a: eigene Berechnung
aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; MCL: Mantelzelllymphom; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

A3.3.2.3 Metaanalysen

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

A3.3.2.4 Sensitivitätsanalysen

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

A3.3.2.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Soweit möglich, wurden Ergebnisse aus Studien, in denen Patientencharakteristika und Ergebnisse nach histologischem Subtyp getrennt dargestellt wurden, in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Weitere Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren wurden nicht untersucht, da keine ausreichenden Daten vorlagen.

A3.4 Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv

A3.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In der folgenden Tabelle 33 sind die eingeschlossenen Studien charakterisiert, die für die Nutzenbewertung einer allo-SZT im Vergleich zu einer auto-SZT bei aggressiven B-NHL vorliegen. Anschließend erfolgt in Tabelle 34 eine Übersicht der in den Studien angewandten Ein- und Ausschlusskriterien, welche jedoch nicht für alle Studien berichtet werden. Die Studienpopulationen werden in der folgenden Tabelle 35 charakterisiert. Für alle histologischen Subtypen gilt, dass Patientinnen und Patienten, die eine allo-SZT erhielten, im Median jünger waren als Patientinnen und Patienten, die eine auto-SZT erhalten hatten. Angaben zum IPI zum Zeitpunkt der Transplantation werden nur in 1 Studie zum DLBCL (jedoch mit über 50 % fehlenden Werten) sowie in 2 Studien zum MCL berichtet. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit sekundärer ZNS-Beteiligung wird in keiner Studie berichtet. Eine zusammenfassende Darstellung zur Charakterisierung der Prüf- und Kontrollintervention erfolgt in Tabelle 36. Einzelheiten zu einer supportiven Therapie werden in den Studien mehrheitlich nicht berichtet und im Folgenden nicht dargestellt.

Tabelle 33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv)

Studie	**Studiendesign**	**Patientenzahl N**	**Zentren / Ort / Zeitraum der Durchführung**	**Mediane Beobachtungsdauer** Monate [Min; Max]	**Relevante Endpunkte[a]**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom					
Aksen-tijevich 2006	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	allo-SZT: 45 auto-SZT: 138	1 Zentrum; USA; 1985–2001	allo-SZT: 51 [14; 169][b, c] auto-SZT: 62 [13; 199][b, c]	**primär:** OS, EFS, RFS, Mortalität **sekundär:** TRM, aGvHD, cGvHD
Ghobadi 2015	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	allo-SZT: 42 auto-SZT: 79	1 Zentrum; USA; 1997–2010	k. A.	**primär:** k. A. **sekundär:** OS, PFS, NRM, CIR
Lazarus 2010	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	allo-SZT: 79 auto-SZT: 837	156 Zentren (CIBMTR-Register); 17 verschiedene Länder; 1995–2003	allo-SZT: 81 [14; 120][b] auto-SZT: 60 [1; 130][b]	**primär:** k. A. **sekundär:** OS, PFS, TRM, Progression, aGvHD, cGvHD, COD
Robinson 2016[d]	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	MAC-allo-SZT: 132 RIC-allo-SZT: 98 auto-SZT: 3980	k. A. (EBMT-Register); europaweit; 2002–2009[e]	MAC-allo-SZT: 36 [9; 59][b] RIC-allo-SZT: 34 [24; 68][b] auto-SZT: 18 [4; 48][b]	**primär:** k. A. **sekundär:** OS, PFS, NRM, Rezidivinzidenz
Follikuläres Lymphom III°					
Klyuch-nikov 2016	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	allo-SZT: 61 auto-SZT: 136	k. A. (CIBMTR-Register); weltweit; 2000–2012	allo-SZT: 57 [5; 132][b] auto-SZT: 59 [3; 145][b]	**primär:** NRM, Progression/Rezidiv, PFS, OS **sekundär:** COD, aGvHD, cGVHD, Sekundärmalignome

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	**Studiendesign**	**Patientenzahl N**	**Zentren / Ort / Zeitraum der Durchführung**	**Mediane Beobachtungsdauer** Monate [Min; Max]	**Relevante Endpunkte[a]**
Transformiertes Lymphom					
Ban-Hoefen 2013	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	allo-SZT: 18 auto-SZT: 50	k. A. (NCCN NHL-Datenbank); 2000–2011	gesamt: 41[f] [k. A.]	**primär:** OS **sekundär:** TRM, COD
Villa 2013	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	allo-SZT: 22 auto-SZT: 97	14 Zentren; Kanada; 2001–2010	gesamt: 90[f] [k. A.]	**primär:** OS **sekundär:** PFS, TRM, aGvHD, cGvHD
Villa 2014	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	allo-SZT: 12 auto-SZT: 22	k. A.; Kanada u. Australien; 1996–2013	gesamt: 44 [5–128][f]	**primär:** OS **sekundär:** PFS, NRM, TRM, aGvHD, cGvHD
Wirk 2014	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	allo-SZT: 33 auto-SZT: 108	k. A. (CIBMTR-Register); weltweit; 1990–2009	allo-SZT: 64 [3–97][b] auto-SZT: 85 [3–233][b]	**primär:** OS **sekundär:** PFS, Rezidiv / Progression, NRM, aGvHD, cGvHD

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	**Studiendesign**	**Patientenzahl N**	**Zentren / Ort / Zeitraum der Durchführung**	**Mediane Beobachtungsdauer** Monate [Min; Max]	**Relevante Endpunkte[a]**
Mantelzelllymphom					
Fenske 2014	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	Frühe allo-SZT: 50 Frühe auto-SZT: 249 Späte allo-SZT: 88 Späte auto-SZT: 132	k. A. (CIBMTR-Register); weltweit; 1996–2007	Frühe allo-SZT: 48 [3; 132][b] Frühe auto-SZT: 41 [3; 158][b] Späte allo-SZT: 37 [3; 102][b] Späte auto-SZT: 47 [3; 60][b]	**primär:** OS, Rezidiv / Progression, PFS, NRM **sekundär:** COD
Ganti 2005	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	allo-SZT: 17 auto-SZT: 80	1 Zentrum; USA; 1988–2003	gesamt: 33 [3; 121][b]	**primär:** OS, EFS, Rezidiv
Magnus-son 2014	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	allo-SZT: 28 auto-SZT: 38	1 Zentrum; USA; 1999–2010	allo-SZT: 80 [12; 124][f] auto-SZT: 42 [13; 122][f]	**primär:** k. A. **sekundär:** OS, TRM, NRM, DFS, Rezidiv, aGvHD, cGvHD
Tam 2009	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	allo-SZT: 35 späte auto-SZT[g]: 36	1 Zentrum; USA; 1990–2007	allo-SZT: 56 [19; 110] späte auto-SZT: 29 bzw. 37[h] [k. A.]	**primär:** k. A. **sekundär:** OS, TRM, UEs, PFS, aGvHD, cGvHD, Rezidiv

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: mediane Beobachtungsdauer der Überlebenden
c: eigene Berechnung aus Angabe in Tagen
d: Das Patientenkollektiv mit auto-SZT, dessen DLBCL zwischen 1992 und 2001 diagnostiziert wurde, wird in diesem Bericht nicht dargestellt.
e: Zeitraum der Diagnose
f: eigene Berechnung aus Angabe in Jahren
g: Die auto-SZT erfolgt bei rezidiviertem oder refraktärem Lymphom. Die Gruppe zur auto-SZT in 1. Remission wird in diesem Bericht nicht dargestellt.
h: Die mediane Beobachtungsdauer der Überlebenden beträgt für Patienten mit Rituximabgabe bei SZT 29 Monate und für Patienten ohne Rituximab 37 Monate.

aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; allo: allogen; auto: autolog; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CIR: kumulative Inzidenz von Rezidiv / Progress; COD: Todesursache; DFS: krankheitsfreies Überleben; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; EFS: ereignisfreies Überleben; k. A.: keine Angaben; MAC: myeloablative Konditionierung; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RFS: rezidivfreies Überleben; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation; TRM: therapie-/transplantationsbezogene Mortalität; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 34: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom		
Aksentijevich 2006	▪ pathologisch bestätigtes DLBCL	▪ Transformation von einem niedrigmalignen oder indolenten Subtyp
Ghobadi 2015	▪ DLBCL mit Rezidiv innerhalb eines Jahres nach Diagnose oder PIF	▪ k. A.
Lazarus 2010	▪ DLBCL ▪ Alter 18 bis 60 Jahre ▪ auto-SZT oder allo-SZT mit MSD	▪ SZT mit RIC ▪ T-Zelldepletion ▪ allo-SZT nach auto-SZT
Robinson 2016[b]	▪ DLBCL[a] – diagnostiziert zwischen 2002 und 2009 ▪ Alter bei Transplantation 18 bis 65 Jahre ▪ 1. SZT ▪ rezidivierte oder refraktäre Erkrankung ▪ auto-SZT oder allo-SZT ▪ Verfügbarkeit von Baselinedaten (Alter, Geschlecht, Diagnose, Zeitpunkt der Diagnose, Zeitpunkt der SZT, Erkrankungsstatus bei SZT, Performance Status bei SZT, Stammzellquelle)	▪ Nabelschnurblut-Transplantationen ▪ geplante Tandem-Transplantationen
Follikuläres Lymphom III°		
Klyuchnikov 2016	▪ histologisch bestätigtes FL III° ▪ rezidivierte oder refraktäre Erkrankung ▪ 1. auto- oder allo-SZT mit NMA oder RIC ▪ für allo-SZT: nur Patienten mit MRD oder 7/8 MUD	▪ Patientinnen und Patienten < 18 Jahre ▪ Patientinnen und Patienten ohne Rituximab beinhaltende Therapie vor SZT ▪ allo-SZT nach auto-SZT ▪ Nabelschnurblut-Transplantationen ▪ haplokompatible oder MMRD ▪ T-Zelldepletion ▪ CD34-Selektion ▪ Transformation von FL zu DLBCL
Transformiertes Lymphom		
Ban-Hoefen 2013	▪ pathologisch bestätigtes indolentes NHL ▪ Transformation zu DLBCL durch Biopsie bestätigt ▪ mindestens 6 Monate zwischen Initialdiagnose und Transformation	▪ diskordantes oder Composite-Lymphom ▪ FL IIIB
Villa 2013	▪ FL I bis IIIA mit Transformation zu einem aggressiven B-NHL ▪ indolente und aggressive Form durch Biopsie bestätigt ▪ Alter 18 bis 65 Jahre	▪ FL IIIB ▪ Hodgkin-Lymphom ▪ T-Zell-Lymphom ▪ gleichzeitige Diagnose von indolentem und aggressivem B-NHL ▪ allo-SZT nach auto-SZT für transformiertes Lymphom[c]

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Transformiertes Lymphom (Fortsetzung)		
Villa 2014	▪ indolente, nicht follikuläre Lymphome mit Transformation zu einem aggressiven B-NHL ▪ indolente und aggressive Form durch Biopsie bestätigt	▪ Hodgkin-Lymphom ▪ T-Zell-Lymphom ▪ gleichzeitige Diagnose von indolentem und aggressivem B-NHL ▪ initiale Diagnose eines aggressiven B-NHL mit anschließender indolenter Histologie
Wirk 2014	▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ FL mit Transformation zu DLBCL ▪ aggressive Form durch Biopsie bestätigt	▪ diskordantes oder Composite-Lymphom ▪ Transformation aus anderen indolenten Lymphomen wie MZL oder CLL ▪ Transformation zu anderen aggressiven Lymphomen wie BL, LBL oder Hodgkin-Lymphom ▪ SZT zur Behandlung des FL
Mantelzelllymphom		
Fenske 2014	▪ k. A.	▪ MAC ▪ In-vitro-T-Zelldepletion ▪ syngene Transplantationen ▪ Nabelschnurblut-Transplantationen ▪ MMRD ▪ chemotherapieresistente Erkrankung
Ganti 2005	▪ k. A.	▪ k. A.
Magnusson 2014	▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ MCL	▪ k. A.
Tam 2009	▪ histologisch bestätigtes MCL	▪ k. A.

a: DLBCL inkludiert centroblastisches, immunoblastisches, mediastinales B-Zell-, intravasal großzelliges und primäres Ergusslymphom.
b: Das Patientenkollektiv mit auto-SZT, dessen DLBCL zwischen 1992 und 2001 diagnostiziert wurde, wird in diesem Bericht nicht dargestellt.
c: Patientinnen und Patienten, die eine auto-SZT für das FL erhalten haben, wurden nicht ausgeschlossen.
allo: allogen; auto: autolog; BL: Burkitt-Lymphom; CLL: chronische lymphatische Leukämie; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: follikuläres Lymphom; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; k. A.: keine Angabe; LBL: lymphoblastisches Lymphom; MAC: myeloablative Konditionierung; MCL: Mantelzelllymphom; MMRD: nicht HLA-kompatibler Familienspender; MRD: HLA-kompatibler Familienspender; MSD: HLA-kompatibler Geschwisterspender; MUD: HLA-kompatibler Fremdspender; MZL: Marginalzonen-Lymphom; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PIF: Primäres Induktionsversagen; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**IPI zum Zeitpunkt der Transplantation**	**ECOG-Status vor SZT**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der Transplantation**	**Erkrankungsstatus bei Transplantation**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und Rezidivdiagnose / Transplantation [Monate]**
		Median [Min; Max]	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom										
Aksentijevich 2006										
allo-SZT	45	36 [18; 59]	42[a] / 58[a]	DLBCL: 45 (100)	k. A	k. A.	k. A.	sensitiv: 29[a] resistent: 71	2 [1; 4]	k. A. / 12 [3; 78][b]
auto-SZT	138	45 [18; 67]	34[a] / 66[a]	DLBCL: 138 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	sensitiv: 51[a] resistent: 49	2 [1; 6]	k. A. / 12 [1; 128][b]
Ghobadi 2015										
allo-SZT	42	42 [21; 60]	52[a]/48	DLBCL: 42 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	PIF-s: 41 PIF-r: 31 PIF-u: 0 Rez.-s: 26 Rez.-r: 2	2[a, c]	240 [134; 356][e, f] / 351 [115; 793][e]
auto-SZT	79	57 [22; 76]	37[a]/63	DLBCL: 79 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	PIF-s: 43 PIF-r: 9 PIF-u: 1 Rez.-s: 41 Rez.-r: 6	2[a, d]	271 [114; 353][e, f] / 371 [183; 2138][e]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]** Median [Min; Max]	**Geschlecht [w / m]** %	**Histologischer Subtyp** n (%)	**IPI zum Zeitpunkt der Transplantation** n (%)	**ECOG-Status vor SZT** n (%)	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der Transplantation** n (%)	**Erkrankungsstatus bei Transplantation** Response %	**Anzahl an Vorbehandlungen** Median [Min; Max]	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und Rezidivdiagnose / Transplantation [Monate]** Median [Min; Max]
Lazarus 2010										
allo-SZT	79	46 [21; 59]	38[a] / 62	DLBCL: 79 (100)	altersadjustiert: niedrig: 0 (0) niedrig-intermediär: 12 (15[a]) hoch-intermediär: 20 (25[a]) hoch: 6 (8[a]) fehlende Werte: 41 (52[a])	≥ 1[g]: 34 (43)[a] fehlende Werte: 2 (3)[a]	32 (40[a]) fehlende Werte: 2 (3)[a] / k. A.	PIF-s: 24[a] PIF-r: 25[a] CR1: 6[a] CR2+: 8 Rez.-s: 18 Rez.-r: 15[a] fehlende Werte: 4[a]	3 [1; 5][a, h]	k. A. / 11 [2; 156]
auto-SZT	837	48 [18; 60]	42[a] / 58	DLBCL: 837 (100)	altersadjustiert: niedrig: 50 (6[a]) niedrig-intermediär: 137 (16[a]) hoch-intermediär: 180 (22[a]) hoch: 24 (3[a]) fehlende Werte: 446 (53[a])	≥ 1[g]: 298 (36) fehlende Werte: 20 (2)[a]	139 (17) fehlende Werte: 37 (4)[a] / k. A.	PIF-s: 21 PIF-r: 8 CR1: 18 CR2+: 16[a] Rez.-s: 28[a] Rez.-r: 7 fehlende Werte: 1[a]	2 [1; 5][a, i]	k. A. / 13 [2; 287]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**IPI zum Zeitpunkt der Transplantation**	**ECOG-Status vor SZT**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der Transplantation**	**Erkrankungsstatus bei Transplantation**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und Rezidivdiagnose / Transplantation [Monate]**
		Median [Min; Max]	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**
Robinson 2016[j]										
MAC-allo-SZT	132	42 [31; 50][k, l]	45[a] / 55	DLBCL[m]: 132 (100)	k. A.	0–1[n]: 104 (84)	k. A.	CR > 1: 27 PR > 1: 17 Rez.-s: 10 Rez.-r: 10 Ref./Progr.: 36	> 2[a, o]	k. A. / 14 [10; 23[p]]
RIC-allo-SZT	98	52 [43; 57][k, l]	36[a] / 64	DLBCL[m]: 98 (100)	k. A.	0–1[n]: 76 (81)	k. A.	CR > 1: 35 PR > 1: 20 Rez.-s: 13 Rez.-r: 5 Ref./Progr.: 27	> 2[a, q]	k. A. / 17 [12; 28[p]]
auto-SZT	3980	52 [42; 59][k, l]	41[a] / 59	DLBCL[m]: 3980 (100)	k. A.	0–1[n]: 3408 (92)	k. A.	CR > 1: 43 PR > 1: 19 Rez.-s: 19 Rez.-r: 3 Ref./Progr.: 17	2[a, r]	k. A. / 19 [12; 32[p]]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre]	Geschlecht [w / m]	Histologischer Subtyp	IPI zum Zeitpunkt der Transplantation	ECOG-Status vor SZT	Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der Transplantation	Erkrankungsstatus bei Transplantation	Anzahl an Vorbehandlungen	Zeitspanne zw. Erstdiagnose und Rezidivdiagnose / Transplantation [Monate]
		Median [Min; Max]	%	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Response %	Median [Min; Max]	Median [Min; Max]
Follikuläres Lymphom III°										
Klyuchnikov 2016										
allo-SZT	61	53 [36; 64]	33[a] / 67	FL III°: 61 (100)	k. A.	≥ 1[g]: 18 (30)[s]	k. A. / 6 (10)[t]	CR: 36 PD: 44	3 [1; 5]	k. A. / 32 [5; 159]
auto-SZT	136	57 [27; 76]	42[a] / 58	FL III°: 136 (100)	k. A.	≥ 1[g]: 39 (29)[u]	k. A. / 3 (2)[v]	CR: 32 PD: 59	3 [1; 5]	k. A. / 24 [6; 224]
Transformiertes Lymphom										
Ban-Hoefen 2013[w]										
allo-SZT	18	52 [37; 57][x]	40[a] / 60[y]	pre-T: k. A.[z] post-T: DLBCL: 18 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	Response: 67 resistent: 28 unbekannt: 6	2 [0; 8]	-[aa] [6; 84][bb] / 188 [75; 565][cc]
auto-SZT	50	60 [44; 78][x]	40[a] / 60[y]	pre-T: k. A.[dd] post-T: DLBCL: 50 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	Response: 78 resistent: 4 unbekannt: 18	1 [0; 4]	-[ee] [6; 184][bb] / 174 [63; 1900][cc]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**IPI zum Zeitpunkt der Transplantation**	**ECOG-Status vor SZT**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der Transplantation**	**Erkrankungsstatus bei Transplantation**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und Rezidivdiagnose / Transplantation [Monate]**
		Median [Min; Max]	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**
Villa 2013[ff]										
allo-SZT	22	48 [32; 57][l]	36[a] /64	pre-T: FL 22 (100) post-T: DLBCL: 22 (100)[gg]	k. A.	k. A.	k. A.	CR u. PR: 77 StD u. PD: 13	1 [1; 4][hh]	48 [8; 204][bb, ii] / 8 [1; 27][jj]
auto-SZT	97	56 [32; 66][l]	36[a] /64	pre-T: FL 22 (100) post-T: DLBCL: 96 (99); BL/BLL: 1 (1)	k. A.	k. A.	k. A.	CR u. PR: 85 StD u. PD: 15	1 [1; 3][hh]	48 [1; 288][bb, ii]/ 6 [1; 72][jj]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**IPI zum Zeitpunkt der Transplantation**	**ECOG-Status vor SZT**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der Transplantation**	**Erkrankungsstatus bei Transplantation**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und Rezidivdiagnose / Transplantation [Monate]**
	N	**Median [Min; Max]**	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**
Villa 2014										
allo-SZT	12	55 [26; 67][l]	66[a] /33	pre-T: MZL: 3 (25) CLL: 6 (50) LPL: 2 (17) SLL: 1 (8) post-T: DLBCL: 11 (92) BLL: 1 (8)	k. A.	k. A.	k. A.	CR: 8 PR: 77 StD: 8 PD: 8	1 [1; 3][a, hh]	2,1 [0,6; 7,7][bb] / 6 [2; 19][jj]
auto-SZT	22	58 [43; 66][l]	54[a] /46	pre-T: MZL: 12 (55) CLL: 5 (23) LPL: 0 (0) SLL: 5 (23) post-T: DLBCL: 22 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	CR: 50 PR: 50 StD: 0 PD: 0	1 [1; 3][a, hh]	2,9 [0,4; 18,3][bb] / 6 [2; 86][jj]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**IPI zum Zeitpunkt der Transplantation**	**ECOG-Status vor SZT**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der Transplantation**	**Erkrankungsstatus bei Transplantation**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und Rezidivdiagnose / Transplantation [Monate]**
		Median [Min; Max]	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**
Wirk 2014										
allo-SZT	33	49 [31; 66]	39 / 61	pre-T: FL 33 (100) post-T: DLBCL: 33 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	CR1: 6 CR2: 21 PIF-s: 21 PIF-r: 10 Rez-s: 21 Rez.-r: 15 Rez.-u: 3kk	4 [k. A.]	48 [1; 173][bb] / 8 [1; 31][jj]
auto-SZT	108	56 [19; 74]	40 / 60	pre-T: FL 108 (100) post-T: DLBCL: 108 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	CR1: 8 CR2: 21 PIF-s: 12 PIF-r: 3 Rez-s: 36 Rez.-r: 5 Rez.-u: 5ll	3 [k. A.]	47 [1; 281][bb] / 6 [2; 76][jj]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**IPI zum Zeitpunkt der Transplantation**	**ECOG-Status vor SZT**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der Transplantation**	**Erkrankungsstatus bei Transplantation**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und Rezidivdiagnose / Transplantation [Monate]**
		Median [Min; Max]	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**
Mantelzelllymphom										
Fenske 2014										
Frühe allo-SZT	50	54 [23; 71][l]	22[a] / 78	MCL[mm]: 50 (100)	k. A.	≥ 1[g]: 10 (20)	36 (72) / k. A.	PIF-s: 30 CR1: 70	1 [1; 2][a, nn]	k. A. / 9 [4; 38]
Frühe auto-SZT	249	59 [34; 75][l]	23[a] / 77	MCL[mm]: 249 (100)	k. A.	≥ 1[g]: 69 (28)	141 (57) / k. A.	PIF-s: 29 CR1: 71	1 [1; 2][a, oo]	k. A. / 7 [3; 71]
Späte allo-SZT	88	58 [26; 75][l]	20[a] / 80	MCL[mm]: 88 (100)	k. A.	≥ 1[g]: 20 (23)	54 (61) / k. A.	PIF-s: 22 CR1: 6 Rez-s: 39 ≥ CR2: 34	3 [1; 5][a, pp]	k. A. / 30 [4; 160]
Späte auto-SZT	132	61 [33; 78][l]	23[a] / 77	MCL[mm]: 132 (100)	k. A.	≥ 1[g]: 38 (29)	55 (42) / k. A.	PIF-s: 17 CR1: 22 Rez-s: 32 ≥ CR2: 29	3 [1; 5][a, qq]	k. A. / 19 [4; 144]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**IPI zum Zeitpunkt der Transplantation**	**ECOG-Status vor SZT**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der Transplantation**	**Erkrankungsstatus bei Transplantation**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und Rezidivdiagnose / Transplantation [Monate]**
		Median [Min; Max]	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**
Ganti 2005										
allo-SZT	17	47 [36; 57]	12 / 88	MCL[mm]: 17 (100)	k. A.	k. A.	8 (47)[rr]	PIF-r: 0 PIF-s: 65 PIF-u: 0 CR1: 18 1. Rez-r: 0 1. Rez-s: 6 1. Rez-u: 0 CR2: 0 2. Rez-s: 6 2. Rez-u: 0 CR3: 6	n (%): 1 oder 2: 11 (65)	k. A. / 9,8 [4,2; 131,7]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**IPI zum Zeitpunkt der Transplantation**	**ECOG-Status vor SZT**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der Transplantation**	**Erkrankungsstatus bei Transplantation**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und Rezidivdiagnose / Transplantation [Monate]**
		Median [Min; Max]	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**
Ganti 2005 (Fortsetzung)										
auto-SZT	80	56 [34; 69]	25 / 75	MCL[mm]: 80 (100)	k. A.	k. A.	34 (43)[rr] fehlende Werte: 1 (1)	PIF-r: 4 PIF-s: 39 PIF-u: 1 CR1: 34 1. Rez-r: 4 1. Rez-s: 10 1. Rez-u: 1 CR2: 4 2. Rez-s: 1 2. Rez-u: 1 CR3: 1	n (%): 1 oder 2: 65 (81)	k. A. / 10,5 [3,1; 81,5]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**IPI zum Zeitpunkt der Transplantation**	**ECOG-Status vor SZT**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der Transplantation**	**Erkrankungsstatus bei Transplantation**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und Rezidivdiagnose / Transplantation [Monate]**
		Median [Min; Max]	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**
Magnusson 2014										
allo-SZT	28	51,5 [39; 66]	18[a] / 82	MCL: 28 (100) davon blastoid: 2 (7)	niedrig: 8 (28)[ss] intermediär: 10 (45)[ss] hoch: 6 (23)[ss] fehlende Werte: 4 (14)[ss]	k. A.	21 (75) / 5 (18), fehlende Werte 2 (7)	CR1: 7 PR1: 14 ≥ CR2: 11 ≥ PR2: 21 PIF-s: 25 Ref: 23	n (%): 1: 11 (39) 2: 7 (25) ≥ 3: 10 (36)	k. A. / 17,7 [4,8; 121,1]
auto-SZT	38	63 [34; 73]	21[a] / 79	MCL: 38 (100) davon blastoid: 5 (15)	niedrig: 12 (32)[ss] intermediär: 10 (45)[ss] hoch: 6 (23)[ss] fehlende Werte: 4 (14)[ss]	k. A.	32 (84) / 2 (5), fehlende Werte 2 (5)	CR1: 61 PR1: 16 ≥ CR2: 5 ≥ PR2: 5 PIF-s: 13 Ref: 0	n (%): 1: 27 (71) 2: 6 (16) ≥ 3: 5 (13)	k. A. / 7,6 [3,7; 75,1]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**IPI zum Zeitpunkt der Transplantation**	**ECOG-Status vor SZT**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der Transplantation**	**Erkrankungsstatus bei Transplantation**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und Rezidivdiagnose / Transplantation [Monate]**
		Median [Min; Max]	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**
Tam 2009										
allo-SZT	35	58 [43; 68]	23 / 77	MCL: 35 (100) davon blastoid: 1 (3)	niedrig: 9 (56)[ss] intermediär: 1 (6)[ss] hoch: 6 (38)[ss]	≥ 1: 14 (40)	k. A.	CR/CRu: 46 PR: 37 Ref: 17	3 [1; 10]	k. A. /44 [11; 119]
späte auto-SZT	36	59 [42; 76]	19 / 81	MCL: 36 (100) davon blastoid: 2 (6)	niedrig: 7 (47)[ss] intermediär: 2 (13)[ss] hoch: 6 (40)[ss]	≥ 1: 15 (48) fehlende Werte: 5 (13,9)[a]	k. A.	CR/CRu: 69 PR: 17 Ref: 14	2 [2; 4]	k. A. / 27 [5; 84]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung
b: aus Tagen berechnet
c: Anzahl an Vorbehandlungen (%): 1: 0; 2: 60; ≥ 3: 40; Rituximab im Vorfeld der Transplantation (%): 70
d: Anzahl an Vorbehandlungen (%): 1: 3; 2: 77; ≥ 3: 20; Rituximab im Vorfeld der Transplantation (%): 84
e: Median [Min; Max] [Tage]
f: Angabe nur für Patienten mit Rezidiv
g: umgerechnet aus dem Karnofsky-Index
h: Anzahl an Vorbehandlungen (%): 1: 9; 2: 40; 3: 28; 4: 19; 5: 4
i: Anzahl an Vorbehandlungen (%): 1: 16; 2: 43; 3: 28; 4: 10; 5: 3; fehlende Werte (n (%, eigene Berechnung): 6 (1)
j: Das Patientenkollektiv mit auto-SZT, dessen DLBCL zwischen 1992 und 2001 diagnostiziert wurde, wird in diesem Bericht nicht dargestellt.
k: Median (Interquartilabstand)
l: Alter bei Stammzelltransplantation
m: DLBCL inkludiert centroblastisches, immunoblastisches, mediastinales B-Zell-, intravasal großzelliges und primäres Ergusslymphom.
n: Berichtet wurde ein „guter Leistungsstatus“, der definiert wurde als ein Karnofsky-Status > 80 % oder ein ECOG-Status von 0 bis 1.
o: Anzahl an Vorbehandlungen (%): 1: 4; 2: 36; > 2: 60
p: Interquartilsabstand
q: Anzahl an Vorbehandlungen (%): 1: 0; 2: 23; > 2: 77
r: Anzahl an Vorbehandlungen (%): 1: 5; 2: 67; > 2: 28
s: fehlende Werte: n (%): 1 (2)
t: fehlende Werte: n (%): 52 (85)
u: fehlende Werte: n (%): 11 (8)
v: fehlende Werte: n (%): 115 (85)
w: Das Patientenkollektiv, welches keine Stammzelltransplantation erhalten hat, wird in diesem Bericht nicht dargestellt.
x: Alter bei Transformation, Median [Min; Max]
y: Angabe bezieht sich auf das Gesamtpatientenkollektiv einschließlich der Patienten, die keine Stammzelltransplantation erhalten haben.
z: Histologische Subtypen vor Transformation umfassen für das Gesamtkollektiv follikuläre, Marginalzonen- und kleinzellig lymphozytische Lymphome.
aa: Originalangabe von 1138 Monaten nicht möglich; Angabe unklar
bb: Zeit von indolentem Lymphom bis Transformation
cc: Zeit von Transformation bis Stammzelltransplantation [Tage] Median [Min; Max]
dd: Histologische Subtypen vor Transformation umfassen für das Gesamtkollektiv follikuläre (86 %), Marginalzonen- (11 %) und kleinzellig lymphozytische Lymphome (3 %).
ee: Originalangabe von 1144 Monaten nicht möglich; unklar, ob Angaben in Tagen oder Fehlen eines Kommas
ff: Auf die Darstellung des Patientenkollektivs, welches keine SZT erhält, wurde verzichtet.
gg: Die angegebenen absoluten und relativen Zahlen stimmen nicht überein. Möglicherweise liegt bei einem Patienten ein Burkitt-Lymphom vor.
hh: systemische Regime nach Transformation
ii: eigene Berechnung aus Angabe in Jahren

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

jj: Zeit von Transformation bis Stammzelltransplantation
kk: fehlende Werte: n (%): 1 (3)
ll: fehlende Werte: n (%): 11 (10)
mm: keine Angaben zur Variante (z. B. blastoid)
nn: Anzahl an Vorbehandlungen (%): 1: 58; 2: 42; Rituximab im Vorfeld der Transplantation (%): 62
oo: Anzahl an Vorbehandlungen (%): 1: 54; 2: 46; Rituximab im Vorfeld der Transplantation (%): 43
pp: Anzahl an Vorbehandlungen (%): 1: 2; 2: 25; 3: 38; 4: 19; 5: 13; Rituximab im Vorfeld der Transplantation (%): 74
qq: Anzahl an Vorbehandlungen (%) 1: 5; 2: 20; 3: 48; 4: 25; 5: 3; Rituximab im Vorfeld der Transplantation (%) 36
rr: keine Angabe zum Zeitpunkt der Erfassung
ss: Angaben zum Mantel Cell International Prognostic Index (MIPI)

allo: allogen; auto: autolog; BL: Burkitt-Lymphom; BLL: Burkitt-ähnliches Lymphom; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CR1: 1. komplette Remission; CR2: 2. komplette Remission; CRu: komplette Remission, unbestätigt; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FL: follikuläres Lymphom; IPI: Internationaler Prognostischer Index; k. A.: keine Angabe; LPL: lymphoplasmozytisches Lymphom; m: männlich; Max: Maximum; MCL: Mantelzelllymphom; Min: Minimum; MW: Mittelwert; MZL: Marginalzonen-Lymphom; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NOS: nicht näher spezifiziert; PD: progressive Erkrankung; PIF-r: primäres Induktionsversagen, resistent; PIF-s: primäres Induktionsversagen, sensitiv; PIF-u: primäres Induktionsversagen, unbekannt; post-T: nach Transformation; pre-T: vor Transformation; PR: partielle Remission; PR1: 1. partielle Remission; PR2: 2. partielle Remission; Progr.: Progression; Ref: primär refraktär; Rez.-r: Rezidiv, resistent; Rez.-s: Rezidiv, sensitiv; Rez.-u: Rezidiv, unbehandelt; SD: Standardabweichung; SLL: kleinzellig lymphozytisches Lymphom; StD: stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltransplantation; TTP: Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung; w: weiblich; X: unbekannt; ZNS: zentrales Nervensystem

Tabelle 36: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv)

Studie			
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom			
Aksentijevich 2006			
allo-SZT		**auto-SZT**	
Konditionierung (n (%)):		**Konditionierung (n (%)):**	
Bu/Cy:	17 (38[a])	Bu/Cy:	35 (25[a])
Cy/TBI:	22 (49[a])	Cy/TBI:	91 (66[a])
Bu/Cy/Vp:	6 (13[a])	Bu/Cy/Vp:	12 (9[a])
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**	
KM: 45 (100)		KM: k. A.; PBST: k. A.[b]	
MAC: 45 (100)		**Alkylanzien:**	
MSD: 45 (100)		Bis zum Jahr 1994 wurden 82 Transplantate mit 4-HC behandelt.	
		auto-GvHD-Induktion (n (%)):	
		CsA + IFN: 79 (57[a])	
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**	
1985–2001	45 (100)	1985–2001	138 (100)
GvHD-Prophylaxe (n (%)):			
CsA: 45 (100)[c]			
T-Zelldepletion: 45 (100)			
Ghobadi 2015			
allo-SZT		**auto-SZT**	
Konditionierung (n (%)):		**Konditionierung (n (%)):**	
TBI/Cy:	29 (69)	TBI/Vp/Cy:	7 (9)
Bu/Cy:	8 (19)	BEAM:	53 (67)
andere:	5 (12)	BEAC:	7 (9)
		andere:	12 (15)
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**	
KM: k. A.; PBST: k. A.		k. A.	
MRD: 30 (71)			
MUD: 12 (29)			
MAC > RIC / NMA			
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**	
1997–2003: 28 (67)		1997–2003: 30 (38)	
2004–2010: 14 (33)		2004–2010: 49 (62)	
GvHD-Prophylaxe (n (%)):			
k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie			
Lazarus 2010			
allo-SZT		**auto-SZT**	
Konditionierung (n (%)):		**Konditionierung (n (%)):**	
TBI + Cy:	41 (52)	TBI:	151 (18)
Bu + Cy:	24 (30)	BEAM + ähnliche:	515 (61)
andere:	14 (18)	CBV oder ähnliche:	82 (10)
		andere:	89 (11)
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**	
KM: 29 (37); PBST: 50 (63)[a]		KM: 76 (9); PBST: 761 (91)[a]	
MAC: 79 (100)			
MSD: 79 (100)			
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**	
1995–1997	35 (44)	1995–1997	386 (46)
1998–2000	21 (27)	1998–2000	300 (36)
2001–2003	23 (29)	2001–2003	151 (18)
GvHD-Prophylaxe (n (%)):			
MTX + CsA ± andere: 46 (58)			
CsA ± andere: 18 (23)			
Tacrolimus ± andere: 13 (17)			
keine: 2 (2)			

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie		
Robinson 2016[d]		
allo-SZT		**auto-SZT**
Konditionierung (n (%)):		**Konditionierung (n (%)):**
k. A.		k. A.
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**
MAC-allo-SZT:	**RIC-allo-SZT:**	
KM: 17 (13)	KM: 7 (7)	KM: 46 (1)
PBST: 115 (87)	PBST: 89 (91)	PBST: 3897 (98)
KM + PBST: 0 (0)	KM + PBST: 2 (2)	KM + PBST: 31 (1)
MAC-allo-SZT:	**RIC-allo-SZT:**	
MRD: 74 (56[a])	MRD: 59 (60[a])	
MMRD: 6 (5[a])	MMRD: 5 (5[a])	
MUD: 47 (36[a])	MUD: 29 (30[a])	
MMUD: 2 (2[a])	MMUD: 5 (5[a])	
fehlende Werte: 3 (2)[a]	fehlende Werte: 0 (0)[a]	
MAC-allo-SZT:	**RIC-allo-SZT:**	
T-Zelldepletion:	T-Zelldepletion:	
12 (9)	4 (4)	
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**
k. A.		k. A.
GvHD-Prophylaxe (n (%)):		
k. A.		

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie			
Follikuläres Lymphom III°			
Klyuchnikov 2016			
allo-SZT		**auto-SZT**	
Konditionierung (n (%)):		**Konditionierung (n (%)):**	
Flu/Bu:	7 (11)	TBI-basiert:	8 (6)
Flu/Mel:	14 (23)	BEAM + ähnliche:	99 (73)
BEAM + ähnliche:	4 (7)	CBV oder ähnliche:	20 (15)
2 Gy TBI ± Flu:	6 (10)	Bu + Mel / Bu + Cy:	5 (4)
Flu/Cy:	21 (34)	andere:	4 (3)
CBV:	3 (5)		
andere:	6 (10)		
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**	
KM: 3 (5); PBST: 58 (95)		KM: 1 (1); PBST: 135 (99)	
RIC / NMA: 61 (100)			
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**	
2000–2012: 61 (100)		2000–2012: 136 (100)	
GvHD-Prophylaxe (n (%)):			
Tacrolimus: 33 (54)			
CsA: 24 (39)			
andere 4 (7):			
ATG oder Alemtuzumab: 10 (16)			
Transformiertes Lymphom			
Ban-Hoefen 2013			
allo-SZT		**auto-SZT**	
Konditionierung (n (%)):		**Konditionierung (n (%)):**	
k. A.		k. A.	
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**	
k. A.		k. A.	
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**	
2000–2011: 18 (100)		2000–2011: 50 (100)	
GvHD-Prophylaxe (n (%)):			
k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	
Villa 2013	
allo-SZT	**auto-SZT**
Konditionierung (n (%)):	**Konditionierung (n (%)):**
Chemotherapie + TBI 12 (55) Chemotherapie 10 (45)	Chemotherapie + TBI 4 (4) Chemotherapie 93 (96)
Transplantation (n (%)):	**Transplantation (n (%)):**
KM: 4 (18); PBST: 17 (77), CB: 1 (5) MAC: > 95 % MSD: 14 (63), MUD: 7 (32), MMUD: 1 (5) DLI: 0 (0)	KM: 6 (6); PBST: 91 (94)
Jahr der Transplantation (n (%)):	**Jahr der Transplantation (n (%)):**
2001–2005: 11 (50) 2006–2010: 11 (50)	2001–2005: 24 (25) 2006–2010: 73 (75)
GvHD-Prophylaxe (n (%)):	
CsA + MTX: 16 (73) CsA + MMF: 1 (5) Tacrolimus + MMF: 1 (5) Tacrolimus + MTX: 2 (9) CsA: 2 (9) ATG: 3 (14)	
Villa 2014	
allo-SZT	**auto-SZT**
Konditionierung (n (%)):	**Konditionierung (n (%)):**
Chemotherapie + TBI 6 (50) Chemotherapie 6 (50)	Chemotherapie + TBI 1 (4) Chemotherapie 21 (96)
Transplantation (n (%)):	**Transplantation (n (%)):**
KM: 8 (67); PBST: 4 (33) MAC: 12 (100) MSD: 3 (25), MMRD: 4 (33) MUD: 5 (42)	PBST: 22 (100)
Jahr der Transplantation (n (%)):	**Jahr der Transplantation (n (%)):**
1996–2005: 7 (58) 2006–2013: 5 (42)	1996–2005: 8 (36) 2006–2013: 14 (64)
GvHD-Prophylaxe (n (%)):	
Ciclosporin + MTX: 11 (92) Ciclosporin + MMF: 1 (8) ATG: 4 (33)	

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	
Wirk 2014	
allo-SZT	**auto-SZT**
Konditionierung (n (%)):	**Konditionierung (n (%)):**
Cy/TBI: 12 (36)[e] Flu + 2 Gy TBI oder Flu + Cy oder Flu + Mel: 20 (61)[e] fehlende Werte: 1 (3)	TBI: 24 (22) BEAM: 29[a] (27) CBV: 31[a] (29)
Transplantation (n (%)):	**Transplantation (n (%)):**
KM: 10 (30); PBST: 23 (70) MAC: 20 (61); RIC: 11 (33); fehlende Werte 2 (6) MRD: 15 (45); MUD: 9 (27); andere 9 (27)	KM: 16 (15); PBST: 92 (85) MAC: 108 (100)
Jahr der Transplantation (n (%)):	**Jahr der Transplantation (n (%)):**
1990–1994: 1 (3) 1995–2002: 9 (27) 2003–2009: 23 (70)	1990–1994: 32 (30) 1995–2002: 51 (47) 2003–2009: 25 (23)
GvHD-Prophylaxe (n (%)):	
ATG: 10 (30)	

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie					
Mantelzelllymphom					
Fenske 2014					
Konditionierung (n (%)):			**Konditionierung (n (%)):**		
	Frühe allo-SZT:	**Späte allo-SZT:**		**Frühe auto-SZT:**	**Späte auto-SZT:**
TBI < 5 Gy:	1 (2)	3 (3)	TBI-basiert:	55 (22)	26 (20)
Flu + Mel:	13 (26)	16 (18)	BEAM oder ähnliche:	149 (60)	81 (61)
Flu + Bu:	5 (10)	9 (10)	CBV oder ähnliche:	25 (10)	12 (9)
TBI 2 Gy:	13 (26)	13 (15)	Bu + Mel oder Bu + Cy:	11 (4)	13 (10)
Flu + Cy:	8 (16)	35 (40)	andere	9 (4)	0 (0)
CBV oder ähnliche:	5 (10)	2 (2)			
fehlende Werte:	5 (10)	10 (11)			
Transplantation (n (%)):			**Transplantation (n (%)):**		
	Frühe allo-SZT:	**Späte allo-SZT:**		**Frühe auto-SZT:**	**Späte auto-SZT:**
KM:	9 (18)	17 (19)	KM:	3 (1)	2 (2)
PBST:	41 (82)	71 (81)	PBST:	246 (99)	130 (98)
RIC / NMA	50 (100)	88 (100)			
MSD:	26 (52)	36 (41)			
MUD:	19 (38[a])	40 (46[a])			
P-MUD:	4 (8[a])	10 (11[a])			
MMUD:	1 (2[a])	2 (2[a])			
Jahr der Transplantation (n (%)):			**Jahr der Transplantation (n (%)):**		
	Frühe allo-SZT:	**Späte allo-SZT:**		**Frühe auto-SZT:**	**Späte auto-SZT:**
1996–1998:	2 (4)	0 (0)	1996–1998:	68 (27)	56 (42)
1999–2001:	10 (20)	13 (15)	1999–2001:	49 (20)	37 (28)
2002–2004:	21 (42)	33 (38)	2002–2004:	65 (26)	22 (17)
2005–2007:	17 (34)	42 (48)	2005–2007:	67 (27)	17 (13)
Rituximab post-SZT:			**Rituximab post-SZT:**		
	Frühe allo-SZT:	**Späte allo-SZT:**		**Frühe auto-SZT:**	**Späte auto-SZT:**
	2 (4)	3 (3)		18 (7)	6 (5)
GvHD-Prophylaxe (n (%)):					
k. A.					

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie			
Ganti 2005			
allo-SZT		**auto-SZT**	
Konditionierung (n (%)):		**Konditionierung (n (%)):**	
Bu/Cy:	1 (6)	ICE:	1 (1)
Cy/TBI:	15 (88)	BEAM:	8 (10)
Cy/Vp/TBI:	1 (6)	BEAC:	27 (34)
		Cy/TBI:	7 (9)
		BECH:	2 (3)
		I^{131} Tositumomab/BEAC:	3 (4)
		I^{131} Tositumomab/BEAM:	5 (6)
		Rituximab/BEAM:	27 (34)
HyperCVAD ± Rituximab	2 (12[a])	HyperCVAD ± Rituximab	8 (10[a])
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**	
KM: 2 (12); PBST: 15 (88)		KM: 4 (5); PBST: 76 (95)	
MAC: 17 (100)			
MSD: 17 (100)			
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**	
1988–2000	11 (65)[a]	1988–2000	53 (66)[a]
2000–2003	6 (35)[a]	2000–2003	27 (34)[a]
GvHD-Prophylaxe (n (%)):			
k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie			
Magnusson 2014			
allo-SZT		**auto-SZT**	
Konditionierung (n (%)):		**Konditionierung (n (%)):**	
Induktion:		Induktion:	
Rituximab:	24 (86)	Rituximab:	34 (89)
CHOP:	20 (71)	CHOP:	25 (66)
HyperCVAD/MAC:	5 (18)	HyperCVAD/MAC:	10 (26)
andere:	3 (11)	andere:	3 (8)
Cy/TBI:	4 (14)	Cy/TBI:	36 (94)
CBV:	0 (0)	CBV:	2 (6)
Flu/Cy/TBI:	8 (29[a])		
TBI 2 Gy + Flu + Cy/Bu:	15 (54)		
	1 (4)		
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**	
KM: k. A.; PBST: k. A		KM: k. A.; PBST: k. A.	
MAC: 13 (46); RIC: 15 (54)		MAC: 38 (100)	
MRD: 17 (61); UCB: 10 (36); MUD: 1 (4)			
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**	
1999–2010	28 (100)	1999–2010	38 (100)
GvHD-Prophylaxe (n (%)):			
CsA: 28 (100)			
zusätzlich bei MAC: MTX: 13 (46)			
zusätzlich bei RIC u. UCB: MMF: k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie			
Tam 2009			
allo-SZT		**Späte auto-SZT[f]:**	
Konditionierung (n (%)):		**Konditionierung (n (%))**	
PFA:	5 (14)	Cy/TBI:	15 (42)
FCR:	30 (86)	Cy/TBI + Rituximab:	6 (17)
		BEAM + Rituximab:	12 (33)
		andere	3 (8)
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**	
KM:	8 (23)	KM:	5 (14)
PBST:	27 (77)[a]	PBST:	31 (86)[a]
NMA: 35 (100)			
MSD: 22 (63); MUD: 11 (31); MRD: 2 (6)[g]			
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%))**	
1997–2000:	5 (14,3[a])	1990–1999:	15 (42)
2000–2007:	30 (85,7[a])	1999–2001:	6 (17)
		2001–2007:	12 (33)
		fehlende Werte:	3 (8)
GvHD-Prophylaxe (n (%)):			
Tacrolimus + MTX: k. A.			
für Patienten ohne MSD:			
ATG: 5 (14,3[a])			
Alemtuzumab: 8 (22,9[a])			

a: eigene Berechnung
b: Ab dem Jahr 1997 erfolgte bei allen auto-SZT eine Entnahme periphere Blutstammzellen.
c: Bis zu Tag 180 post-SZT bestand die GvHD-Prophylaxe ausschließlich aus Ciclosporin.
d: Das Patientenkollektiv mit auto-SZT, dessen DLBCL zwischen 1992 und 2001 diagnostiziert wurde, wird in diesem Bericht nicht dargestellt.
e: Diskrepante Angaben zur Häufigkeit der verschiedenen Konditionierungsregime innerhalb der Publikation; dargestellt ist die Häufigkeit, die zu den beschriebenen Intensitäten der Regime passt, welche innerhalb der Publikation konsistent berichtet wurden.
f: Die auto-SZT erfolgt bei rezidiviertem oder refraktärem Lymphom. Die Gruppe mit auto-SZT in 1. Remission wird in diesem Bericht nicht dargestellt.
g: 2 Patienten mit einem verwandten Spender mit jeweils einem Antigen-Mismatch
4-HC: 4-Hydroperoxycyclophosphamid; allo: allogen; auto: autolog; ATG: Anti-Thymozyten-Globulin; BEAC: Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Cyclophosphamid; BEAM: Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; BECH: Carmustin, Etoposid, Cyclophosphamid, Hydroxycarbamid; Bu: Busulfan; CB: Nabelschnurblut; CBV: Cyclophosphamid, Carmustin, Etoposid; CHOP: Cyclophasphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CsA: Ciclosporin A; Cy: Cyclophosphamid; DLI: Donor-Lymphozyten-Infusionen; FCR: Fludarabine, Cyclophosphamid, Rituximab; Flu: Fludarabin; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; Gy: Gray; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; hyperCVAD: hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason plus Methotrexat und Cytarabin; ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; IFN: γ-Interferon; k. A.: keine Angabe; KM: Knochenmark; MAC: myeloablative Konditionierung; Mel: Melphalan; MMF: Mycophenolat-Mofetil; MMRD: nicht HLA-kompatibler Familienspender; MMUD: nicht HLA-kompatibler Fremdspender; MRD: HLA-kompatibler Familienspender; MSD: HLA-kompatibler Geschwisterspender; MTX: Methotrexat; MUD: HLA-kompatibler Fremdspender; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; PFA: Cisplatin, Fludarabin, Cytarabin; PBST: periphere Blutstammzellen; P-MUD: HLA-partiell-kompatibler Fremdspender; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; Rit: Rituximab; SZT: Stammzelltransplantation; TBI: Ganzkörperbestrahlung; UCB: nicht verwandtes Nabelschnurblut; Vp: Etoposid

A3.4.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 37 dargestellt. Für Studien, in denen die Bewertung des Aspektes „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ negativ ausfiel, wurde auf eine weitergehende Bewertung der übrigen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet, da diese Studien lediglich ergänzend dargestellt und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle übrigen Studien als hoch anzusehen.

Tabelle 37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte Studien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv)

Studie	**Zeitliche Parallelität der Gruppen**	**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
			Patient	**Behandelnde Personen**			
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom							
Aksentijevich 2006	unklar	ja	nein	nein	unklar	ja	hoch
Ghobadi 2015	nein	ja	nein	nein	unklar	ja	hoch
Lazarus 2010	nein	ja	nein	nein	unklar	ja	hoch
Robinson 2016	unklar	ja	nein	nein	unklar	ja	hoch
Follikuläres Lymphom III°							
Klyuchnikov 2016	unklar	ja	nein	nein	unklar	ja	hoch
Transformiertes Lymphom							
Ban-Hoefen 2013	unklar	nein			entfällt		
Villa 2013	nein	ja	nein	nein	unklar	ja	hoch
Villa 2014	nein	nein			entfällt		
Wirk 2014	nein	nein			entfällt		
Mantelzelllymphom							
Fenske 2014	nein	ja	nein	nein	unklar	ja	hoch
Ganti 2005	nein	nein			entfällt		
Magnusson 2014	unklar	nein[a]			entfällt		
Tam 2009	nein	nein			entfällt		
a: kein direkter Vergleich von autologer und allogener Stammzelltransplantation							

A3.4.2 Patientenrelevante Endpunkte

A3.4.2.1 Gesamtüberleben

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesamtüberleben

Eine Übersicht zur Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt Tabelle 38. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgte nicht für Studien, die bereits auf Studienebene wegen des Aspektes „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ nicht weiter bewertet wurden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist für alle Studien, für die eine Bewertung auf Endpunktebene erfolgte, als hoch einzustufen.

Tabelle 38: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtüberleben (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom						
Aksentijevich	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch
Ghobadi 2015	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch
Lazarus 2010	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch
Robinson 2016	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch
Follikuläres Lymphom III°						
Klyuchnikov 2016	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch
Transformiertes Lymphom						
Ban-Hoefen 2013	entfällt					
Villa 2013	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch
Villa 2014	entfällt					
Wirk 2014	entfällt					
Mantelzelllymphom						
Fenske 2014	hoch	nein	nein	unklar	nein[a]	hoch
Ganti 2005	entfällt					
Magnusson 2014	entfällt					
Tam 2009	entfällt					

a: unterschiedliche Auswertungsarten und Operationalisierungen des Endpunktes in der Gruppe der frühen bzw. späten Stammzelltransplantation
ITT: Intention to treat

Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Ergebnisse zu Gesamtmortalität wurden in allen Studien berichtet. Ergebnisse aus Studien, für die der Aspekt „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene negativ bewertet wurde, sind ohne Fazitrelevanz und werden ergänzend in Abschnitt A3.4.3 dargestellt.

Bei Betrachtung der Effekte, die in den Studien berichtet wurden, zeigten sich keine dramatischen Gruppenunterschiede, die für die Ableitung eines Nutzens beziehungsweise Schadens erforderlich gewesen wären. Die Punktschätzungen lagen zwischen 1,2 und 4,69. Diese Einschätzung wird durch die ergänzend dargestellten Ergebnisse bestätigt. Auf die Durchführung einer Metaanalyse wurde daher verzichtet.

Somit zeigte sich für keinen histologischen Subtyp ein dramatischer Effekt zugunsten oder zuungunsten der allo-SZT.

Tabelle 39: Ergebnisse – Gesamtüberleben (OS) (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv)

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N (Regime in %)	**Überlebensraten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Überlebensraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom					
Aksentijevich 2006	45 (MAC: 45; RIC / NMA: 55)	3 Jahre: 23,7 [k. A.]	138	3 Jahre: 33,1 [k. A.]	HR 1,2 [0,8; 1,9]; 0,3[b]
Ghobadi 2015	42 (MAC: k. A.; RIC / NMA: k. A.)	1 Jahr: 40 [k. A.] 3 Jahre: 26 [k. A.] 5 Jahre: 23 [k. A.]	79	1 Jahr: 67 [k. A.] 3 Jahre: 54 [k. A.] 5 Jahre: 50 [k. A.]	HR 2,8 [1,7; 4,5]; < 0,001[c, d]
Lazarus 2010	79 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	1 Jahr: 33 [23; 43] 3 Jahre: 26 [17; 36] 5 Jahre: 22 [14; 33]	837	1 Jahr: 66 [63; 70] 3 Jahre: 53 [49; 56] 5 Jahre: 49 [46; 53]	≤ 12 Monate nach SZT: RR 2,75 [2,03; 3,72]; < 0,001[e]
Robinson 2016	132 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	4 Jahre: 30 [k. A.]	3980	4 Jahre 54 [k. A.]	HR 1,9 [1,5; 2,4]; < 0,001[f]
	98 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	4 Jahre: 38 [k. A.]	3980	4 Jahre 54 [k. A.]	HR 1,3 [1,0; 1,8]; 0,05[f]

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Ergebnisse – Gesamtüberleben (OS) (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N (Regime in %)	**Überlebens-raten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Überlebens-raten[a] (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Follikuläres Lymphom III°					
Klyuchnikov 2016	61 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	1 Jahr: 70 [58; 81] 3 Jahre: 61 [48; 73] 5 Jahre: 54 [40; 67]	136	1 Jahr: 87 [81; 93] 3 Jahre: 70 [62; 78] 5 Jahre: 59 [50; 68]	≤ 24 Monate nach SZT: HR 2,3 [1,3; 4,3]; 0,005[c, g]
Transformiertes Lymphom					
Villa 2013	22 (MAC: > 95, RIC / NMA: < 5)	5 Jahre: 45 [k. A.] SE = 12 %	97	5 Jahre: 57 [k. A.] SE = 8 %	HR 1,5 [0,65; 3,47]; 0,35[h]
Mantelzelllymphom					
Fenske 2014[i]	frühe allo-SZT: 50 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	5 Jahre: 61 [53; 68]	frühe auto-SZT: 249	5 Jahre: 62 [46; 74]	≤ 24 Monate nach Diagnose: HR 4,69 [2,55; 8,62]; < 0,001[j]
	späte allo-SZT: 88 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	5 Jahre: 31 [16; 47]	späte auto-SZT: 132	5 Jahre: 44 [34; 53]	HR 1,39 [0,94; 2,06]; 0,097[j]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: adjustiert für Alter, Krankheitsstatus, Krankheitsstadium bei Diagnose
c: Konvertierung des Hazard Ratios, da in der Publikation für die inverse Richtung des Gruppenvergleichs dargestellt.
d: adjustiert für Alter und Krankheitsstatus
e: adjustiert für Alter, Karnofsky Performance Status und Chemosensitivität bei SZT, Jahr der Transplantation sowie zeitabhängiger Kovariable
f: adjustiert für Alter, Geschlecht, Chemosensitivität bei SZT, Zeit von Diagnose bis SZT, Performance Status
g: adjustiert bezüglich Alter, Chemosensitivität, Ganzkörperbestrahlung und Zeitabhängigkeit (24 Monate)
h: adjustiert für Alter, Krankheitsstatus (vollständige oder partielle Response vor SZT), Jahr der Transformation
i: OS wurde erhoben ab der Diagnosestellung bis zum Tod oder letzten Nachbeobachtungszeitpunkt.
j: adjustiert für Alter, Rituximab vor SZT, LDH-Spiegel bei Diagnosestellung, Krankheitsstatus vor SZT
allo: allogen; auto: autolog; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAC: myeloablative Konditionierung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; OS: Gesamtüberleben; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; SZT: Stammzelltransplantation

A3.4.2.2 Therapieassoziierte und nicht rezidivbedingte Mortalität

Die Übersicht zur Einschätzung des Verzerrungspotenzial für die Endpunkte therapieassoziierte Mortalität und nicht rezidivbedingte Mortalität findet sich in Tabelle 40 beziehungsweise Tabelle 41. Ergebnisse zu beiden Endpunkten werden nur für das DLBCL berichtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 42 für die therapieassoziierte Mortalität und in Tabelle 43 für die nicht rezidivbedingte Mortalität dargestellt. Die Punktschätzungen lagen zwischen 3,1 und 4,9.

Tabelle 40: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: therapieassoziierte Mortalität (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**ITT-Prinzip adäquat umgesetzt**	**Ergebnis-unabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom						
Aksentijevich 2006			entfällt			
Lazarus 2010	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch
Transformiertes Lymphom						
Ban-Hoefen 2013			entfällt			
Villa 2013			entfällt			
Villa 2014			entfällt			
Mantelzelllymphom						
Magnusson 2014			entfällt			
Tam 2009			entfällt			
ITT: Intention to treat						

Tabelle 41: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: nicht rezidivbedingte Mortalität (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**ITT-Prinzip adäquat umgesetzt**	**Ergebnis-unabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom						
Ghobadi 2015	hoch	nein	nein	unklar	nein[a]	hoch
Robinson 2016	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch
Follikuläres Lymphom III°						
Klyuchnikov 2016	hoch	nein	nein	unklar	nein[b]	hoch
Transformiertes Lymphom						
Villa 2014	entfällt					
Wirk 2014	entfällt					
Mantelzelllymphom						
Fenske 2014	entfällt					

a: Angaben zur Adjustierung liegen nicht vor.
b: Adjustierung für Endpunkt nicht adäquat.
ITT: Intention to treat

Tabelle 42: Ergebnisse – therapieassoziierte Mortalität (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv)

Studie	**Definition der Zielgröße**	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
		N (Regime in %)	**Ereignis-raten (%)[a] [95 %-KI]**	**N**	**Ereignis-raten (%)[a] [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom						
Lazarus 2010	Todesfälle innerhalb von 28 Tagen nach SZT oder Todesfälle ohne Lymphom-progression	79 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	1 Jahr: 41 [30; 51] 3 Jahre: 43 [32; 54] 5 Jahre 45 [34; 56]	834	1 Jahr: 12 [9; 14] 3 Jahre: 16 [14; 19] 5 Jahre 18 [15; 20]	≤ 12 Monate nach SZT: RR 4,88 [3,21; 7,40]; < 0,001[b]

a: kumulative Inzidenz
b: adjustiert für Alter, Karnofsky Performance Status und Chemosensitivität bei SZT, Jahr der Transplantation sowie zeitabhängiger Kovariable
allo: allogen; auto: autolog; KI: Konfidenzintervall; MAC: myeloablative Konditionierung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; RR: relatives Risiko; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 43: Ergebnisse – nicht rezidivbedingte Mortalität (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv)

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N (Regime in %)	**Ereignis-raten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom					
Robinson 2016	132 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	100 Tage: 10 [k. A.] 4 Jahre: 25 [k. A.]	3980	100 Tage: 3 [k. A.] 4 Jahre: 7 [k. A.]	HR 4,4 [2,9; 6,8]; < 0,001[b]
	98 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	100 Tage: 5 [k. A.] 4 Jahre: 19 [k. A.]	3980	100 Tage: 3 [k. A.] 4 Jahre: 7 [k. A.]	HR 3,1 [1,9; 5,1]; < 0,001[b]

a: kumulative Inzidenz
b: adjustiert bezüglich Alter, Geschlecht, Krankheitsstatus bei SZT, Zeit von Diagnose bis SZT, Performance Status
allo: allogen; auto: autolog; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAC: myeloablative Konditionierung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation

A3.4.2.3 Krankheitsfreies Überleben

Ergebnisse zu krankheitsfreiem Überleben werden ergänzend in A3.4.3 dargestellt, da aufgrund der Darstellung innerhalb der Studien nicht auf den sicheren Nachweis eines Rezidivs geschlossen werden konnte. Auf Autorenanfragen wurde verzichtet, da die in den Studien berichteten Ergebnisse nicht auf einen dramatischen Unterschied für diesen Endpunkt zwischen den Interventionen hindeuteten, sodass auch nach zusätzlichen Informationen durch die Autorinnen und Autoren in der Folge kein höherer Nutzen oder Schaden der allo-SZT hätte abgeleitet werden können.

A3.4.2.4 Akute und chronische GvHD

Ergebnisse zur akuten und chronischen GvHD wurden nicht in allen Studien berichtet, obwohl vermutet werden kann, dass diese in allen Studien auftrat. Eine Übersicht der Ergebnisse zur akuten und chronischen GvHD sowie zum Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen die GvHD tödlich verlief, ist in Tabelle 44 dargestellt.

Das Auftreten der GvHD nach allo-SZT wird als Anhaltspunkt für einen Schaden der Intervention gewertet.

Tabelle 44: Ergebnisse – GvHD (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv)

Studie	**N (Regime in %)**	**Patienten mit aGvHD n (%)**	**Patienten mit cGvHD n (%)**	**Patienten mit tödlicher GvHD n (%)**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom				
Aksentijevich 2006[a]	45 (MAC: 45; RIC / NMA 55)	17 (37,8[b])	11 (24,4[b])	k. A.
Lazarus 2010	79 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	Grad II-IV nach 100 Tagen: k. A. (42)	nach 5 Jahren: 21[b] (26)	8[b] (10)
Follikuläres Lymphom III°				
Klyuchnikov 2016	61 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	Grad II-IV nach 100 Tagen: k. A. (25)	nach 5 Jahren: k. A. (55)[c]	10 (16,4[b])
Transformiertes Lymphom				
Villa 2013	22 (MAC: > 95, RIC / NMA: < 5)	Grad I-IV: 11 (50)	Grad I-IV: 8 (42)[d]	k. A.
Villa 2014	12 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	5 (42)	5 (45)[e]	k. A.
Wirk 2014	33 (MAC: 61, RIC: 33, Unbekannt: 6)	Grad II-IV nach 100 Tagen: k. A. (42) Grad III-IV nach 100 Tagen: k. A. (27)	nach 1 Jahr: k. A. (26)	k. A.
Mantelzelllymphom				
Magnusson 2014[f]	14 (MAC: 71, NMA: 29)	8 (67)	7 (50)	k. A.
Tam 2009	35 (MAC: 0, NMA: 100)	Grad I-II: 13[b] (37) Grad III-IV: 0 (0)	limitiert: 8[b] (23) extensiv: 13[b] (37)	k. A.

a: Ergebnisse zur induzierten GvHD in der auto-Gruppe wurden nur rudimentär berichtet, weshalb ausschließlich die Darstellung der Ergebnisse der allo-Gruppe erfolgt.
b: eigene Berechnung
c: Angabe basiert auf n = 60 Patientinnen und Patienten.
d: Angabe basiert auf n = 19 Patientinnen und Patienten.
e: Angabe basiert auf n = 11 Patientinnen und Patienten.
f: Daten entstammen der Publikation von Laudi 2006.
g: Bei 20 % bzw. 17 % der Patientinnen und Patienten trat eine aGvHD Grad I bzw. II auf, bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten eine aGvHD Grad III oder IV.

aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; k. A.: keine Angabe; MAC: myeloablative Konditionierung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; RIC: dosisreduzierte Konditionierung

A3.4.2.5 Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen

In 4 Studien werden Ergebnisse zu Infektionen berichtet. Diese umfassen ausschließlich tödliche Infektionen. Die Ergebnisse werden zusammen mit weiteren unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge in Abschnitt A3.4.2.7, Tabelle 45 dargestellt.

A3.4.2.6 Sekundärneoplasien

Ergebnisse zu Sekundärneoplasien werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen und ergänzend in Abschnitt A3.4.3 dargestellt.

A3.4.2.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge werden in 4 Studien berichtet und in Tabelle 45 dargestellt. In allen Studien traten mehr UEs mit Todesfolge in der Gruppe der allogen transplantierten Patientinnen und Patienten auf. Aufgrund der Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika, die mehrheitlich auf eine ungünstigere Prognose der Patientinnen und Patienten hindeuten, und eines nicht dramatischen Unterschiedes im Auftreten der UEs mit Todesfolge ergibt sich dennoch kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der allo-SZT.

Tabelle 45: Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv)

Studie	**Todesursache**	**allo-SZT**		**auto-SZT**	
		N (Regime in %)	**Anzahl (%)**	**N**	**Anzahl (%)**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom					
Lazarus 2010		79 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)		837	
	Pneumonie		6[a] (7)		50[a] (6)
	Infektion		12[a] (15)		25[a] (3)
	Organversagen		6[a] (8)		50[a] (6)
Follikuläres Lymphom III°					
Kluychnikov 2016		61 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)		136	
	Pneumonie		1 (1,6[a])		0
	Infektion		3 (4,9[a])		2 (1,5[a])
	Organversagen		2 (3,3[a])		5 (3,7[a])

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv) (Fortsetzung)

Studie	**Todesursache**	**allo-SZT**		**auto-SZT**	
		N (Regime in %)	**Anzahl (%)**	**N**	**Anzahl (%)**
Transformiertes Lymphom					
Ban-Hoefen 2013		18 (MAC: k. A., RIC / NMA: k. A.)		50	
	Fungämie		1 (5,6)		0
	Infektion		2 (11,1)		0
	Organversagen		0		1 (2)
	Lebervenen-Verschlusskrankheit		1 (5,6)		0
Mantelzelllymphom					
Fenske 2014					
frühe allo- bzw. auto-SZT		50 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)		249	
	Pneumonie		4 (8)		0
	Infektion		3 (6)		4 (1,6)
	Organversagen		1 (2)		5 (2,0)
	Akutes Atemnotsyndrom		0		0
	Hämorrhagie		1 (2)		1 (0,4)
	Gefäßerkrankung		0		0
	Toxizität		2 (4)		0
späte allo- bzw. auto-SZT		88 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)		132	
	Pneumonie		1 (1,1)		0
	Infektion		8 (9,1)		1 (0,8)
	Organversagen		5 (5,7)		5 (3,8)
	Akutes Atemnotsyndrom		0		1 (0,8)
	Hämorrhagie		1 (1,1)		0
	Gefäßerkrankung		1 (1,1)		0
	Toxizität		2 (2,3)		0

a: eigene Berechnung
allo: allogen; auto: autolog; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis

A3.4.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet.

A3.4.2.9 Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

A3.4.2.10 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

A3.4.2.11 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

A3.4.3 Ergänzende Darstellung ohne Fazitrelevanz

Bei den im Folgenden dargestellten Tabellen (Tabelle 46 bis Tabelle 54) handelt es sich um eine ergänzende Darstellung nicht fazitrelevanter Ergebnisse aus vergleichenden Studien zu aggressiven B-NHL. Die ergänzend dargestellten Ergebnisse stehen nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen, die für die Nutzenbewertung herangezogen wurden.

Gesamtüberleben

Tabelle 46: Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N (Regime in %)	**Überlebens-raten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Überlebens-raten[a] (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Transformiertes Lymphom					
Ban-Hoefen 2013[b]	18 (MAC: k. A., RIC / NMA: k. A.)	2 Jahre: 65 [39; 83]	50	2 Jahre: 83 [70; 91]	k. A.
Villa 2014	12 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	3 Jahre: 54 [k. A.] SE = 15%	22	3 Jahre: 74 [k. A.] SE = 10%	k. A.
Wirk 2014	33 (MAC: 61, RIC: 33, Unbekannt: 6)	5 Jahre: 22 [8; 41]	108	5 Jahre: 50 [40; 59]	k. A.
Mantelzelllymphom					
Ganti 2005	17 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	5 Jahre: 49 [k. A.]	80	5 Jahre: 47 [k. A.]	k. A
Magnusson 2014	28 (MAC: 46, RIC: 54)	5 Jahre: 52 [32; 69]	38	5 Jahre: 62 [39; 79]	k. A.
Tam 2009	35 (MAC: 0, NMA: 100)	6 Jahre: 53 [k. A.]	36	6 Jahre: 35 [k. A.]	k. A

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: OS ist definiert als die Zeit von histologischer Transformation bis zum Tod, nicht die Dauer von SZT bis zum Tod.
allo: allogen; auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAC: myeloablative Konditionierung; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; OS: Gesamtüberleben; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SE: Standarfehler; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 47: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach Krankheitsstatus bei Stammzelltransplantation (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N	**Überlebensraten (%) [95 %-KI]**	**N**	**Überlebensraten (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom					
Chemosensitiv					
Aksentijevich 2006	13	3 Jahre: 51,9 [k. A.]	71	3 Jahre: 46,2 [k. A.]	k. A.
Chemorefraktär					
Aksentijevich 2006	32	3 Jahre: 12,1 [k. A.]	67	3 Jahre: 19,1 [k. A.]	k. A.
allo: allogen; auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation					

Therapieassoziierte und nicht rezidivbedingte Mortalität

Tabelle 48: Ergebnisse – therapieassoziierte Mortalität (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung

Studie	**Definition der Zielgröße**	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
		N (Regime in %)	**Ereignis-raten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Ereignis-raten[a] (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom						
Aksentijevich 2006	Transplantations-bezogene, nicht lymphombedingte Todesfälle innerhalb von 100 Tagen und nach mehr als 100 Tagen nach SZT	45 (MAC: 45; RIC / NMA: 55)	≤ 100 Tage: 33,3[b] [k. A.] > 100 Tage 17,8[b.] [k. A.] Gesamt-TRM: 51,1[b] [k. A.]	138	≤ 100 Tage: 17,4[b] [k. A.] > 100 Tage 6,5[b] [k. A.] Gesamt-TRM: 23,9[b] [k. A.]	k. A.
Transformiertes Lymphom						
Ban-Hoefen 2013	Todesfälle infolge behandlungs-bezogener Toxizität	18 (MAC: k. A., RIC / NMA: k. A.)	22,2[c] [k. A.]	50	2[c] [k. A.]	k. A.
Villa 2013	Transplantations-bezogene Todesfälle nach 100 Tagen bzw. 1 Jahr nach SZT	22 (MAC: > 95, RIC / NMA: < 5)	100 Tage: 5 [k. A.] 1 Jahr: 23 [k. A.] 5 Jahre: 32 [k. A.]	97	100 Tage: 2 [k. A.] 1 Jahr: 4 [k. A.] 5 Jahre: 5 [k. A.]	k. A.
Villa 2014	Todesfälle innerhalb von 100 Tagen nach SZT	12 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	17 [k. A.]	22	0 [k. A.]	k. A.
Mantelzelllymphom						
Magnusson 2014[d]	Todesfälle jeglicher Ursache mit Ausnahme rezidivbedingter Todesfälle	14 (MAC: 71, NMA: 29)	5 Jahre: 29 [6; 52]	13	5 Jahre: 0	k. A.
Tam 2009	k. A.	35 (MAC: 0, NMA: 100)	3 Monate: 0 1 Jahr: 9 [k. A.]	36	3 Monate: 8 [k. A.] 1 Jahr: 8 [k. A.]	k. A.

a: kumulative Inzidenz
b: relative Häufigkeit
c: relative Häufigkeit, eigene Berechnung
d: Daten entstammen der Publikation von Laudi 2006.

allo: allogen; auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAC: myeloablative Konditionierung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 49: Ergebnisse – nicht rezidivbedingte Mortalität (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N (Regime in %)	**Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom					
Ghobadi 2015	42 (MAC: k. A.; RIC / NMA: k. A.)	1 Jahr: 40 [k. A.] 3 Jahre: 56 [k. A.] 5 Jahre: 60 [k. A.]	79	1 Jahr: 9 [k. A.] 3 Jahre: 17 [k. A.] 5 Jahre: 20 [k. A.]	HR 3,3 [1,7; 6,3][b, c]; < 0,001
Follikuläres Lymphom III°					
Klyuchnikov 2016	61 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	1 Jahr: 16 [7; 25] 3 Jahre: 21 [11; 31] 5 Jahre: 27 [17; 38]	135	1 Jahr: 0 [0; 0] 3 Jahre: 2 [0; 4] 5 Jahre: 4 [0; 8]	HR 5,0 [2; 12,2][b]; < 0,001[d]
Transformiertes Lymphom					
Villa 2014	12 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	17[e] [k. A.] SE = 11	22	7[e] [k. A.] SE = 6	k. A.
Wirk 2014	33 (MAC: 61, RIC: 33, Unbekannt: 6)	1 Jahr: 41 [23; 58]	108	1 Jahr: 8 [4; 14]	k. A.
Mantelzelllymphom					
Fenske 2014	frühe allo-SZT: 50 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	1 Jahr: 25 [14; 38]	frühe auto-SZT: 249	1 Jahr: 3 [2; 6]	k. A.
	späte allo-SZT: 88 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	1 Jahr: 17 [10; 26]	späte auto-SZT: 132	1 Jahr: 9 [4; 14]	k. A.

a: kumulative Inzidenz
b: Konvertierung des Hazard Ratios, da in der Publikation für die inverse Richtung des Gruppenvergleichs dargestellt.
c: Adjustierung des Modells ist unklar
d: adjustiert bezüglich Karnofsky Performance Status und Ganzkörperbestrahlung
e: Kaplan-Meier-Schätzung

allo: allogen; auto: autolog; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAC: myeloablative Konditionierung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SE:; SZT: Stammzelltransplantation

Krankheitsfreies Überleben

Tabelle 50: Ergebnisse – krankheitsfreies Überleben (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung

Studie	**Definition der Zielgröße**	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
		N (Regime in %)	**Überlebens-raten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Überlebens-raten[a] (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom						
Aksentijevich 2006	EFS: Zeit von SZT bis Progression oder Tod jeglicher Ursache	45 (MAC: 45; RIC / NMA: 55)	3 Jahre: 19,1 [k. A.]	138	3 Jahre: 30,9 [k. A.]	k. A
Ghobadi 2015	PFS	42 (MAC: k. A.; RIC / NMA: k. A.)	1 Jahr: 36 [k. A.] 3 Jahre: 23 [k. A.] 5 Jahre: 20 [k. A.]	79	1 Jahr: 62 [k. A.] 3 Jahre: 53 [k. A.] 5 Jahre: 49 [k. A.]	HR 2,1 [1,4; 3,7]; 0,001[b, c]
Lazarus 2010	PFS: Zeit bis Progression oder Tod jeglicher Ursache	79 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	1 Jahr: 29 [20; 39] 3 Jahre: 24 [15; 34] 5 Jahre: 22 [13; 32]	834	1 Jahr: 56 [53; 59] 3 Jahre: 47 [43; 50] 5 Jahre: 43 [39; 46]	≤ 12 Monate nach SZT: HR 2,06 [1,54; 2,75]; < 0,001[d]
Robinson 2016	PFS: Zeit von SZT bis Rezidiv / Progress oder Tod jeglicher Ursache	132 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	4 Jahre: 28 [k. A.]	3980	4 Jahre: 43 [k. A.]	HR 1,4 [1,1; 1,7]; 0,01[e]
		98 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	4 Jahre: 28 [k. A.]	3980	4 Jahre: 43 [k. A.]	HR 1,2 [0,9; 1,6]; 0,2[e]
Follikuläres Lymphom III°						
Klyuchnikov 2016	PFS: Zeit bis Progress / Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache	61 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	1 Jahr: 63 [52; 75] 3 Jahre: 58 [46; 70] 5 Jahre: 51 [37; 64]	135	1 Jahr: 64 [56; 72] 3 Jahre: 42 [34; 51] 5 Jahre: 36 [27; 44]	≤ 11 Monate nach SZT: HR 1,2 [0,7; 1,9]; 0,59[b, f]

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Ergebnisse – krankheitsfreies Überleben (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung (Fortsetzung)

Transformiertes Lymphom						
Villa 2013	PFS: Zeit von SZT bis Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache	22 (MAC: > 95, RIC / NMA: < 5)	5 Jahre: 45 [k. A.] SE = 11	97	5 Jahre: 55 [k. A.] SE = 6	HR: 0,89 [0,41; 1,97]; 0,78[g]
Villa 2014	PFS: Zeit von SZT bis Progress, Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache	12 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	3 Jahre: 40 [k. A.] SE = 15	22	3 Jahre: 54 [k. A.] SE = 11	k. A.
Wirk 2014	PFS: Überleben ohne Rezidiv oder Progression nach SZT	33 (MAC: 61, RIC: 33, Unbekannt: 6)	5 Jahre: 18 [6; 35]	108	5 Jahre: 35 [26; 45]	k. A.
Mantelzelllymphom						
Fenske 2014	PFS	frühe allo-SZT: 50 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	5 Jahre: 55 [39; 68]	frühe auto-SZT: 249	5 Jahre: 52 [45; 59]	k. A.
	PFS	späte allo-SZT: 88 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	5 Jahre: 24 [12; 39]	späte auto-SZT: 132	5 Jahre: 29 [21; 38]	k. A.
Ganti 2005	EFS/DFS: Überleben ohne Anzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung	17 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	5 Jahre: 44 [k. A.]	80	5 Jahre 39 [k. A.]	k. A.
Magnusson 2014	DFS	28 (MAC: 46, RIC: 54)	5 Jahre: 34 [17; 51]	38	5 Jahre: 59 [37; 76]	k. A.
Tam 2009	PFS	35 (MAC: 0, NMA: 100)	6 Jahre: 46 [k. A.]	36	6 Jahre: 10 [k. A.]	k. A.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Konvertierung des Hazard Ratios, da in der Publikation für die inverse Richtung des Gruppenvergleichs dargestellt
c: adjustiert für Alter und Anzahl früherer Chemotherapieregime
d: adjustiert für Alter, Chemosensitivität bei SZT, Jahr der Transplantation sowie zeitabhängiger Kovariable
e: adjustiert bezüglich Alter, Geschlecht, Chemosensitivität, Zeit von Diagnose bis SZT, Performance Status
f: Krankheitsstatus und Zeitabhängigkeit (11 Monate)
g: adjustiert bezüglich Alter, Remissionsstatus, Jahr der Transformation
allo: allogen; auto: autolog; DFS: krankheitsfreies Überleben; EFS: ereignisfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAC: myeloablative Konditionierung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; PFS: progressionsfreies Überleben; RFS: rezidivfreies Überleben; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SE: Standardfehler; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 51: Ergebnisse – ereignisfreies Überleben nach Krankheitsstatus bei Stammzelltransplantation (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N	**Überlebensraten (%) [95 %-KI]**	**N**	**Überlebensraten (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom					
Chemosensitiv					
Aksentijevich 2006	13	3 Jahre: 52,7 [k. A.]	71	3 Jahre: 42,0 [k. A.]	k. A.
Chemorefraktär					
Aksentijevich 2006	32	3 Jahre: 6,2 [k. A.]	67	3 Jahre: 19,4 [k. A.]	k. A.
allo: allogen; auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation					

Rezidiv / Progression

Tabelle 52: Ergebnisse – Rezidiv / Progression (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N (Regime in %)	**Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Ereignisraten (%)[a] [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom					
Aksentijevich 2006	45 (MAC: 45; RIC / NMA 55)	55[b] [k. A.]	138	48,1[b] [k. A.]	HR 1,1 [0,7; 2,1]; 0,6[c]
Ghobadi 2015	42 (MAC: k. A.; RIC / NMA k. A.)	1 Jahr: 37 [k. A.] 3 Jahre: 41 [k. A.] 5 Jahre: 41 [k. A.]	79	1 Jahr: 33 [k. A.] 3 Jahre: 37 [k. A.] 5 Jahre: 39 [k. A.]	HR 1,2 [0,61; 2,4]; 0,59[d]
Lazarus 2010	79 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	1 Jahr: 30 [21; 41] 3 Jahre: 33 [23; 43] 5 Jahre: 33 [23; 43]	834	1 Jahr: 33 [29; 36] 3 Jahre: 37 [34; 41] 5 Jahre: 40 [36; 43]	≤ 12 Monate nach SZT: RR 1,12 [0,73; 1,72]; 0,59[e]
Robinson 2016	132 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	4 Jahre: 47 [k. A.]	3980	4 Jahre: 50 [k. A.]	HR 1,0 [0,7; 1,3]; 1,0[f]
	98 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	4 Jahre: 53 [k. A.]	3980	4 Jahre: 50 [k. A.]	HR 0,97 [0,7; 1,3]; 0,8[f]

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Ergebnisse – Rezidiv / Progression (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung (Fortsetzung)

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N (Regime in %)	**Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Ereignisraten (%)[a] [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Follikuläres Lymphom III°					
Klyuchnikov 2016	61 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	1 Jahr: 20 [10; 29] 3 Jahre: 20 [10; 29] 5 Jahre: 20 [10; 29]	135	1 Jahr: 36 [28; 44] 3 Jahre: 56 [48; 64] 5 Jahre: 61 [53; 69]	≤ 11 Monate nach SZT: HR 0,6 [0,3; 1,2]; 0,134[c, g]
Transformiertes Lymphom					
Wirk 2014	33 (MAC: 61, RIC: 33, Unbekannt: 6)	5 Jahre: 33 [17; 50]	108	5 Jahre: 54 [44; 63]	k. A.
Mantelzelllymphom					
Fenske 2014	frühe allo-SZT: 50 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	5 Jahre: 15 [7; 27]	frühe auto-SZT: 249	5 Jahre: 32 [25; 39]	k. A.
	späte allo-SZT: 88 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	5 Jahre: 38 [26; 50]	späte auto-SZT: 132	5 Jahre: 51 [41; 59]	k. A.;
Ganti 2005	17 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	5 Jahre: 21 [k. A.]	80	5 Jahre: 56 [k. A.]	k. A.
Magnusson 2014	28 (MAC: 46, RIC: 54)	5 Jahre: 25 [8; 43]	38	5 Jahre: 29 [11; 48]	k. A.

a: kumulative Inzidenz
b: relative Häufigkeit
c: adjustiert für Alter, Krankheitsstatus, Krankheitsstadium bei Diagnose
d: Konvertierung des Hazard Ratios, da in der Publikation für die inverse Richtung des Gruppenvergleichs dargestellt.
e: adjustiert für Alter, Chemosensitivität bei SZT sowie zeitabhängige Kovariable
f: adjustiert für Alter, Geschlecht, Krankheitsstatus bei SZT (sensitiv vs. refraktär), Zeit von Diagnose bis SZT, Performance Status
g: adjustiert für Geschlecht, Chemosensitivität, frühere Radiotherapien und Zeitabhängigkeit (11 Monate)
allo: allogen; auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAC: myeloablative Konditionierung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 53: Ergebnisse – Rezidiv / Progression nach Krankheitsstatus bei Stammzelltransplantation (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N	**Ereignisraten (%) [95 %-KI]**	**N**	**Ereignisraten (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom					
Chemosensitiv					
Aksentijevich 2006	13	3 Jahre: 30,0 [k. A.]	71	3 Jahre: 46,1 [k. A.]	k. A.
Chemorefraktär					
Aksentijevich 2006	32	3 Jahre: 75 [k. A.]	67	3 Jahre: 69,9 [k. A.]	k. A.
allo: allogen; auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SZT: Stammzelltransplantation					

Sekundärneoplasien

Ergebnisse zu Sekundärneoplasien werden in 4 Studien berichtet. Mit Ausnahme von Klyuchnikov 2016 zum FL III berichten alle Studien jedoch ausschließlich den Anteil an tödlichen Ereignissen, sodass der Anteil an insgesamt auftretenden Sekundärneoplasien unklar bleibt. Für keinen histologischen Subtyp wird ein Effektmaß berichtet (Tabelle 54).

Tabelle 54: Ergebnisse – Sekundärneoplasien (Fragestellung 2: B-NHL / SZT-naiv), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N (Regime in %)	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom					
Lazarus 2010	79 (MAC: 100, RIC / NMA: 0)	0 (0)[a]	837	17 (2)[a]	k. A.
Follikuläres Lymphom III°					
Klyuchnikov 2016	61 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	Gesamt: 7 (11)[b] 0 (0)[a]	136	Gesamt: 16 (12)[b] 4 (2,9[c])[a]	k. A.
Transformiertes Lymphom					
Ban-Hoefen 2013	18 (MAC: k. A., RIC / NMA: k. A.)	1 (5,6)[a]	50	1 (2)[a]	k. A.
Mantelzelllymphom					
Fenske 2014	frühe allo- bzw. auto-SZT: 50 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	1 (2)[a]	249	6 (2,4)[a]	k. A.
	späte allo- bzw. auto-SZT: 88 (MAC: 0, RIC / NMA: 100)	0 (0)[a]	132	2 (1,5)[a]	k. A.

a: tödliche Ereignisse
b: nicht tödliche Ereignisse
c: eigene Berechnung
allo: allogen; auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAC: myeloablative Konditionierung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation

A3.5 Fragestellung 3: T-NHL / Erstlinie / allo-SZT vs. systemische Therapie

Für den Vergleich von allo-SZT mit einer systemischen medikamentösen Therapie bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL in der Erstlinie konnten keine Studien identifiziert werden.

A3.6 Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT

Im Rahmen der umfassenden Informationsbeschaffung wurden mehrere vergleichende Studien zur allo-SZT bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL identifiziert. Aufgrund der variierenden Anzahl vorangegangener Therapielinien innerhalb der jeweiligen

Patientenkollektive waren die Studien teilweise nicht eindeutig der Fragestellung 3 (Erstlinie) oder 4 (höhere Linie) zuzuordnen. Um dennoch eine Berücksichtigung der Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung zu ermöglichen, wurden alle vergleichenden Studien zu T-NHL gemeinsam in diesem Abschnitt dargestellt – unabhängig von der Therapielinie. Es wird zusätzlich herausgestellt, wie deutlich die Studien jeweils Fragestellung 3 oder 4 zugeordnet werden konnten. Ebenfalls erfolgte die Ableitung der Beleglage nach Möglichkeit je Fragestellung.

A3.6.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.6.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Für den Vergleich von allo-SZT und auto-SZT bei T-NHL wurden insgesamt 4 vergleichende Studien identifiziert. Ein Studienarm der Studie Beitinjaneh 2015 konnte eindeutig Fragestellung 3 zugeordnet werden. Das Patientenkollektiv des zweiten Studienarms dieser Studie war eindeutig Fragestellung 4 zuzuordnen. Die 3 anderen Studien bestanden aus heterogen vorbehandelten Patientenkollektiven, sodass eine eindeutige Zuordnung zu Fragestellung 3 oder 4 nicht möglich war. Im Folgenden werden zunächst die Studiencharakteristika (Tabelle 55) und die Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt (Tabelle 56) sowie die Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien charakterisiert (Tabelle 57).

In allen Studien außer der Studie zum NK-Zell-Lymphom werden verschiedene PTCL zusammengefasst. Den am häufigsten auftretenden Lymphom-Subtyp bei Patientinnen und Patienten mit allo-SZT stellt das PTCL-NOS dar, im Patientenkollektiv mit auto-SZT wird für die Studie Smith 2013 zudem ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit ALCL berichtet. Für diese Patientengruppe ist der ALK-Status mehrheitlich unbekannt: In beiden Studienarmen waren 14 Patientinnen und Patienten ALK-positiv, 8 ALK-negativ und 90 Patientinnen und Patienten wiesen einen unbekannten ALK-Status auf. Die Prognose der Patientinnen und Patienten wurde in den Studien, soweit hierzu Daten berichtet wurden, unterschiedlich erfasst: Mehrheitlich berichten die Studien Ergebnisse zum Internationalen Prognostischen Index (IPI), in einer Studie (Smith 2013) werden aber auch Daten zum Prognoseindex für T-Zell-Lymphom (PIT) dargestellt. In allen Studien, in denen Angaben zu einem Prognoseindex berichtet werden, weisen die Patientinnen und Patienten mit allo-SZT ein höheres Risiko auf als Patientinnen und Patienten mit auto-SZT. Angaben zur Zeitspanne zwischen Rezidiv und allo-SZT, was ebenfalls als Risikofaktor anzusehen ist, werden in keiner Publikation berichtet.

Im Anschluss an die Tabellen zur Charakterisierung der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien werden die Details der durchgeführten Prüf- und Vergleichsinterventionen in Tabelle 58 zusammengefasst.

Tabelle 55: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Zentren / Ort / Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer Monate [Min; Max]	Relevante Endpunkte[a]
Fragestellung 3: T-NHL gesamt, Erstlinie					
Beitinjaneh 2015	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	allo-SZT: 11 auto-SZT: 47	1 Zentrum; USA; 1990–2009	allo-SZT: 45 [9–90][b] auto-SZT: 35 [3–145][b]	**primär:** OS, PFS
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie					
Busemann 2014	retrospektive Verlaufs-beobachtung mit IPDs	allo-SZT: 14 auto-SZT: 6	1 Zentrum; Deutschland; 1996–2013	Gesamt: 16 [1–160][c]	**primär:** k. A. **sekundär:** OS, Rezidiv / Progress, aGvHD, cGvHD, COD
Smith 2013	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	allo-SZT: 126 auto-SZT: 115	72 bzw. 67 Zentren[d] (CIBMTR-Register); USA; 1996–2006	allo-SZT: 49 [3–157][b] auto-SZT: 71 [3–167][b]	**primär:** NRM, Rezidiv / Progress, PFS, OS **sekundär:** aGvHD, cGvHD
Fragestellung 4: T-NHL gesamt, höhere Linie					
Beitinjaneh 2015	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	allo-SZT: 41 auto-SZT: 35	1 Zentrum; USA; 1990–2009	k. A.	**primär:** OS, PFS
Fragestellung 3 + 4: Natürliche-Killerzellen-Lymphom, Erst- und höhere Linie					
Suzuki 2006	retrospektive Verlaufs-beobachtung mit IPDs	allo-SZT: 10[e] auto-SZT: 24[f]	k. A.; Japan; 1994–1998	Gesamt: 51 [k. A.][g]	**primär:** k. A. **sekundär:** OS[h]

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: mediane Beobachtungsdauer der Überlebenden
c: eigene Berechnung aus Angabe in Jahren
d: Die Patienten mit allo-SZT wurden in 72 Zentren, die Patienten mit auto-SZT in 67 Zentren eingeschlossen.
e: Von 15 berichteten Patienten sind 5 (33 %) unter 18 Jahre alt. Es werden nur Daten zu den 10 erwachsenen Patienten dargestellt.
f: Von 25 berichteten Patienten ist einer (4 %) unter 18 Jahre alt. Es werden nur Daten zu den 24 erwachsenen Patienten dargestellt.
g: mediane Beobachtungsdauer nach Diagnosestellung
h: Der Anteil von Patienten < 18 Jahren beträgt 33 %. Ergebnisse zu Endpunkten, die nicht anhand individueller Patientendaten berechnet werden können, werden daher nicht dargestellt.

aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; allo: allogen; auto: autolog; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; COD: Todesursache; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angaben; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RFS: rezidivfreies Überleben; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Tabelle 56: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Fragestellung 3: T-NHL gesamt, Erstlinie		
Beitinjaneh 2015	▪ histologisch gesicherte Diagnose eines T-NHL ▪ ECOG Performance-Status[a] ≤ 2 ▪ keine unkontrollierte, aktive Infektion oder symptomatische Organdysfunktion	▪ primär kutane T-NHL ▪ ALK^+-ALCL
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie		
Busemann 2014	▪ k. A.	▪ k. A.
Smith 2013	▪ T-NHL ▪ Alter ≤ 60 Jahre ▪ 1. auto-SZT oder allo-SZT	▪ Vorläufer-T-Zell-Lymphome ▪ primär kutanes T-Zell-Lymphom ▪ 2. Stammzelltransplantation ▪ identische Zwillinge als Spender ▪ mismatched verwandte Spender ▪ Nabelschnurblut-Transplantationen
Fragestellung 4: T-NHL gesamt, höhere Linie		
Beitinjaneh 2015	▪ histologisch gesicherte Diagnose eines T-NHL ▪ ECOG Performance-Status[a] ≤ 2 ▪ keine unkontrollierte, aktive Infektion oder symptomatische Organdysfunktion	▪ primär kutane T-NHL ▪ ALK^+-ALCL
Fragestellung 3 + 4: Natürliche-Killerzellen-Lymphom, Erst- und höhere Linie		
Suzuki 2006	▪ k. A.	▪ k. A.

a: in der Publikation als Zubrod Performance-Status bezeichnet

allo: allogen; auto: autolog; ALK^+: anaplastische Lymphomkinase positiv; ALCL: anaplastisches großzelliges Lymphom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angaben; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Tabelle 57: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]** Median [Min; Max]	**Geschlecht [w / m]** %	**Histologischer Subtyp** n (%)	**Prognoseindex zum Zeitpunkt der SZT** n (%)	**ECOG-Status vor der SZT** n (%)	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der SZT** n (%)	**Erkrankungsstatus bei Transplantation** Response %	**Anzahl an Vorbehandlungen** Median [Min; Max]	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und SZT [Monate]** Median [Min; Max]
Fragestellung 3: T-NHL gesamt, Erstlinie										
Beitinjaneh 2015										
allo-SZT	11	55 [47; 62]	27[a] / 73	PTCL-NOS: 4 (36) ALK⁻-ALCL: 1 (9) AITL: 3 (27) NKTCL: 1 (9) HSTCL: 2 (18)	IPI > 1: 4 (36)	≤ 2: 11 (100)[b]	k. A. / 3 (27)	CR1/PIF CR: 55 PIF / PR: 45	2 [k. A.][c]	k. A.
auto-SZT	47	49 [18; 75]	32[a] / 68	PTCL-NOS: 24 (51) ALK⁻-ALCL: 4 (9) AITL: 10 (21) NKTCL: 2 (4) HSTCL: 6 (13) SPTCL: 1 (2)	IPI > 1: 5 (11)	≤ 2: 47 (100)[b]	k. A. / 2 (4)	CR1/PIF CR: 81 PIF / PR: 19	1 [k. A.][c]	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**Prognoseindex zum Zeitpunkt der SZT**	**ECOG-Status vor der SZT**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der SZT**	**Erkrankungsstatus bei Transplantation**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und SZT [Monate]**
		Median [Min; Max]	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie										
Busemann 2014										
allo-SZT	14	46 [21; 64][a]	43 / 57[a]	PTCL-NOS: 6 (43)[a] AITL: 2 (14)[a] T-PLL: 1 (7)[a] ALCL: 3 (21)[a] kutane T-NHL: 2 (14)[a]	IPI 0: 1 (7)[a] IPI 1: 3 (21)[a] IPI 2: 4 (29)[a] IPI 3: 6 (43)[a]	k. A.	k. A.	CR: 50[a] PR: 50[a]	2 [1; 8][d]	11 [3; 74][a]
auto-SZT	6	51 [41; 64][a]	17 / 83[a]	PTCL-NOS: 2 (33)[a] ALCL: 1 (17)[a] AITL: 1 (17)[a] T-LBL: 1 (17)[a] NKTCL: 1 (17)[a]	IPI 0: 2 (33)[a] IPI 1: 0 IPI 2: 2 (33)[a] IPI 3: 2 (33)[a]	k. A.	k. A.	CR: 50[a] PR: 33[a] PD: 17[a]	2 [1; 3][d]	4 [3; 85][a]

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**Prognoseindex zum Zeitpunkt der SZT**	**ECOG-Status vor der SZT**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der SZT**	**Erkrankungsstatus bei Transplantation**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und SZT [Monate]**
		Median [Min; Max]	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**
Smith 2013										
allo-SZT	126	38 [5; 60][e]	28[a] / 72	ALCL: 51 (40) PTCL-NOS: 63 (50) AITL: 12 (10)	PIT 0: 42 (33) PIT 1: 42 (33) PIT 2: 16 (13) X: 26 (21)	≥ 1[f]: 41 (33)	44 (35) / 19 (15)	CR1: 14 CR2+: 16 PIF-s: 18 PIF-o: 18 Rez.-s: 17 Rez.-o: 14 X: 3	3 [k. A.][g]	11 [3; 69][h]
auto-SZT	115	43 [4; 60][e]	39a / 61	ALCL: 61 (53) PTCL-NOS: 39 (34) AITL: 15 (13)	PIT 0: 49 (43) PIT 1: 41 (36) PIT 2: 3 (2) X: 22 (19)	≥ 1[f]: 31 (27)	21 (18) / 1 (1)	CR1: 35 CR2+: 21 PIF-s: 14 PIF-o: 5 Rez.-s: 15 Rez.-o: 9 X: 2	2 [k. A.][i]	10 [2; 229][j]

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**Prognoseindex zum Zeitpunkt der SZT**	**ECOG-Status vor der SZT**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der SZT**	**Erkrankungsstatus bei Transplantation**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und SZT [Monate]**
		Median [Min; Max]	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**
Fragestellung 4: T-NHL gesamt, höhere Linie										
Beitinjaneh 2015										
allo-SZT	35	43 [22; 73]	40[a] / 60	PTCL-NOS: 15 (43) ALK⁻-ALCL: 4 (11) AITL: 1 (3) NKTCL: 9 (26) HSTCL: 1 (3) SPTCL: 2 (6) EATL: 3 (9)	IPI > 1: 8 (23)	≤ 2: 35 (100)[b]	k. A. / 6 (17)	Rez.-s.: 51 Rez.-ref.: 49	3 [k. A.][c]	17 [2; 135]
auto-SZT	41	56 [25; 74]	41[a] / 59	PTCL-NOS: 16 (39) ALK⁻-ALCL: 14 (34) AITL: 5 (12) NKTCL: 4 (10) SPTCL: 1 (2) EATL: 1 (2)	IPI > 1: 9 (22)	≤ 2: 41 (100)[b]	k. A. / 1 (2)	Rez.-s.: 76 Rez.-ref.: 24	2 [k. A.][c]	20 [7; 113]

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) (Fortsetzung)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht [w / m]**	**Histologischer Subtyp**	**Prognoseindex zum Zeitpunkt der SZT**	**ECOG-Status vor der SZT**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der SZT**	**Erkrankungsstatus bei Transplantation**	**Anzahl an Vorbehandlungen**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und SZT [Monate]**
		Median [Min; Max]	**%**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**Response %**	**Median [Min; Max]**	**Median [Min; Max]**
Fragestellung 3 + 4: Natürliche-Killerzellen-Lymphom, Erst- und höhere Linie										
Suzuki 2006										
allo-SZT	10	29,5 [18; 49][a]	80 / 20[a]	MNKL: 1 (10[a]) BNKL: 3 (30[a]) ANKL: 2 (20[a]) ENKL-Nasal: 4 (40[a])	k. A.	k. A.	k. A.	CR1: 30[a] Ref.: 50[a] Rez.1: 20[a]	k. A.	5 [1; 31][a]
auto-SZT	24	45,5 [19; 62][a]	21 / 79[a]	MNKL: 2 (8[a]) BNKL: 5 (21[a]) ANKL: 1 (4[a]) ENKL-nasal: 15 (63[a]) ENKL-kutan: 1 (4[a])	k. A.	k. A.	k. A.	CR1: 38[a] CR2: 21[a] PR1: 8[a] Ref.: 17[a] Rez.1: 13[a] Rez.2: 4[a]	k. A.	7,5 [4; 45][a]

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung
b: Umgerechnet aus dem Zubrod Performance-Status; ein Zubrod Performance-Status ≤ 2 wurde als Einschlusskriterium berichtet.
c: Anzahl an vorherigen Chemotherapieregimen
d: Anzahl der verwendeten Chemotherapieregime. Im Median erhielten die Patienten in allo- und auto-SZT-Gruppe 8,5 ([Min; Max]: [2; 38]) Therapiezyklen.
e: Der Anteil von Patientinnen und Patienten im Alter von ≤ 20 Jahren betrug in der Gruppe mit allo-SZT 17 % und in der Gruppe mit auto-SZT 9 %.
f: umgerechnet aus dem Karnofsky-Status
g: Anzahl an Vorbehandlungen (n (%)): 1: 18 (14); 2: 38 (30); ≥ 3: 55 (43); X: 7 (6)
h: Monate (%): ≤ 6: 22 (17); 6–12: 53 (42); 12–18: 26 (21); 18–24: 9 (7); > 24: 16 (13)
i: Anzahl an Vorbehandlungen (n (%)): 1: 19 (17); 2: 55 (48); ≥ 3: 39 (34); X: 2 (2)
j: Monate (%): ≤ 6: 14 (12); 6–12: 57 (50); 12–18: 15 (13); 18–24: 11 (10); > 24: 18 (16)

AITL: angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom; ALCL: anaplastisches großzelliges Lymphom; ALK⁻: anaplastische Lymphomkinase negativ; allo: allogen; ANKL: aggressive Natürliche-Killerzellen-Leukämie; auto: autolog; BNKL: blastisches Natürliche-Killerzellen-Lymphom; CR: komplette Remission; CR1: 1. komplette Remission; CR2(+): 2. (und höhere) komplette Remission; EATL: Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ENKL: Extranodales NK/T-Zell-Lymphom; HSTCL: hepatosplenisches T-Zell-Lymphom; IPI: Internationaler Prognostischer Index; k. A.: keine Angaben; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MNKL: myeloide/Natürliche-Killerzellen-Vorläufer-Leukämie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NKTCL: NK/T-Zell-Lymphom; NOS: nicht näher spezifiziert; PD: progressive Erkrankung; PIF-o: primäres Induktionsversagen, andere; PIF-s: primäres Induktionsversagen, sensitiv; PIT: Prognoseindex für T-Zell-Lymphome; PR: partielle Remission; PR1: 1. partielle Remission; PTCL: peripheres T-Zell-Lymphom; Ref.: primär refraktär; Rez.1: 1. Rezidiv; Rez.2: 2. Rezidiv; Rez.-o.: Rezidiv, andere; Rez.-ref.: Rezidiv, refraktär; Rez.-s: Rezidiv, sensitiv; SPTCL: subkutanes Panniculitis-ähnliches T-Zell-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation; T-LBL: T Lymphoblastisches Lymphom; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; T-PLL: T-Zell Prolymphozytenleukämie; w: weiblich; X: unbekannt/keine Angabe

Tabelle 58: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT)

Studie			
Fragestellung 3: T-NHL gesamt, Erstlinie			
Beitinjaneh 2015			
allo-SZT		**auto-SZT**	
Konditionierung[a] (n (%)):		**Konditionierung[a] (n (%)):**	
Flu/Cy:	k. A. (28)	BEAM / BEAC:	k. A. (87)
Mel/Flu:	k. A. (13)	Bu-haltige Regime:	k. A. (13)
BEAM:	k. A. (59)		
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**	
KM: k. A.; PBST: k. A.		KM: k. A.; PBST: k. A.	
MAC: k. A.; RIC / NMA: k. A.			
MSD: 8 (73[b]); UD: 3 (27[b])			
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**	
1990–2000	1 (9)	1990–2000	7 (15)
2000–2009	10 (91)[b]	2000–2009	40 (85)[b]
GvHD-Prophylaxe (n (%)):			
k. A.			
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie			
Busemann 2014			
allo-SZT[c]		**auto-SZT[d]**	
Konditionierung (n (%)):		**Konditionierung (n (%)):**	
Bu/Etoposid/Cy:	5 (36[b])	Bu/Cy:	3 (50[b])
Treosulfan/Flu:	3 (21[b])	BEAM:	1 (17[b])
TBI/Flu:	2 (14[b])	VIC:	1 (17[b])
Bu/Flu:	1 (7[b])	Bu/Thiotepa	1 (17[b])
Bu/Cy:	1 (7[b])		
Mel/Flu:	1 (7[b])		
Bu/Mel/Flu:	1 (7[b])		
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**	
KM: k. A.; PBST: k. A.		KM: k. A.; PBST: k. A.	
MAC: 7 (50); RIC: 7 (50)[b]			
MRD: 5 (36[b]); MUD: 9 (64[b])			
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**	
1996–2013:	14 (100)	1996–2013:	6 (100)
GvHD-Prophylaxe (n (%)):			
Alemtuzumab:	10 (71[b])		
ATG:	1 (7[b])		
CSA + MTX:	12 (86[b])		
CSA + MMF:	2 (14[b])		

(Fortsetzung)

Tabelle 58: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) (Fortsetzung)

Studie			
Smith 2013			
allo-SZT		**auto-SZT**	
Induktionstherapie:		**Induktionstherapie:**	
im Median 3 vorausgegangene Zyklen konventioneller Chemotherapie		im Median 2 vorausgegangene Zyklen konventioneller Chemotherapie	
Konditionierung (n (%)):		**Konditionierung (n (%)):**	
TBI:	60 (48)	TBI:	26 (23)
		BEAM + Ähnliches:	65 (57)
		Cy oder Ähnliches:	14 (12)
		Bu + Mel/Bu + Cy:	4 (3)
		andere:	6 (5)
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**	
KM: 36 (29); PBST: 90 (71)		KM: 10 (9); PBST: 105 (91)	
MAC: 74 (59); RIC / NMA: 45 (36); Unbekannt: 7 (5)			
MRD: 76 (60); MUD: 30 (24); MMUD: 20 (16)			
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**	
1996–1998	16 (13)	1996–1998	43 (37)
1999–2001	23 (18)	1999–2001	39 (34)
2002–2004	39 (31)	2002–2004	22 (19)
2005–2006	48 (38)	2005–2006	11 (10)
GvHD-Prophylaxe (n (%)):			
T-Zell-Depletion ± andere:	14 (11)		
MTX + Ciclosporin ± andere:	46 (37)		
Ciclosporin ± andere:	28 (22)		
MTX + Tacrolimus ± andere:	23 (18)		
Tacrolimus ± andere:	12 (10)		
andere:	3 (2)		

(Fortsetzung)

Tabelle 58: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT) (Fortsetzung)

Studie			
Fragestellung 4: T-NHL gesamt, höhere Linie			
Beitinjaneh 2015			
allo-SZT		**auto-SZT**	
Konditionierung[a] (n (%)):		**Konditionierung[a] (n (%)):**	
Flu/Cy:	k. A. (28)	BEAM / BEAC:	k. A. (87)
Mel/Flu:	k. A. (13)	Bu-haltige Regime:	k. A. (13)
BEAM:	k. A. (59)		
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**	
KM: k. A.; PBST: k. A.		KM: k. A.; PBST: k. A.	
MAC: k. A.; RIC / NMA: k. A.			
MSD: 19 (54[b]); MUD: 9 (26[b]); MMUD: 7 (20[b])			
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**	
1990–2000:	13 (37)	1990–2000:	15 (37)
2000–2009:	22 (63)[b]	2000–2009:	26 (63)
GvHD-Prophylaxe (n (%)):			
k. A.			
Fragestellung 3 + 4: Natürliche-Killerzellen-Lymphom, Erst- und höhere Linie			
Suzuki 2006			
allo-SZT		**auto-SZT**	
Konditionierung (n (%)):		**Konditionierung (n (%)):**	
TBI:	10 (100[b])		
Transplantation (n (%)):		**Transplantation (n (%)):**	
KM: 7 (70[b]); PBST: 3 (30[b])			
MAC: 10 (100[b])			
MSD: 10 (100[b])			
Jahr der Transplantation (n (%)):		**Jahr der Transplantation (n (%)):**	
1994–1998	10 (100)	1994–1998	24 (100)
GvHD-Prophylaxe (n (%)):			
MTX + Ciclosporin / MTX + Tacrolimus:	10 (100)		

a: Die Angaben zu den Konditionierungsregimen beziehen sich auf alle in der Studie berichteten Patientinnen und Patienten mit SZT unabhängig von der Therapielinie.
b: eigene Berechnung
c: 1 Patientin oder Patient erhielt die allo-SZT im Rahmen der Primärtherapie, 13 Patientinnen und Patienten im Rahmen der Salvage-Therapie.
d: 2 Patientinnen oder Patienten erhielten die auto-SZT im Rahmen der Primärtherapie, 4 Patientinnen oder Patienten im Rahmen der Salvage-Therapie.
allo: allogen; auto: autolog; ATG: Anti-Thymozyten-Globulin; BEAC: Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Cyclophosphamid; BEAC: Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Cyclophosphamid; BEAM: Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; Bu: Busulfan; CB: Nabelschnurblut; CSA: Ciclosporin A; Cy: Cyclophosphamid; Flu: Fludarabin; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; k. A.: keine Angaben; KM: Knochenmark; MAC: myeloablative Konditionierung; Mel: Melphalan; MMF: Mycophenolat-Mofetil; MMUD: nicht HLA-kompatibler Fremdspender; MRD: HLA-kompatibler Familienspender; MSD: HLA-kompatibler Geschwisterspender; MTX: Methotrexat; MUD: HLA-kompatibler Fremdspender; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; PBST: periphere Blutstammzellen; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation; TBI: Ganzkörperbestrahlung; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; UD: Fremdspender; VIC: Etoposid, Idarubicin, Cytarabin

A3.6.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in Tabelle 59 dargestellt. Ebenso wie in Fragestellung 2 werden weitere Faktoren, die Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben, nicht weiter bewertet, wenn das Kriterium „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ nicht erfüllt ist. Für diese Studien erfolgt keine weitere Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene, da diese Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Ergebnisse dieser Studien werden ergänzend in Abschnitt A3.6.3 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für die einzige verbleibende Studie als hoch anzusehen.

Tabelle 59: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte Studien
(Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT)

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie							
Beitinjaneh 2015	unklar	nein			entfällt		
Busemann 2014	unklar	nein[a]			entfällt		
Smith 2013	nein	ja	nein	nein	unklar	ja	hoch
Fragestellung 3 + 4: Natürliche-Killerzellen-Lymphom, Erst- und höhere Linie							
Suzuki 2006	nein	nein[a]			entfällt		

a: Es liegen individuelle Patientendaten vor. Aufgrund geringer Patientenzahl ist jedoch die Adjustierung für alle relevanten Faktoren nicht möglich.
T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

A3.6.2 Patientenrelevante Endpunkte

A3.6.2.1 Gesamtüberleben

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesamtüberleben

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben ist in Tabelle 60 dargestellt.

Tabelle 60: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtüberleben (OS) (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**ITT-Prinzip adäquat umgesetzt**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Fragestellung 3: T-NHL gesamt, Erstlinie						
Beitinjaneh 2015			entfällt			
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie						
Busemann 2014			entfällt			
Smith 2013	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch
Fragestellung 4: T-NHL gesamt, höhere Linie						
Beitinjaneh 2015			entfällt			
Fragestellung 3 + 4: Natürliche-Killerzellen-Lymphom, Erst- und höhere Linie						
Suzuki 2006			entfällt			
ITT: Intention to treat; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom						

Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Zwar werden Ergebnisse zu Gesamtüberleben in allen eingeschlossenen Studien berichtet, aufgrund der Nichtvergleichbarkeit zwischen den Studienkollektiven – und der im Folgenden nicht adäquaten Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren – können jedoch lediglich Ergebnisse aus einer Studie für die Bewertung herangezogen werden. Ergebnisse der übrigen Studien werden ergänzend in Abschnitt A3.6.3 dargestellt. Die für die Bewertung verfügbaren Daten sind in Tabelle 61 aufgeführt. Die einzige für die Bewertung herangezogene Studie Smith 2013 berichtet, dass sich die Gruppen bei einem HR von 1,43 nicht statistisch signifikant unterscheiden. Auf Basis dieser Studie, die wegen des heterogen vorbehandelten Patientenkollektivs weder eindeutig Fragestellung 3 noch Fragestellung 4 zuzuordnen war, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der allo-SZT für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Tabelle 61: Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT)

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N (Regime in %)	**Überlebensraten (%) [95 %-KI]**[a]	**N**	**Überlebensraten (%) [95 %-KI]**[a]	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie					
Smith 2013	**Gesamt**				
	126 (MAC: 59; RIC: 36; Unbekannt: 5)	1 Jahr: 55 [k. A.] 3 Jahre: 46 [k. A.]	115	1 Jahr: 68 [59; 76] 3 Jahre: 59 [49; 68]	HR: 1,43 [0,95; 2,14]; 0,088[b]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: adjustiert für Anzahl der Chemotherapielinien und Krankheitsstatus
allo: allogen; auto: autolog; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MAC: myeloablative Konditionierung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Smith berichtet neben dem Gesamtüberleben für alle Patientinnen und Patienten auch Ergebnisse nach histologischem Subtyp. Hierbei handelt es sich um Ereignisraten, bei denen die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht berücksichtigt wurden. Die Daten sind somit nicht fazitrelevant. Eine ergänzende Darstellung erfolgt in Abschnitt A3.6.3, Tabelle 66. Ebenso werden Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten, die sich nicht in 1. Remission (Patientinnen und Patienten mit 2. oder höherer kompletter Remission, primärem Induktionsversagen oder Rezidiv) befinden, nicht für die Bewertung herangezogen (Tabelle 67).

A3.6.2.2 Therapieassoziierte und nicht rezidivbedingte Mortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu therapieassoziierter und nicht rezidivbedingter Mortalität

Ergebnisse zur therapieassoziierten Mortalität werden nur in 1 Studie (Smith 2013) nach histologischem Subtyp als unadjustierte Ereignisraten dargestellt. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt.

Ergebnisse zur nicht rezidivbedingten Mortalität wurden in 3 Studien berichtet. Für 2 dieser Studien wurde bereits auf Studienebene die Vergleichbarkeit der Gruppen und die adäquate Berücksichtigung prognostischer Faktoren verneint, sodass eine weitere Bewertung auf Endpunktebene an dieser Stelle ebenfalls entfällt. Für die Studie Smith 2013 zeigt sich auf Endpunktebene eine unzureichende Adjustierung, sodass die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Tabelle 62 gibt eine Übersicht der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

Tabelle 62: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: nicht rezidivbedingte Mortalität (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**ITT-Prinzip adäquat umgesetzt**	**Ergebnis-unabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie						
Busemann 2014	entfällt					
Smith 2013	hoch	nein	nein	unklar	nein[a]	hoch
Fragestellung 4: T-NHL, höhere Linie						
Beitinjaneh 2015	entfällt					

a: Die Adjustierung für diesen Endpunkt ist nicht ausreichend.
ITT: Intention to treat; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Ergebnisse zu therapieassoziierter und nicht rezidivbedingter Mortalität

Für die Endpunkte therapieassoziierte und nicht rezidivbedingte Mortalität liegen aus keiner Studie geeignete Daten vor.

A3.6.2.3 Krankheitsfreies Überleben

Für die Endpunkte krankheitsfreies Überleben wurden keine fazitrelevanten Daten berichtet. Alle Daten wurden nur ergänzend dargestellt.

A3.6.2.4 Akute und chronische GvHD

Ergebnisse zum Anteil der akuten GvHD und der chronischen GvHD werden in den Studien Busemann 2014 und Smith 2013 berichtet (siehe Tabelle 63), deren Patientenkollektive heterogen vorbehandelt waren und somit nicht eindeutig Fragestellung 3 oder 4 zugeordnet werden konnten. Die aGvHD Grad II-IV trat mit einem Anteil von 8 bis 29 % auf. Busemann 2014 berichtet für die cGvHD einen Anteil von 21 (limitierte cGvHD) bzw. 14 % (extensive cGvHD). Ob sich die Angaben zur cGvHD bei Smith 2013 nur auf die extensive cGvHD beziehen oder auch die limitierte cGvHD einschließen, bleibt unklar. Der Anteil der cGvHD nach 3 Jahren beträgt je nach histologischem Subtyp 22 bis 43 %. Der Anteil an tödlicher GvHD wird von den Autorinnen und Autoren mit 4 % berichtet.

Bei einer schweren bzw. extensiven GvHD ist neben einer erhöhten Mortalität von einer Beeinträchtigung der Lebensqualität auszugehen. Da es sich bei der GvHD um einen spezifischen Nebenwirkungsaspekt der allo-SZT handelt, welcher unter den potenziellen Vergleichsinterventionen nicht auftritt, wurde diese als Anhaltspunkt für einen Schaden der

allo-SZT gewertet. Aufgrund des heterogen vorbehandelten Patientenkollektivs war dieses Ergebnis nicht eindeutig Fragestellung 3 oder 4 zuzuordnen.

Tabelle 63: Ergebnisse – GvHD (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT)

Studie	Definition der Zielgröße	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie			
Busemann 2014	aGvHD Grad I	14	2 (14,3[b])
	aGvHD Grad II		2 (14,3[b])[c]
	aGvHD Grad III[a]		2 (14,3)
	limitierte cGvHD		3 (21,4[b])
	extensive cGvHD		2 (14,3[b])
Smith 2013	aGvHD Grad II-IV	126	AITL: k. A. (8) ALCL: k. A. (18) PTCL-NOS: k. A. (10)
	cGvHD nach 1 Jahr		AITL: k. A. (27) ALCL: k. A. (20) PTCL-NOS: k. A. (41)
	cGvHD nach 3 Jahren		AITL: k. A. (27) ALCL: k. A. (22) PTCL-NOS: k. A. (43)
	tödliche GvHD	119	5 (4,2[b])

a: Bei keinem Patienten liegt eine aGvHD Grad IV vor.
b: eigene Berechnung
c: Bei einem dieser Patienten wird berichtet, dass er eine aGvHD Grad I-II aufweist.
aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; AITL: angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom; ALCL: anaplastisches großzelliges Lymphom; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PTCL-NOS: peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

A3.6.2.5 Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen

Ergebnisse zu schwerwiegenden Infektionen werden in keiner Studie berichtet. In 1 Studie (Smith 2013) werden tödliche Infektionen berichtet, ohne dass hier auf die Zahl der Gesamtereignisse eingegangen wird. Die Ergebnisse zu tödlichen Infektionen sind in Abschnitt A3.6.2.7 beziehungsweise Tabelle 64 dargestellt.

A3.6.2.6 Sekundärneoplasien

Ergebnisse zu Sekundärneoplasien wurden in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet.

A3.6.2.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Neben Angaben zur GvHD wurden unerwünschte Wirkungen ebenfalls nur in den 2 Studien Busemann 2014 und Smith 2013 berichtet, die nicht eindeutig Fragestellung 3 oder 4

zugeordnet werden konnten (Tabelle 64). Es liegt kein dramatischer Unterschied im Auftreten der UEs mit Todesfolge vor. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der allo-SZT. Aufgrund des heterogen vorbehandelten Patientenkollektivs war dieses Ergebnis nicht eindeutig Fragestellung 3 oder 4 zuzuordnen.

Tabelle 64: Unerwünschte Wirkungen mit Todesfolge (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT)

Studie	**Todesursache**	**allo-SZT**				**auto-SZT**	
		N	**Anzahl (%)**			**N**	**Anzahl (%)**
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie							
Busemann 2014		14				6	
	EBV-PTLD			2 (14,3[a])			0 (0)
	Sepsis			0 (0)			1 (16,7[a])
Smith 2013		**MAC**		**RIC / NMA**			
		N	**Anzahl (%)**	**N**	**Anzahl (%)**		
		74		45		115	
	Infektion		2 (2,7[a])		3 (6,7[a])		4 (3,5[a])
	Pneumonie		4 (5,4[a])		2 (4,4[a])		0 (0)
	Akutes Atemnot-syndrom		2 (2,7[a])		0 (0)		2 (1,7[a])
	Organversagen		10 (13,5[a])		3 (6,7[a])		4 (3,5[a])
	Graftversagen		0 (0)		0 (0)		1 (0,9[a])
	Hämorrhagie		3 (4,1[a])		1 (2,2[a])		0 (0)
	Lungentoxizität		2 (2,7[a])		0 (0)		0 (0)
	Kardialer oder zerebraler Tod		1 (1,4[a])		1 (2,2[a])		0 (0)

a: eigene Berechnung
allo: allogen; auto: autolog; EBV-PTLD: Epstein-Barr-Virus-assoziierte post-Transplantations-Lymphoproliferative Erkrankung; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; MAC: myeloablative Konditionierung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NMA: nicht myeloablative Konditionierung; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

A3.6.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet.

A3.6.2.9 Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

A3.6.2.10 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

A3.6.2.11 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Studie Smith 2013 berichtet Ergebnisse zu Gesamtüberleben, therapieassoziierter Mortalität, nicht rezidivbedingter Mortalität, krankheitsfreiem Überleben und zu Rezidiven nach histologischem Subtyp. Zudem werden Ergebnisse zu Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben nach Remissionsstatus (Beitinjaneh 2015, Smith 2013) und Chemosensitivität (Beitinjaneh 2015) berichtet. In Smith 2013 werden ebenfalls Ergebnisse zu nicht rezidivbedingter Mortalität sowie zu Rezidiven für Patientinnen und Patienten, die sich nicht in 1. Remission befinden, aufgeführt. Es liegen in der Studie jedoch keine Basischarakteristika für die Prüf- bzw. Vergleichsintervention nach histologischem Subtyp, Remissionsstatus oder Chemosensitivität vor. Der Einfluss wichtiger Störgrößen und Verzerrungen kann daher nicht abgeschätzt werden. Auch wurden von den Autorinnen und Autoren in der statistischen Auswertung keine oder eine unzureichende Anzahl prognostischer Faktoren berücksichtigt. In keiner Publikation erfolgt der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte anhand eines adäquaten Homogenitäts- bzw. Interaktionstests. Die Ergebnisse werden daher ergänzend in Abschnitt A3.6.3 dargestellt. Eigene Berechnungen zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren waren nicht möglich.

A3.6.3 Ergänzende Darstellung ohne Fazitrelevanz

Die im Folgenden dargestellten Tabellen (Tabelle 65 bis Tabelle 77) stellen eine ergänzende Darstellung nicht fazitrelevanter Ergebnisse aus vergleichenden Studien zu T-NHL dar. Ein Effektschätzer zum Vergleich der Interventionen wurde entweder nicht berichtet oder die Adjustierung des Regressionsmodells war unklar beziehungsweise unzureichend. Aufgrund der zum Teil geringen Patientenzahlen in den Studien ist davon auszugehen, dass eine adäquate Adjustierung jedoch nicht immer möglich war. So lagen für die Studie Suzuki 2006 individuelle Patientendaten vor, anhand derer das mediane Überleben sowohl für Patientinnen und Patienten nach allo-SZT als auch für Patientinnen und Patienten nach auto-SZT berechnet werden konnte (Tabelle 66). Für die Berechnung eines adjustierten Effektschätzers mit einer adäquaten Berücksichtigung prognostischer Faktoren war die Datenlage jedoch unzureichend.

Gesamtüberleben

Tabelle 65: Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N (Regime in %)	**Überlebensraten (%) [95 %-KI]**[a]	**N**	**Überlebensraten (%) [95 %-KI]**[a]	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Fragestellung 3: T-NHL gesamt, Erstlinie					
Beitinjaneh 2015	11 (MAC: 59; RIC: 41)	4 Jahre: 54 [k. A.]	47	4 Jahre: 76 [56; 88]	k. A
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie					
Busemann 2014	14 (MAC: 50; RIC: 50)	3 Jahre: 53,8 [k. A.] 4 Jahre: MRD: 80 [k. A.] MUD: 50 [k. A.]	6	3 Jahre: 50,0 [k. A.] 4 Jahre: 34,6 [k. A.]	k. A.
Fragestellung 4: T-NHL gesamt, höhere Linie					
Beitinjaneh 2015	35 (MAC / RIC: k. A.)	4 Jahre: 36 [k. A.]	41	4 Jahre: 50 [k. A.]	k. A.

a: Kaplan-Meier-Schätzung

allo: allogen; auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAC: myeloablative Konditionierung; MRD: HLA-kompatibler Familienspender; MUD: HLA-kompatibler Fremdspender; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Tabelle 66: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach histologischem Subtyp (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N	**Überlebensraten (%) [95 %-KI]**[a]	**N**	**Überlebensraten (%) [95 %-KI]**[a]	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie					
Smith 2013	**Anaplastisches großzelliges Lymphom**				
	51[b]	1 Jahr: 49 [35; 62] 3 Jahre: 41 [27; 54]	61[b]	1 Jahr: 73 [60; 83] 3 Jahre: 68 [54; 78]	k. A.
	Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht näher spezifiziert				
	63	1 Jahr: 52 [38; 64] 3 Jahre: 42 [30; 55]	39	1 Jahr: 64 [46; 77] 3 Jahre: 45 [27; 62]	HR: k. A.; n. s.[c]
	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom				
	12	1 Jahr: 92 [70; 100] 3 Jahre: 83 [56; 98]	15	1 Jahr: 60 [35; 82] 3 Jahre: 51 [26; 76]	k. A.
Fragestellung 3 + 4: Natürliche-Killerzellen-Lymphom, Erst- und höhere Linie					
Suzuki 2006[d]	10	medianes Überleben: 4 [1; 24][e]	24	medianes Überleben: 16 [5; n. b.][e]	k. A.

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: anaplastische Lymphomkinase-Status für Patientinnen und Patienten mit auto- oder allo-SZT: positiv n = 14, negativ n = 8, unbekannt n = 90
c: Adjustierung des Modells unklar
d: Es liegen individuelle Patientendaten vor. Aufgrund geringer Patientenzahl ist jedoch die Adjustierung für alle relevanten Faktoren nicht möglich.
e: eigene Berechnung für mediane Überlebenszeit und Konfidenzintervall (Kaplan-Meier-Schätzung)
allo: allogen; auto: autolog; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. s.: nicht signifikant; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Tabelle 67: Ergebnisse – Gesamtüberleben (OS) nach Krankheitsstatus bei Stammzelltransplantation (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N	**Überlebensraten (%) [95 %-KI][a]**	**N**	**Überlebensraten (%) [95 %-KI][a]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Fragestellung 3: T-NHL gesamt, Erstlinie					
Komplette Remission[b]					
Beitinjaneh 2015	6	4 Jahre: 83 [k. A.]	38	4 Jahre: 84 [k. A.]	k. A.
Partielle / keine Remission[c]					
Beitinjaneh 2015	5	4 Jahre: 20 [k. A.]	9	4 Jahre: 44 [k. A.]	k. A.
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie					
Ungleich 1. Remission[d]					
Smith 2013	**Gesamt**				
	99	3 Jahre: 41 [k. A.]	72	1 Jahr: 62 [50; 72] 3 Jahre: 53 [40; 64]	HR: 1,52 [1,001; 2,294]; 0,049[e]
Fragestellung 4: T-NHL gesamt, höhere Linie					
Chemosensitiv					
Beitinjaneh 2015	18	4 Jahre: Gesamt: 39[f] [k. A.] CR2/3: 53 [k. A.] PR: 22 [k. A.]	31	4 Jahre: Gesamt: 58[f] [k. A.] CR2/3: 59 [k. A.] PR: 55 [k. A.]	k. A.
Chemorefraktär					
Beitinjaneh 2015	17	4 Jahre: 35 [k. A.]	10	4 Jahre: 29 [k. A.]	k. A.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Patientinnen und Patienten mit 1. kompletter Remission oder kompletter Remission nach primärem Induktionsversagen
c: Patientinnen und Patienten mit partieller Remission oder primärem Induktionsversagen
d: Patientinnen und Patienten mit 2. oder höherer kompletter Remission, primärem Induktionsversagen oder Rezidiv
e: adjustiert für Anzahl der Chemotherapielinien
f: Angabe geschätzt aus Überlebenszeitkurven
allo: allogen; auto: autolog; CR2/3: 2. und 3. komplette Remission; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PR: partielle Remission; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Therapieassoziierte und nicht rezidivbedingte Mortalität

Tabelle 68 Ergebnisse – therapieassoziierte Mortalität (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N	**Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie					
Smith 2013	Definition der Zielgröße: Gesamtmortalität nach 30 bzw. 100 Tagen				
	Histologischer Subtyp				
	Anaplastisches großzelliges Lymphom[b]				
	51	30 Tage: 8 [3; 20] 100 Tage: 33 [22; 48]	61	30 Tage: - 100 Tage: 7 [3; 17]	k. A.
	Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht näher spezifiziert				
	63	30 Tage: 2 [0; 11] 100 Tage: 22 [14; 35]	39	30 Tage: - 100 Tage: 8 [3; 22]	k. A.
	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom				
	12	30 Tage: 8 [1; 46] 100 Tage: 8 [1; 46]	15	30 Tage: 7 [1; 39] 100 Tage: 13 [4; 44]	k. A.

a: kumulative Inzidenz
b: anaplastische Lymphomkinase-Status für Patientinnen und Patienten mit auto- oder allo-SZT: positiv n = 14, negativ n = 8, unbekannt n = 90
allo: allogen; auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Tabelle 69: Ergebnisse – nicht rezidivbedingte Mortalität (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N (Regime in %)	**Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie					
Busemann 2014	14 (MAC: 50; RIC: 50)	2 Jahre: 14[b] [k. A.]	6	2 Jahre: 17[b] [k. A.]	k. A.
Smith 2013	126 (MAC: 59; RIC: 36; Unbekannt: 5)	3 Jahre: -[c]	115	100 Tage: 2 [0; 6] 1 Jahr: 7 [3; 13] 3 Jahre: 11 [6; 17]	HR: 3,54 [1,80; 6,99][d]; < 0,001
Fragestellung 4: T-NHL gesamt, höhere Linie					
Beitinjaneh 2015	35 (MAC / RIC: k. A.)	4 Jahre: 40 [k. A.]	41	4 Jahre: 17 k. A.]	k. A

a: kumulative Inzidenz
b: relative Häufigkeiten selbst berechnet
c: Angabe unklar
d: adjustiert für Anzahl der Chemotherapielinien
allo: allogen; auto: autolog; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Tabelle 70: Ergebnisse – nicht rezidivbedingte Mortalität nach histologischem Subtyp (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N	**Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie					
Smith 2013	**Anaplastisches großzelliges Lymphom[b]**				
	51	100 Tage: 22 [12; 34] 1 Jahr: 29 [18; 42] 3 Jahre: 31 [19; 44]	61	100 Tage: 2 [0; 8] 1 Jahr: 10 [4; 19] 3 Jahre: 10 [4; 19]	k. A.
	Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht näher spezifiziert				
	63	100 Tage: 16 [8; 26] 1 Jahr: 28 [17; 39] 3 Jahre: 29 [19; 41]	39	100 Tage: 3 [0; 12] 1 Jahr: 3 [0; 12] 3 Jahre: 15 [5; 31]	HR: 3,03 [1,03; 8,96]; k. A.[c]
	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom				
	12	100 Tage: 8 [1; 31] 1 Jahr: 8 [1; 31] 3 Jahre: 8 [1; 31]	15	100 Tage: 0 1 Jahr: 7 [0; 26] 3 Jahre: 7 [0; 26]	k. A.
Fragestellung 4: T-NHL gesamt, höhere Linie					
Beitinjaneh 2015	35	4 Jahre: 40 [k. A.]	41	4 Jahre: 17 [k. A.]	k. A

a: kumulative Inzidenz
b: anaplastische Lymphomkinase-Status für Patientinnen und Patienten mit auto- oder allo-SZT: positiv n = 14, negativ n = 8, unbekannt n = 90
c: Adjustierung unklar
allo: allogen; auto: autolog; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Tabelle 71: Ergebnisse – nicht rezidivbedingte Mortalität nach Krankheitsstatus bei Stammzelltransplantation (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N	**Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie					
Ungleich 1. Remission[b]					
Smith 2013	99	3 Jahre: -[c]	72	3 Jahre: 6 [2; 13]	HR: 6,84 [2,40; 19,48]; < 0,001[d]

a: kumulative Inzidenz
b: Patientinnen und Patienten mit 2. oder höherer kompletter Remission, primärem Induktionsversagen oder Rezidiv
c: Angabe unklar
d: adjustiert für Zeitspanne zwischen Diagnose und SZT und Krankheitsstatus vor SZT
allo: allogen; auto: autolog; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Krankheitsfreies Überleben

Tabelle 72: Ergebnisse – krankheitsfreies Überleben (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung

Studie	**Definition der Zielgröße**	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
		N (Regime in %)	**Überlebens-raten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Überlebens-raten[a] (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Fragestellung 3: T-NHL gesamt, Erstlinie						
Beitinjaneh 2015	PFS: Zeit von SZT bis Progress, Tod oder letztem Nachbeobach-tungszeitpunkt	11	34 [k. A.]	47	56 [34; 71]	k. A.
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie						
Smith 2013	PFS: k. A.	126 (MAC: 59; RIC: 36; Unbekannt: 5)	1 Jahr: 42 [k. A.] 3 Jahre: 37 [k. A.]	115	1 Jahr: 58 [49; 67] 3 Jahre: 47 [37; 56]	k. A.
Fragestellung 4: T-NHL gesamt, höhere Linie						
Beitinjaneh 2015	PFS: Zeit von SZT bis Progress, Tod oder letztem Nachbeobach-tungszeitpunkt	35	28 [k. A.]	41	38 [k. A.]	k. A.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
allo: allogen; auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Tabelle 73: Ergebnisse – krankheitsfreies Überleben nach histologischem Subtyp (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung

Studie	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
	N	**Überlebensraten (%)[a] [95 %-KI]**	**N**	**Überlebensraten (%)[a] [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie					
Smith 2013	**Anaplastisches großzelliges Lymphom[b]**				
	51	1 Jahr: 39 [26; 52] 3 Jahre: 35 [22; 48]	61	1 Jahr: 59 [45; 70] 3 Jahre: 55 [42; 67]	k. A.
	Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht näher spezifiziert				
	63	1 Jahr: 40 [28; 52] 3 Jahre: 33 [22; 45]	39	1 Jahr: 60 [43; 74] 3 Jahre: 29 [14; 47]	k. A.
	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom				
	12	1 Jahr: 67 [34; 86] 3 Jahre: 67 [34; 86]	15	1 Jahr: 53 [26; 74] 3 Jahre: 47 [21; 69]	k. A.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: anaplastische Lymphomkinase-Status für Patientinnen und Patienten mit auto- oder allo-SZT: positiv n = 14, negativ n = 8, unbekannt n = 90
allo: allogen; auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Tabelle 74: Ergebnisse – krankheitsfreies Überleben nach Krankheitsstatus bei Stammzelltransplantation (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung

Studie	**Definition der Zielgröße**	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
		N	**Überlebens-raten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Überlebensraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Fragestellung 3: T-NHL gesamt, Erstlinie						
Komplette Remission[b]						
Beitinjaneh 2015	PFS: Zeit von SZT bis Progress, Tod oder letztem Nachbeobach-tungszeitpunkt	6	4 Jahre: 67 [k. A.]	38	4 Jahre: 61 [k. A.]	k. A.
Partielle / keine Remission[c]						
Beitinjaneh 2015	PFS: Zeit von SZT bis Progress, Tod oder letztem Nachbeobach-tungszeitpunkt	5	4 Jahre: 0	9	4 Jahre: 33 [k. A.]	k. A.
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie						
Ungleich 1. Remission[c]						
Smith 2013	PFS: k. A.	99	k. A.	72	1 Jahr: 50 [38; 60] 3 Jahre: 41 [29; 52]	k. A.
Fragestellung 4: T-NHL gesamt, höhere Linie						
Chemorefraktär						
Beitinjaneh 2015	PFS: Zeit von SZT bis Progress, Tod oder letztem Nachbeobach-tungszeitpunkt	17	4 Jahre: 18 [k. A.]	10	4 Jahre: 25 [k. A.]	k. A.

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: Patientinnen und Patienten mit 1. kompletter Remission oder kompletter Remission nach primärem Induktionsversagen
c: Patientinnen und Patienten mit partieller Remission oder primärem Induktionsversagen
d: Patientinnen und Patienten mit 2. oder höherer kompletter Remission, primärem Induktionsversagen oder Rezidiv

allo: allogen; auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Rezidiv / Progression

Tabelle 75: Ergebnisse – Rezidiv / Progression (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung

Studie	Definition der Zielgröße	allo-SZT		auto-SZT		Intervention vs. Vergleich
		N (Regime in %)	Ereignis-raten[a] (%) [95 %-KI]	N	Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie						
Smith 2013	Rezidiv / Progression: Wiederauftreten des Lymphoms nach CR / Anstieg von ≥ 25 % bei einer Läsion oder Entstehung neuer Läsionen	126 (MAC: 59; RIC: 36; Unbekannt: 5)	k. A.	115	1 Jahr: 34 [26; 43] 3 Jahre: 43 [33; 52]	HR: 0,73 [0,46; 1,15]; 0,174

a: kumulative Inzidenz
allo: allogen; auto: autolog; CR: komplette Remission; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAC: myeloablative Konditionierung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Tabelle 76: Ergebnisse – Rezidiv / Progression nach histologischem Subtyp (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung

Studie	allo-SZT		auto-SZT		Intervention vs. Vergleich
	N	Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]	N	Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie					
Smith 2013	**Anaplastisches großzelliges Lymphom[b]**				
	51	1 Jahr: 31 [19; 44] 3 Jahre: 33 [21; 46]	61	1 Jahr: 31 [20; 43] 3 Jahre: 35 [23; 47]	k. A.
	Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht näher spezifiziert				
	63	1 Jahr: 32 [21; 44] 3 Jahre: 38 [26; 50]	39	1 Jahr: 37 [22; 52] 3 Jahre: 56 [37; 71]	k. A.
	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom				
	12	1 Jahr: 25 [6; 50] 3 Jahre: 25 [6; 50]	15	1 Jahr: 40 [16; 63] 3 Jahre: 47 [21; 69]	k. A.

a: kumulative Inzidenz
b: anaplastische Lymphomkinase-Status für Patientinnen und Patienten mit auto- oder allo-SZT: positiv n = 14, negativ n = 8, unbekannt n = 90
allo: allogen; auto: autolog; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Tabelle 77: Ergebnisse – Rezidiv / Progression nach Krankheitsstatus bei Stammzelltransplantation (Fragestellung 3 + 4: T-NHL / Erst- und höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT), ergänzende Darstellung

Studie	**Definition der Zielgröße**	**allo-SZT**		**auto-SZT**		**Intervention vs. Vergleich**
		N	**Ereignis-raten[a] (%) [95 %-KI]**	**N**	**Ereignisraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert**
Fragestellung 3 + 4: T-NHL gesamt, Erst- und höhere Linie						
Ungleich 1. Remission[b]						
Smith 2013	Rezidiv / Progression: Wiederauftreten des Lymphoms nach CR / Anstieg von ≥ 25 % bei einer Läsion oder Entstehung neuer Läsionen	99	k. A.	72	1 Jahr: 46 [35; 57] 3 Jahre: 53 [41; 64]	HR: 0,70 [0,43; 1,13]; 0,145[c]

a: kumulative Inzidenz
b: Patientinnen und Patienten mit 2. oder höherer kompletter Remission, primärem Induktionsversagen oder Rezidiv
c: adjustiert für Chemosensitivität und Krankheitsstatus vor SZT
allo: allogen; auto: autolog; CR: komplette Remission; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SZT: Stammzelltransplantation; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

A3.7 Fragestellung 4: T-NHL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf

Zum Vergleich der allo-SZT mit dem schicksalhaften Verlauf bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL in einer höheren Linie konnten keine vergleichenden Studien identifiziert werden. Um diesbezüglich einen dramatischen Effekt im Sinne einer Heilung nicht zu übersehen, wurden bei dieser Fragestellung auch nicht vergleichende Studien berücksichtigt, die im Folgenden ergänzend dargestellt werden.

A3.7.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.7.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Für den Vergleich der allo-SZT mit dem schicksalhaften Verlauf bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL in einer höheren Linie konnte keine geeignete Studie mit subentitätenübergreifenden Ergebnissen zum schicksalhaften Verlauf identifiziert werden, die für die Nutzenbewertung hätte herangezogen werden können. Das Studiendesign und die Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien werden zu Fragestellung 4 daher im Folgenden jeweils getrennt nach den histologischen Subtypen „hepatosplenisches Lymphom“ und „NK-Zell-Lymphom“ berichtet, für welche Studien sowohl für die allo-SZT als auch für den schicksalhaften Verlauf für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten.

Hepatosplenisches Lymphom

In Tabelle 78 werden zum hepatosplenischen Lymphom die eingeschlossenen Primärstudien aus der umfassenden Literaturrecherche sowie die Studien zum schicksalhaften Verlauf aus der fokussierten Literaturrecherche hinsichtlich wichtiger Merkmale beschrieben, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind.

In der sich anschließenden Tabelle 79 erfolgt eine Charakterisierung der in den Studien untersuchten Populationen. In keiner Studie werden Angaben zum IPI zum Zeitpunkt der Behandlung, zur ZNS-Beteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose sowie zur Dauer der Remission nach vorheriger Therapie berichtet. Die Darstellung einer Leber- beziehungsweise Milzvergrößerung differiert zwischen den Studien: Während Rashidi 2015 den Anteil an Patientinnen und Patienten mit Hepatosplenomegalie berichtet, differenzieren Falchook 2009 und Weidmann 2000 zwischen dem Auftreten von Hepatomegalie und Splenomegalie, wobei die Splenomegalie in diesem Patientenkollektiv häufiger auftritt.

Eine Charakterisierung der Interventionen in den Studien ist in Tabelle 80 dargestellt. Auf eine Tabelle zu relevanten Ein- und Ausschlusskriterien wurde verzichtet, da keiner der eingeschlossenen Studien diesbezüglich Angaben zu entnehmen waren.

Tabelle 78: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Datenquellen und -details	Relevante Endpunkte[a]
Allogene SZT				
Rashidi 2015	retrospektive nicht vergleichende Auswertung publizierter Fälle	49[b]	**Anzahl herangezogener Publikationen / Ort / Publikationsjahre (Median (Spannweite)):** 24 Publikationen[c]; weltweit; 2005 (1996–2015)	**primär:** k. A. **sekundär:** OS, NRM, RFS, aGvHD, cGvHD
Schicksalhafter Verlauf				
Falchook 2009	retrospektive nicht vergleichende Verlaufsbeobachtung	11[d]	**Zentren / Ort / Zeitraum der Durchführung:** 1 Zentrum; USA; 1997–2007	**primär:** k. A. **sekundär:** OS
Weidmann 2000	retrospektive nicht vergleichende Auswertung publizierter Fälle	31[e]	**Anzahl herangezogener Publikationen / Ort / Publikationsjahre (Median (Spannweite)):** 29 Publikationen[f]; k. A.; 1996 (1986–1999)	**primär:** k. A. **sekundär:** OS

a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Von 54 berichteten Patientinnen und Patienten sind 5 (9 %) unter 18 Jahre alt. Es werden nur Daten zu den 49 erwachsenen Patientinnen und Patienten dargestellt.
c: Die Studie berichtete eine Suchstrategie, der zufolge die Datenbank PubMed nach den Schlagworten „hepatosplenic“, „lymphoma“ und „stem cell transplantation“ oder „bone marrow transplantion“ durchsucht wurde.
d: Von 15 berichteten Patientinnen und Patienten erhielten 4 (27 %) eine SZT. Es werden nur Daten zu den 11 Patientinnen und Patienten ohne SZT dargestellt.
e: Insgesamt wurden 45 Patientinnen und Patienten in der Studie berichtet. Bei 31 (69 %) dieser Patientinnen und Patienten handelte es sich um Erwachsene, die keine SZT erhalten hatten und zu denen Angaben zum Gesamtüberleben verfügbar waren. Es werden nur die Daten dieser 31 Patientinnen und Patienten dargestellt.
f: Die Studie berichtete keine Suchstrategie und machte keine Angaben zur Identifizierung der herangezogenen Publikationen.

aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; HSTCL: hepatosplenisches Lymphom; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; OS: Gesamtüberleben; Pat.: Patientinnen und Patienten; RFS: rezidivfreies Überleben; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 79: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]** **Median [Min; Max]**	**Geschlecht [w / m]** **%**	**Phänotyp des hepatosplenischen Lymphoms** **n (%)**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose** **n (%)**	**Hepatosplenomegalie** **n (%)**	**Hepatomegalie** **n (%)**	**Splenomegalie** **n (%)**	**Erkrankungsstatus** **Response %**	**Anzahl an Behandlungen** **Median [Min; Max]**
Allogene SZT										
Rashidi 2015[a]	49 (von 54)	36 [18; 67]	24 / 71 unbekannt: 4	γδ: 38 (78) αβ: 5 (10) unbekannt: 6 (12)	38 (78) unbekannt: 2 (4)	46 (94) unbekannt: 3 (6)	k. A.	k. A.	Status vor allo-SZT: CR: 41 PR: 39 PD: 16 unbekannt: 4	vor allo-SZT: 2 [1; 6][b]
Schicksalhafter Verlauf										
Falchook 2009	11 (von 15)	Gesamt-population (n = 15): 38 [21; 64]	Gesamt-population (n = 15): 40 / 60	γδ: 8 (73)[a] αβ: 3 (27)[a]	11 (100)[a]	k. A.	Gesamt-population (n = 15): 6 (40)	11 (100)[a]	besterreichter Status im Therapieverlauf: CR: 27[a] PR: 9[a] Ref.: 55[a] unbekannt: 9[a]	gesamt: 3 [1; 5][a]
Weid-mann 2000	31 (von 45)	32 [18; 68][a]	10[a] / 84[a] unbekannt: 6[a]	γδ: 31 (100)[a]	Gesamt-population (n = 45): 26 (58[a]) unbekannt: 9 (20)[a]	k. A.	Gesamt-population (n = 45): 32 (71[a]) unbekannt: 5 (11)[a]	Gesamt-population (n = 45): 39 (87[a]) unbekannt: 5 (11)[a]	besterreichter Status im Therapieverlauf: CR: 16[a] PR: 3[a] PD: 26[a] Ref.: 19[a] unbekannt: 35[a]	gesamt: 1 [0; 3][a]

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf) (Fortsetzung)

a: Alle Angaben basieren auf eigenen Berechnungen aus in der Publikation berichteten individuellen Patientendaten.
b: auto-SZT im Vorfeld der allo-SZT (%): 12

αβ: hepatosplenisches alpha-beta T-Zell-Lymphom; γδ: hepatosplenisches gamma-delta T-Zell-Lymphom; allo: allogen; CR: komplette Remission; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; PD: progressive Erkrankung; PR: partielle Remission; Ref.: refraktär; SZT: Stammzelltransplantation; w: weiblich

Tabelle 80: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf)

Allogene SZT	**Schicksalhafter Verlauf**
Rashidi 2015[a] **Vorbehandlung (n (%)):** Splenektomie: k. A. **Konditionierung (n (%)):** Flu: 14 (29); unbekannt: 12 (24) TBI: 20 (41); unbekannt: 12 (24) Flu + TBI: 2 (4); weder Flu noch TBI: 1 (2) **Transplantation (n (%)):** KM: 17 (35); PBST: 21 (43); UCB: 2 (4); unbekannt: 9 (18) RIC: 12 (24); MAC: 25 (51); unbekannt: 12 (24) MSD: 18 (37); MUD: 11 (22); Haplo: 3 (6); UCB: 2 (4); unbekannt: 15 (31)	**Falchook 2009[a]** **Behandlungen (n (%)):** Splenektomie: k. A. Chemotherapie(n) (insbesondere CHOP): 10 (91); unbekannt: 1 (9)
Jahr der Transplantation (n (%)): k. A. **GvHD-Prophylaxe (n (%)):** CsA + MTX: 13 (27) CsA + MMF: 5 (10) CsA + MMF + ATG: 2 (4) Tacrolimus + MMF: 3 (6) Tacrolimus + MTX: 1 (2) CsA + Prednison: 1 (2) Tacrolimus + MMF + PTCy: 3 (6) CsA: 1 (2) unbekannt: 20 (41)	**Weidmann 2000[a]** **Behandlungen (n (%)):** Splenektomie: 10 (32); unbekannt: 3 (10) Chemotherapie(n) (insbesondere CHOP): 27 (87); unbekannt: 3 (10) keine Behandlung: 1 (3)

a: Alle Angaben basieren auf eigenen Berechnungen aus in der Publikation berichteten individuellen Patientendaten.

ATG: Anti-Thymozyten-Globulin; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CsA: Ciclosporin A; Flu: Fludarabin; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; Haplo: haploidentischer Spender; k. A.: keine Angabe; KM: Knochenmark; MAC: myeloablative Konditionierung; MMF: Mycophenolat-Mofetil; MSD: HLA-kompatibler Geschwisterspender; MTX: Methotrexat; MUD: HLA-kompatibler Fremdspender; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; PBST: periphere Blutstammzellen; PTCy: post-transplant Cyclophosphamid; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation; TBI: Ganzkörperbestrahlung; UCB: nicht verwandtes Nabelschnurblut

Natürliche-Killerzellen-Lymphom

In Tabelle 81 werden die eingeschlossenen Studien, die für das NK-Zell-Lymphom sowohl bei der umfassenden als auch bei der fokussierten Informationsbeschaffung identifiziert werden konnten, hinsichtlich wesentlicher Merkmale dargestellt. Die Charakterisierung der Studienpopulationen erfolgt in Tabelle 83. Die Charakterisierung der Interventionen kann Tabelle 84 entnommen werden. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien gibt Tabelle 85.

Tabelle 81: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Zentren / Ort / Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer Monate [Min; Max]	Relevante Endpunkte[a]
Allogene SZT					
Murashige 2005	retrospektive nicht vergleichende Verlaufs-beobachtung	28	k. A.[b]; Japan; 1990–2003	34 [k. A.][c]	**primär:** k. A. **sekundär:** OS, PFS, TRM, COD, aGvHD, cGvHD
Suzuki 2006	retrospektive Verlaufs-beobachtung mit IPDs	10[d]	k. A.; Japan; 1994–1998	k. A.	**primär:** k. A. **sekundär:** OS[e]
Schicksalhafter Verlauf					
Kim 2009	prospektive nicht vergleichende Verlaufs-beobachtung	32	1 Zentrum; Südkorea; 1996–2002	59 [26; 84]	**primär:** Responserate **sekundär:** OS

a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Von den Autorinnen und Autoren wurden 76 Krankenhäuser angefragt. Es ist unklar, wie viele Krankenhäuser Daten zur Verfügung gestellt haben.
c: mediane Beobachtungsdauer der Überlebenden
d: Von 15 berichteten Patientinnen und Patienten sind 5 (33 %) unter 18 Jahre alt. Es werden nur Daten zu den 10 erwachsenen Patientinnen und Patienten dargestellt.
e: Der Anteil von Patientinnen und Patienten < 18 Jahren beträgt 33 %. Ergebnisse zu Endpunkten, die nicht anhand individueller Patientendaten berechnet werden können, werden daher nicht dargestellt.

aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; COD: Todesursache; k. A.: keine Angaben; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NK: Natürliche Killerzellen; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PTCL-NOS: peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert; TRM: therapie-/transplantationsassoziierte Mortalität

Tabelle 82: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom mit allo-SZT/ höhere Linie)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]** **Median [Min; Max]**	**Geschlecht [w / m]** **%**	**Histologischer Subtyp** **n (%)**	**IPI zum Zeitpunkt der Transplantation** **(%)**	**ECOG-Status vor allo-SZT** **n (%)**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose / zum Zeitpunkt der allo-SZT** **n (%)**	**Erkrankungsstatus bei allo-SZT** **Response %**	**Anzahl an Vorbehandlungen** **Median [Min; Max]**	**Zeitspanne zw. Erstdiagnose und allo-SZT [Monate]** **Median [Min; Max]**	**TTP nach vorheriger Therapie [Monate]** **Median [Min; Max]**
Murashige 2005											
Gesamt	28	38 [19; 54]	54[a]/46[a]	ENKL: 22 (79[a]) BNKL: 3 (11[a]) ANKL: 3 (11[a])	k. A.	k. A.	k. A.	CR: 29[a] Chemosensitiv: 43[a] Chemorefraktär: 57[a]	2 [1; 10][b]	6,3 [1,6; 53]	k. A.
MAC	23	35 [19; 53]	48[a]/52[a]	ENKL: 17 (74[a]) BNKL: 3 (13[a]) ANKL: 3 (13[a])	k. A.	k. A.	k. A.	CR: 35[a] Chemosensitiv: 43[a] Chemorefraktär: 57[a]	2 [1; 5][b]	k. A.	k. A.
RIC	5	52 [40; 54]	80[a]/20[a]	ENKL: 5 (100[a])	k. A.	k. A.	k. A.	CR: 0 Chemosensitiv: 40[a] Chemorefraktär: 60[a]	5 [4; 10][b]	k. A.	k. A.
Suzuki 2006											
	10	29,5 [18; 49][a]	80 / 20[a]	MNKL: 1 (10[a]) BNKL: 3 (30[a]) ANKL: 2 (20[a]) ENKL-Nasal: 4 (40[a])	k. A.	k. A.	k. A.	CR1: 30[a] Ref.: 50[a] Rez.1: 20[a]	k. A.	5 [1; 31][a]	k. A.

a: eigene Berechnung
b: Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorheriger auto-SZT (n (%)): 7 (25), davon 2 Patienten aus der MAC-SZT-Gruppe und 5 Patienten aus der RIC-SZT-Gruppe
allo: allogen; ANKL: aggressives Natürliche-Killerzellen-Lymphom/Leukämie; BNKL: blastisches Natürliche-Killerzellen-Lymphom; CR: komplette Remission; CR1: 1. komplette Remission; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ENKL: extranodales Natürliche-Killerzellen-Lymphom; k. A.: keine Angabe; IPI: Internationaler Prognostischer Index; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MNKL: myeloide/Natürliche-Killerzellen-Vorläufer-Leukämie; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NK: Natürliche Killerzellen; PD: progressive Erkrankung; PR: partielle Remission; Rez: Rezidiv; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; SZT: Stammzelltransplantation; TTP: Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung; w: weiblich

Tabelle 83: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom und schicksalhafter Verlauf / höhere Linie)

Studie	**N**	**Alter [Jahre]** **Median [Min; Max]**	**Geschlecht [w / m]** **%**	**Histologischer Subtyp** **n (%)**	**IPI zum Zeitpunkt des Rezidivs** **n (%)**	**ECOG-Status nach systemischer Therapie** **n (%)**	**Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt des Rezidivs** **n (%)**	**Erkrankungsstatus nach systemischer Erstlinientherapie** **Response %**	**Anzahl an Vorbehandlungen** **Median [Min; Max]**	**TTP nach systemischer Therapie [Monate]** **Median [Min; Max]**	**n (%)**
Kim 2009	32	45 [23; 65]	44[a] / 56[a]	ENKL: 32 (100)	0–1: 13 (40,6) 2: 5 (15,6) 3: 5 (15,6) 4–5: 9 (28,2)	0: 3 (9,4) 1: 14 (43,8) 2: 14 (43,8) 3: 1 (3,0)	1 (3,1[a])	CR/PR: 47 StD/PD: 53	k. A.	5,5 [2,4; 23,2]	1–6 Monate: 8 (53,3) 7–12 Monate: 4 (26,7) 13–18 Monate: 0 (0) 19–24 Monate: 3 (20,0)

a: eigene Berechnung
b: Bei 4 der 6 Patientinnen und Patienten (67 %) wurde zudem eine Operation durchgeführt.

CR: komplette Remission; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ENKL: extranodales Natürliche-Killerzellen-Lymphom; IPI: Internationaler Prognostischer Index; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; m: männlich; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NK: Natürliche Killerzellen; PD: progressive Erkrankung; PR: partielle Remission; StD: stabile Erkrankung; TTP: Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung; w: weiblich

Tabelle 84: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf)

Studie				
Allogene SZT				**Schicksalhafter Verlauf**
Murashige 2005				**Kim 2009**
Konditionierung (n (%)):				**Chemotherapieregime:**
MAC:		**RIC:**		Bis zu 6 Zyklen bestehend aus Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat und Prednisolon
Cy/TBI:	8 (35[a])	Flu/Mel:	2 (40[a])	Wiederholung alle 21 Tage
AraC/Cy/TBI:	5 (22[a])	Flu/Bu:	1 (20[a])	
Vp/Cy/TBI:	3 (13[a])	Flu/Bu/TBI (4 Gy):	1 (20[a])	
Bu/Mel/TBI:	3 (13[a])	Flu/Bu/ATG:	1 (20[a])	
Bu/Cy:	2 (9[a])			
Bu/Cy/Vp:	1 (4[a])			
AraC/MCNU/CBDCA/Cy/TLI:	1 (4[a])			
Transplantation (n (%)):				
KM: 8 (29[a]); PBST: 20 (71[a])				
MAC: 23 (82[a]); RIC: 5 (18[a])				
MRD: 22 (79[a]); MMRD: 4 (14[a]); MUD: 1 (4[a]); MMUD: 1 (4[a])				
Jahr der Transplantation (n (%)):				
1990–2003:	28 (100[a])			
GvHD-Prophylaxe (n (%)):				
	MAC:	**RIC:**		
CsA/MTX:	20 (87[a])	3 (60[a])		
CsA:	1 (4[a])	1 (20[a])		
CsA/PSL:	1 (4[a])	0		
Tacrolimus/MTX:	1 (4[a])	0		
Tacrolimus/MTX/ MMF:	0	1 (20[a])		
Suzuki 2006				
Konditionierung (n (%)):				
TBI:	10 (100[a])			
Transplantation (n (%)):				
KM: 7 (70[a]); PBST: 3 (30[a])				
MAC: 10 (100[a])				
MSD: 10 (100[a])				
Jahr der Transplantation (n (%)):				
1994–1998	10 (100)			
GvHD-Prophylaxe (n (%)):				
MTX + CsA / MTX + Tacrolimus:	10 (100)			

(Fortsetzung)

Tabelle 84: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf) (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung
AraC: Cytarabine; ATG: Anti-Thymozyten-Globulin; Bu: Busulfan; Cam: Campath/Alemtuzumab; CBDCA: Carboplatin; Cy: Cyclophosphamid; CsA: Ciclosporin A; Flu: Fludarabin; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; Gy: Gray; KM: Knochenmark; MAC: myeloablative Konditionierung; MCNU: Ranimustin; Mel: Melphalan; MMF: Mycophenolat-Mofetil; MMRD: nicht HLA-kompatibler Familienspender; MMUD: nicht HLA-kompatibler Fremdspender; MRD: HLA-kompatibler Familienspender; MSD: HLA-kompatibler Geschwisterspender; MTX: Methotrexat; MUD: HLA-kompatibler Fremdspender; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NK: Natürliche Killerzellen; PBST: periphere Blutstammzellen; PSL: Prednisolon; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; TBI: Ganzkörperbestrahlung; TLI: totale Lymphoid-Bestrahlung; Vp: Etoposid

Tabelle 85: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom / höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhafter Verlauf)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Allogene SZT		
Murashige 2005	▪ k. A.	▪ T-Zell-Leukämie/Lymphom in ausgereifter Form
Suzuki 2006	▪ k. A.	▪ k. A.
Schicksalhafter Verlauf		
Kim 2009	▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ ECOG-Status 0–3 ▪ mindestens 1 messbare Läsion ▪ adäquate hämatologische, hepatische und renale Funktion	▪ frühere oder begleitende maligne Tumore
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; NK: Natürliche Killerzellen; SZT: Stammzelltransplantation		

A3.7.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Auf eine tabellarische Einschätzung des Verzerrungspotenzials anhand verschiedener Kriterien wurde bei dieser Teil-Fragestellung verzichtet, da ausschließlich Daten aus nicht vergleichenden Studien herangezogen werden konnten. Aufgrund des Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial generell als hoch anzusehen, welches sich auch auf Endpunktebene niederschlägt. Eine weitergehende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt.

A3.7.2 Patientenrelevante Endpunkte

A3.7.2.1 Gesamtüberleben

Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben wird im Folgenden getrennt nach den histologischen Subentitäten berichtet. Für beide Subentitäten lagen jeweils nur nicht vergleichende Studien vor. Durch einen Vergleich zum schicksalhaften Verlauf sollte

untersucht werden, ob ein dramatischer Effekt der Therapie vorliegt. Eine Metaanalyse war daher auch für diese Fragestellung nicht sinnvoll möglich.

Hepatosplenisches Lymphom

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben innerhalb der Subentität hepatosplenisches Lymphom sind in Tabelle 86 und Abbildung 3 (für Patientinnen und Patienten mit allo-SZT) und in Tabelle 87 und Abbildung 4 beziehungsweise Abbildung 5 (für Patientinnen und Patienten ohne SZT) dargestellt. Das mediane Überleben wurde für alle Studien selbst berechnet. Es betrug für Patientinnen und Patienten mit allo-SZT in der Studie Rashidi 2015 68 Monate (95 %-KI: [20; obere Grenze des 95 %-KI war nicht berechenbar]). Für die beiden Studien, in denen die Patientinnen und Patienten keine allo-SZT erhielten, betrug das mediane Überleben 8 (95 %-KI: [5; 11]) Monate in Falchook 2009 und ebenfalls 8 (95 %-KI: [5; 10]) Monate in Weidmann 2000. Das Gesamtüberleben unterscheidet sich somit dramatisch zugunsten der allo-SZT, sodass sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der allo-SZT für den Endpunkt Gesamtüberleben für diesen histologischen Subtyp ergibt.

Tabelle 86: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach Krankheitsstatus (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie mit allo-SZT)

Studie	**OS nach allo-SZT**	
	N	**Mediane Überlebenszeit[a] (Monate) [95 %-KI]**
Gesamt		
Rashidi 2015	49	68 [20; n. b.]
Komplette oder partielle Remission		
Rashidi 2015	39	68 [18; n. b.]
Keine Remission		
Rashidi 2015	8	29 [1; n. b.]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
allo: allogen; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; SZT: Stammzelltransplantation

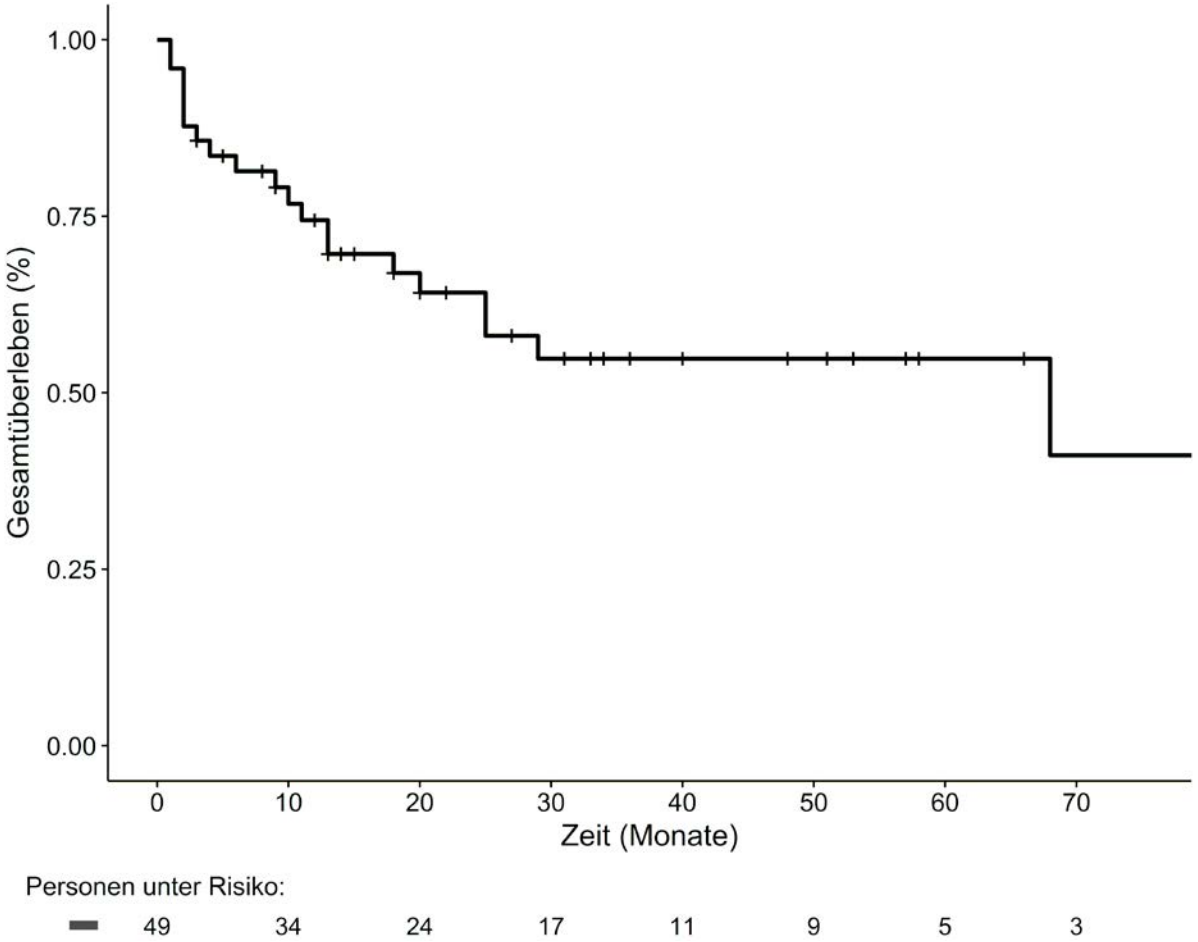


Abbildung 3: Gesamtüberleben in der Studie Rashidi 2015 (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie mit allo-SZT)

Tabelle 87: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach Krankheitsstatus (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie und schicksalhafter Verlauf)

Studie	**OS nach Rezidiv**	
	N	**Mediane Überlebenszeit[a] (Monate) [95 %-KI]**
Gesamt		
Falchook 2009	11	8 [5; 11]
Weidmann 2000	29	8 [5; 10]
Komplette oder partielle Remission		
Falchook 2009	4	16,5 [5; n. b.]
Weidmann 2000	5	39,5 [22; n. b.]
Keine Remission		
Falchook 2009	6	7,5 [2; n. b.]
Weidmann 2000[b]	15	9,0 [5; 10]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: Umfasst Patientinnen und Patienten ohne Remission, mit progressiver oder stabiler Erkrankung
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben

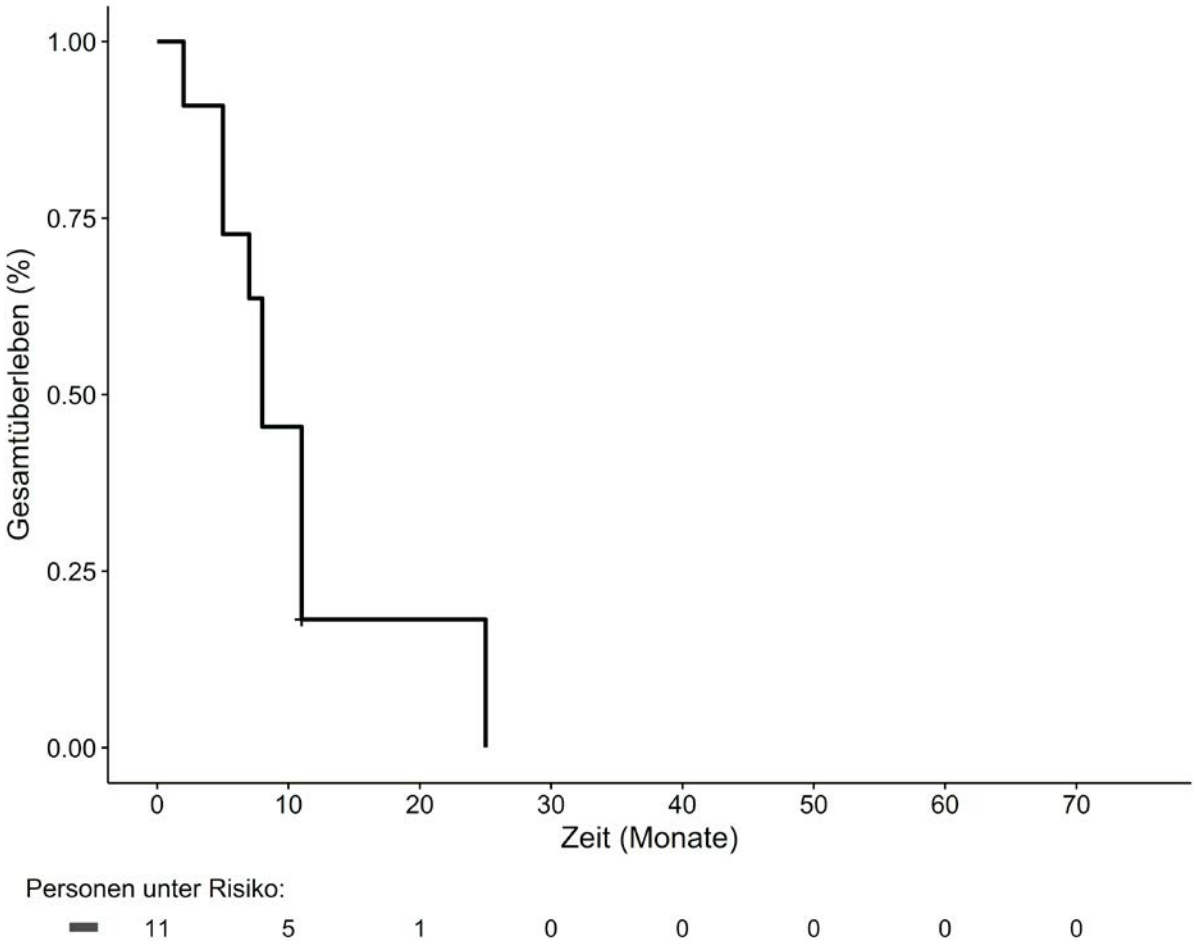


Abbildung 4: Gesamtüberleben in der Studie Falchook 2009 (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie und schicksalhafter Verlauf)

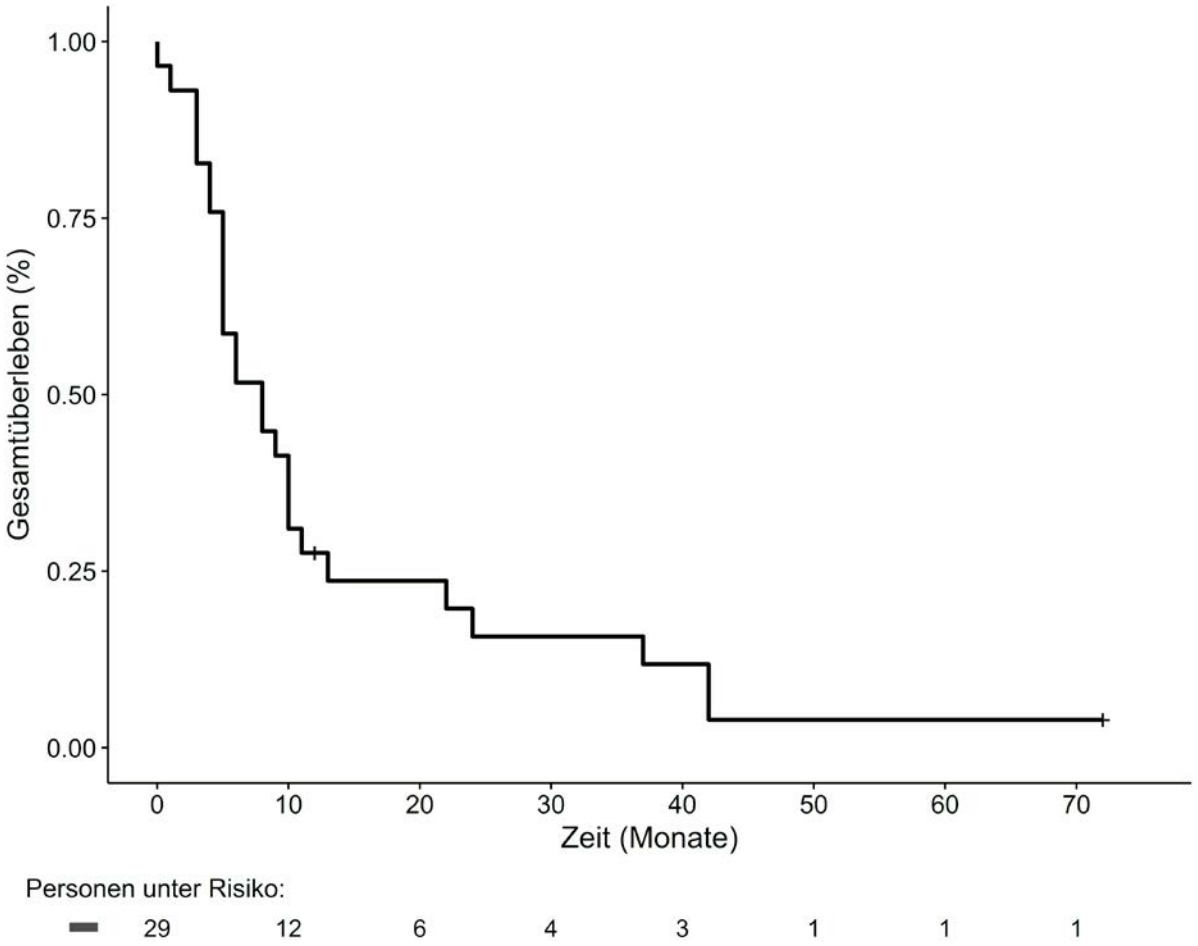


Abbildung 5: Gesamtüberleben in der Studie Weidmann 2000 (Fragestellung 4: HSTCL / höhere Linie und schicksalhafter Verlauf)

Natürliche-Killerzellen-Lymphom

Ergebnisse zum Gesamtüberleben für das NK-Zell-Lymphom nach allo-SZT sind in Tabelle 88 aufgeführt, die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bei schicksalhaftem Verlauf zeigt Tabelle 89. Das Gesamtüberleben zwischen Patientinnen und Patienten mit allo-SZT liegt im Median zwischen 4 und 10 Monaten, bei Patientinnen und Patienten ohne allo-SZT im Median bei 8,2 Monaten. Diese Angaben sind jedoch mit großer Unsicherheit verbunden, da das Konfidenzintervall für 2 von 3 Studien nicht berichtet wird (Murashige 2005 und Kim 2009) bzw. aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahl ein großes Intervall abdeckt (Suzuki 2006). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für den Endpunkt Gesamtüberleben für diesen histologischen Subtyp.

Tabelle 88: Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom / höhere Linie mit allo-SZT)

Studie	**OS nach allo-SZT**		
	N	**Überlebensraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Mediane Überlebenszeit[a] (Monate) [95 %-KI]**
Murashige 2005	28	2 Jahre: 40 [24; 64]	10[b] [k. A]
Suzuki 2006	10	k. A.	4 [1; 24][c]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: Angabe geschätzt aus Überlebenszeitkurve
c: eigene Berechnung
allo: allogen; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 89: Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom / höhere Linie und schicksalhafter Verlauf)

Studie	**OS ab Rezidiv / Progress**		
	N	**Überlebensraten[a] (%) [95 %-KI]**	**Mediane Überlebenszeit[a] (Monate) [95 %-KI]**
Kim 2009	32	5 Jahre: 24,8 [k. A.]	8,2 [k. A]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben

A3.7.2.2 Akute und chronische GvHD

Die Ergebnisse zur akuten sowie zur chronischen GvHD beim hepatosplenischen Lymphom sind in Tabelle 90 dargestellt. Es lagen Daten zu 30 von 49 erwachsenen Patientinnen und Patienten vor. Die Autorinnen und Autoren differenzieren nicht nach Schweregrad der GvHD, sodass unklar bleibt, ob nur schwere Formen der GvHD erfasst werden.

Daten zur akuten und chronischen GvHD beim NK-Zell-Lymphom waren nur einer der beiden eingeschlossenen Studien zu entnehmen (Tabelle 91). Milde Formen der aGvHD (Grad I) werden von den Autorinnen und Autoren nicht berichtet.

Sowohl für das hepatosplenische Lymphom als auch für das NK-Zell-Lymphom wurde das Auftreten einer GvHD als Anhaltspunkt für einen Schaden gewertet. Für weitere histologische Subtypen kann das Risiko des Auftretens einer akuten oder chronischen Form der GvHD nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 90: Ergebnisse – akute und chronische GvHD (HSTCL / höhere Linie mit allo-SZT)

Studie	Definition der Zielgröße	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
Peripheres T-Zell-Lymphom, Erst- und höhere Linie			
Rashidi 2015	aGvHD	30	15 (50,0)[a]
	cGvHD	30	13 (43,3)[a]
a: eigene Berechnung aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; HSTCL: hepatosplenisches Lymphom; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten			

Tabelle 91: Ergebnisse – akute und chronische GvHD (Fragestellung 4: NK-Zell-Lymphom / höhere Linie mit allo-SZT)

Studie	Definition der Zielgröße	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
Murashige 2005	aGvHD, Grad II-IV	28	12 (43)[a]
	aGvHD, Grad III-IV	28	4 (14)[a]
	cGvHD, limitiert	28	5 (18)[a]
	cGvHD, extensiv	28	3 (11)[a]
a: eigene Berechnung aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NK: Natürliche Killerzellen; SZT: Stammzelltransplantation			

A3.7.2.3 Metaanalysen

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

A3.7.2.4 Sensitivitätsanalysen

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

A3.7.2.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde 1 systematische Übersichtsarbeit identifiziert. In Yun 2016 [145] werden Patientinnen und Patienten mit transformierten Lymphomen eingeschlossen. Für die Bewertung der allogenen versus autologen SZT haben die Autorinnen und Autoren 4 Studien eingeschlossen, darunter 3, die im Rahmen der umfassenden Informationsbeschaffung identifiziert und in die Nutzenbewertung eingeschlossen und der Fragestellung 2 zugeordnet wurden [44-46]. Die ebenfalls bei Yun 2016 eingeschlossene Studie Cwynarski 2012 [146] betrachtet neben Patientinnen und Patienten mit DLBCL auch einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphomen bzw. unklarer Diagnose und wurde daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Für den Vergleich allo- versus auto-SZT bei transformierten Lymphomen kommt Yun 2016 zu einem höheren Gesamtüberleben sowie zu einer niedrigeren Ereignisrate für den Endpunkt TRM und damit insgesamt zu einer positiven Bewertung der auto-SZT.

Für die Subgruppe der transformierten Lymphome wurde neben den genannten Studien 1 weitere, nicht bei Yun 2016 identifizierte Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen [47]. Da in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien jedoch mehrheitlich relevante prognostische Faktoren nicht berücksichtigt wurden, konnten nur aus 1 Studie Ergebnisse zum OS für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Zwar deuten hier die Ergebnisse in die gleiche Richtung, der Unterschied im Gesamtüberleben ist jedoch nicht als dramatischer Effekt anzusehen, sodass die Nutzenbewertung hier nicht zu einem Vorteil der auto-SZT für die Subentität der transformierten Lymphome kommt.

A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

Studien mit veralteten Klassifizierungen

Im Rahmen der umfassenden und fokussierten Informationsbeschaffung sowie bei der Sichtung bereits identifizierter relevanter Studien wurden Publikationen gefunden, in denen die Patientenkollektive nicht nach heutigem Standard in B-NHL und T-NHL unterteilt wurden, sondern in low, intermediate und high NHL. Dies betraf zum einen die Primärstudien Chopra 1992 [147] und Peniket 2003 [148] und zum anderen die Studien Paltiel 2003 [149], Vose 1992 [150] und Vaishampayan 2002 [151] mit Daten zum schicksalhaften Verlauf. Mehrere Aspekte führten zu der Entscheidung, diese Studien aus der vorliegenden Nutzenbewertung auszuschließen: Aufgrund der nach heutigem Standard unklaren Diagnosen konnten diese Studien nicht eindeutig einer der 4 Berichts-Fragestellungen zugeordnet werden. Des Weiteren konnte der Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten nicht ermittelt werden, die nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprachen. Darüber hinaus sind ebenso wie die Patientenkollektive auch die angewandten Therapiekonzepte mindestens 19 Jahre alt und entsprechen zum Teil nicht dem heutigen Standard. Eine

Einbeziehung in die Nutzenbewertung wäre nicht zweckmäßig gewesen, um den aktuellen Wissensstand bezüglich der allo-SZT bei Non-Hodgkin-Lymphom zu bewerten.

Grenzen des Berichts

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Um für diese Nutzenbewertung patientenrelevante Endpunkte und relevante Subgruppen zu diskutieren, fand zu Beginn des Projekts eine Konsultation von Betroffenen statt. Innerhalb dieses Gesprächs wurden neben dem klaren Fokus auf Rezidivvermeidung – und damit einhergehend auf Überleben – weitere Aspekte vonseiten der Betroffenen thematisiert, die die Grenzen der vorliegenden Nutzenbewertung überschritten. Da sie für die konsultierten Betroffenen von großer Bedeutung waren und mögliche Ansatzpunkte zur Verbesserung der Gesamtsituation stammzelltransplantierter Patientinnen und Patienten darstellen, werden sie an dieser Stelle adressiert:

Der Wunsch nach einer Verbesserung des Settings und der Begleitumstände der allogenen Stammzelltransplantation wurde von allen Betroffenen geäußert. Insbesondere das Essen während der zum Teil monatelangen Krankenhausaufenthalte wurde stark kritisiert. Auch für die Art und Weise der Folgebehandlung sowie Möglichkeiten der Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen wurden Verbesserungswünsche geäußert. Demnach stellte zum einen der Erhalt von Überweisungen des Hausarztes für Nachsorgetermine beim Onkologen eine zusätzliche Belastung dar. Zum anderen gab es bei den Betroffenen Schwierigkeiten mit anschließenden Rehabilitationsmaßnahmen, die alle auf mangelnde Kenntnisse über bzw. fehlende Spezialisierung auf immunsupprimierte Patientinnen und Patienten innerhalb der Rehabilitationseinrichtungen zurückzuführen waren. Zuletzt hätten sich die Betroffenen mehr Unterstützung bei der Bewältigung von Aufgaben gewünscht, die aus der Erkrankung und der Behandlung resultierten, z. B. die aktive Suche nach Haushaltshilfen oder das Beantragen von Arbeitslosengeld.

Eine Verbesserung der Begleitumstände (z. B. besseres Essen, Hilfestellung bei Behördengängen) und der Nachsorge (z. B. Folgebehandlungen, Rehabilitationsmaßnahmen) wurde von den konsultierten Betroffenen mit Nachdruck erbeten. Maßnahmen in diesem Bereich könnten nachhaltig positiven Einfluss auf das Leben stammzelltransplantierter Patientinnen und Patienten haben.

A5 Literatur

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127(20): 2375-2390.

2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011; 117(19): 5019-5032.

3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.

4. National Guideline Alliance. Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2016. (NICE Guidelines; Band 52). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374283/pdf/Bookshelf_NBK374283.pdf.

5. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile.

6. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile.

7. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 30.01.2017 [Epub ahead of print].

8. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27): 3059-3068.

9. Ansell SM. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2015; 90(8): 1152-1163.

10. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329(14): 987-994.

11. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K et al. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Ann Oncol 2009; 20(4): 715-721.

12. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008; 26(25): 4124-4130.

13. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5): v116-v125.

14. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2010; 116(18): 3418-3425.

15. D'Amore F, Gaulard P, Trumper L, Corradini P, Kim WS, Specht L et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5): v108-v115.

16. Wei J, Xu J, Cao Y, Zhou J, Zhang Y. Allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: a systemic review and meta-analysis. Acta Haematol 2015; 133(2): 136-144.

17. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Hamadani M, Reimer P, Gisselbrecht C et al. Clinical practice recommendations on indication and timing of hematopoietic cell transplantation in mature T-cell and NK/T-cell lymphomas: An international collaborative effort on behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 07.08.2017 [Epub ahead of print].

18. Coiffier B, Federico M, Caballero D, Dearden C, Morschhauser F, Jager U et al. Therapeutic options in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Cancer Treat Rev 2014; 40(9): 1080-1088.

19. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(11): 1863-1869.

20. Petersen SL. Alloreactivity as therapeutic principle in the treatment of hematologic malignancies: studies of clinical and immunologic aspects of allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. Dan Med Bull 2007; 54(2): 112-139.

21. Bashey A, Owzar K, Johnson JL, Edwards PS, Kelly M, Baxter-Lowe LA et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with hematologic malignancies who relapse following autologous transplantation: a multi-institutional prospective study from the Cancer and Leukemia Group B (CALGB trial 100002). Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17(4): 558-565.

22. Khouri IF, Champlin RE. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Cancer J 2012; 18(5): 457-462.

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

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

25. Fernandez-Vina MA, Wang T, Lee SJ, Haagenson M, Aljurf M, Askar M et al. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2014; 123(8): 1270-1278.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen: Berichtsplan; Auftrag N17-02 [online]. 20.09.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/N17-02_Allogene-Stammzelltransplantation-bei-aggressivem-B-NHL-und-T-NHL_Berichtsplan_V1-0.pdf.

27. Freytes CO, Zhang MJ, Carreras J, Burns LJ, Gale RP, Isola L et al. Outcome of lower-intensity allogeneic transplantation in non-Hodgkin lymphoma after autologous transplantation failure. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18(8): 1255-1264.

28. Kuittinen T, Wiklund T, Remes K, Elonen E, Lehtinen T, Kuittinen O et al. Outcome of progressive disease after autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma: a nation-wide survey. Eur J Haematol 2005; 75(3): 199-205.

29. Smeland KB, Kiserud CE, Lauritzsen GF, Blystad AK, Fagerli UM, Falk RS et al. A national study on conditional survival, excess mortality and second cancer after high dose therapy with autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2016; 173(3): 432-443.

30. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, DiGilio A, Bashir Q, Kamble RT et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. Br J Haematol 2016; 174(2): 235-248.

31. Rigacci L, Puccini B, Dodero A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. Ann Hematol 2012; 91(6): 931-939.

32. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. J Clin Oncol 2011; 29(10): 1342-1348.

33. Calvo-Villas JM, Martin A, Conde E, Pascual A, Heras I, Varela R et al. Effect of addition of rituximab to salvage chemotherapy on outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation. Ann Oncol 2010; 21(9): 1891-1897.

34. Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer E, Mick R et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. Am J Hematol 2013; 88(10): 890-894.

35. Van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant 2017; 52(2): 216-221.

36. Dietrich S, Boumendil A, Finel H, Avivi I, Volin L, Cornelissen J et al. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Ann Oncol 2014; 25(5): 1053-1058.

37. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Chauncey T, Stuart MJ, Maziarz RT et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. Blood 2004; 104(12): 3535-3542.

38. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010; 28(27): 4184-4190.

39. Aksentijevich I, Jones RJ, Ambinder RF, Garrett-Mayer E, Flinn IW. Clinical outcome following autologous and allogeneic blood and marrow transplantation for relapsed diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12(9): 965-972.

40. Ghobadi A, Nolley E, Liu J, McBride A, Stockerl-Goldstein K, Cashen A. Retrospective comparison of allogeneic vs autologous transplantation for diffuse large B-cell lymphoma with early relapse or primary induction failure. Bone Marrow Transplant 2015; 50(1): 134-136.

41. Lazarus HM, Zhang MJ, Carreras J, Hayes-Lattin BM, Ataergin AS, Bitran JD et al. A comparison of HLA-identical sibling allogeneic versus autologous transplantation for diffuse largeB cell lymphoma: a report from the CIBMTR. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16(1): 35-45.

42. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poire X, Nicolas-Virelizier E et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants; a report from the EBMT Lymphoma Working Party. Bone Marrow Transplant 2016; 51(3): 365-371.

43. Klyuchnikov E, Bacher U, Woo Ahn K, Carreras J, Kroger NM, Hari PN et al. Long-term survival outcomes of reduced-intensity allogeneic or autologous transplantation in relapsed grade 3 follicular lymphoma. Bone Marrow Transplant 2016; 51(1): 58-66.

44. Ban-Hoefen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL, Abel GA, Czuczman MS, Gordon LI et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. Br J Haematol 2013; 163(4): 487-495.

45. Villa D, Crump M, Panzarella T, Savage KJ, Toze CL, Stewart DA et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian Blood and Marrow Transplant Group. J Clin Oncol 2013; 31(9): 1164-1171.

46. Villa D, George A, Seymour JF, Toze CL, Crump M, Lee C et al. Favorable outcomes from allogeneic and autologous stem cell transplantation for patients with transformed nonfollicular indolent lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(11): 1813-1818.

47. Wirk B, Fenske TS, Hamadani M, Zhang MJ, Hu ZH, Akpek G et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(7): 951-959.

48. Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, Ayala E, Burns LJ, Cashen A et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. J Clin Oncol 2014; 32(4): 273-281.

49. Ganti AK, Bierman PJ, Lynch JC, Bociek RG, Vose JM, Armitage JO. Hematopoietic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. Ann Oncol 2005; 16(4): 618-624.

50. Magnusson E, Cao Q, Linden MA, Frolich J, Anand V, Burns LJ et al. Hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma: predictive value of pretransplant positron emission tomography/computed tomography and bone marrow evaluations for outcomes. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014; 14(2): 114-121.

51. Laudi N, Arora M, Burns L, McGlave P, Miller J, Bohac G et al. Efficacy of high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. Am J Hematol 2006; 81(7): 519-524.

52. Tam CS, Bassett R, Ledesma C, Korbling M, Alousi A, Hosing C et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. Blood 2009; 113(18): 4144-4152.

53. Beitinjaneh A, Saliba RM, Medeiros LJ, Turturro F, Rondon G, Korbling M et al. Comparison of survival in patients with T cell lymphoma after autologous and allogeneic stem cell transplantation as a frontline strategy or in relapsed disease. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(5): 855-859.

54. Busemann C, Klein S, Schmidt CA, Evert M, Dölken G, Krüger WH. Treatment of high-risk T-NHL with stem cell transplantation: a single center experience. Indian J Hematol Blood Transfus 2014; 31(1): 14-20.

55. Smith SM, Burns LJ, Van Besien K, Lerademacher J, He W, Fenske TS et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2013; 31(25): 3100-3109.

56. Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, Kagami Y, Kameoka JI, Sakai C et al. Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer-cell lineage neoplasms. Bone Marrow Transplant 2006; 37(4): 425-431.

57. Rashidi A, Cashen AF. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in hepatosplenic T-cell lymphoma. Blood Cancer J 2015; 5: e318.

58. Falchook GS, Vega F, Dang NH, Samaniego F, Rodriguez MA, Champlin RE et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. Ann Oncol 2009; 20(6): 1080-1085.

59. Weidmann E. Hepatosplenic T cell lymphoma: a review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. Leukemia 2000; 14(6): 991-997.

60. Murashige N, Kami M, Kishi Y, Kim SW, Takeuchi M, Matsue K et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. Br J Haematol 2005; 130(4): 561-567.

61. Kim BS, Kim DW, Im SA, Kim CW, Kim TY, Yoon SS et al. Effective second-line chemotherapy for extranodal NK/T-cell lymphoma consisting of etoposide, ifosfamide, methotrexate, and prednisolone. Ann Oncol 2009; 20(1): 121-128.

62. Levesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. BMJ 2010; 340: b5087.

63. Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome. Offene, multizentrische, randomisierte Phase II Studie: allogene Stammzelltransplantation nach Vorbehandlung mit Fludarabin, Busulfan, Cyclophosphamid und GVHD-Prophylaxe mit oder ohne Rituximab bei Patienten mit Rezidiv eines aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms in besonderer Risikosituation im Alter von 18-65 Jahren; Studie DSHNHL 2003-R3; Studienprotokoll; Version 5.0 [online]. 01.04.2004 [Zugriff: 22.03.2017]. URL: https://www.dshnhl.org/app/download/9495510598/Studienprotokoll+DSHNHL+alloFBC+final+vollst.pdf?t=1399537189.

64. Nowakowski GS, Czuczman MS. ABC, GCB, and double-hit diffuse large B-cell lymphoma: does subtype make a difference in therapy selection? Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015: e449-e457.

65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

66. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.

67. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.

68. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

69. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.

70. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.

71. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (Suppl 1): 25-27.

72. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.

73. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. Stat Med 2015; 34(7): 1097-1116.

74. Dietrich S, Tielesch B, Rieger M, Nickelsen M, Pott C, Witzens-Harig M et al. Patterns and outcome of relapse after autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. Cancer 2011; 117(9): 1901-1910.

75. Bouabdallah K, Furst S, Asselineau J, Chevalier P, Tournilhac O, Ceballos P et al. ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan, fludarabine, busulfan and antithymocyte globulin reduced-intensity allogeneic transplant conditioning for patients with advanced and high-risk B-cell lymphomas. Ann Oncol 2015; 26(1): 193-198.

76. Cabrero M, Martin A, Briones J, Gayoso J, Jarque I, Lopez J et al. Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan as part of reduced-intensity conditioning (with melphalan, fludarabine ± thiotepa) for allogeneic transplantation in relapsed or refractory aggressive B cell lymphoma: a GELTAMO trial. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23(1): 53-59.

77. Escalon MP, Champlin RE, Saliba RM, Acholonu SA, Hosing C, Fayad L et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic transplantation: a promising salvage therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma whose disease has failed a prior autologous transplantation. J Clin Oncol 2004; 22(12): 2419-2423.

78. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. Blood 2003; 101(4): 1620-1629.

79. Zoellner AK, Fritsch S, Prevalsek D, Engel N, Hubmann M, Reibke R et al. Sequential therapy combining clofarabine and T-cell-replete HLA-haploidentical haematopoietic SCT is feasible and shows efficacy in the treatment of refractory or relapsed aggressive lymphoma. Bone Marrow Transplant 2015; 50(5): 679-684.

80. Avivi I, Canals C, Vernant JP, Wulf G, Nagler A, Hermine O et al. Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2014; 49(5): 671-678.

81. Vaughn JE, Sorror ML, Storer BE, Chauncey TR, Pulsipher MA, Maziarz RT et al. Long-term sustained disease control in patients with mantle cell lymphoma with or without active disease after treatment with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. Cancer 2015; 121(20): 3709-3716.

82. Clavert A, Le Gouill S, Brissot E, Dubruille V, Mahe B, Gastinne T et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplant for relapsed or transformed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma 2010; 51(8): 1502-1508.

83. Rodriguez J, Munsell M, Yazji S, Hagemeister FB, Younes A, Andersson B et al. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. J Clin Oncol 2001; 19(17): 3766-3770.

84. Corradini P, Dodero A, Zallio F, Caracciolo D, Casini M, Bregni M et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. J Clin Oncol 2004; 22(11): 2172-2176.

85. Czajczynska A, Günther A, Repp R, Humpe A, Schub N, Raff T et al. Allogeneic stem cell transplantation with BEAM and alemtuzumab conditioning immediately after remission induction has curative potential in advanced T-cell non-Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(11): 1632-1637.

86. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, De Latour RP, Vernant JP, Mohty M et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. J Clin Oncol 2008; 26(14): 2264-2271.

87. Kyriakou C, Canals C, Finke J, Kobbe G, Harousseau JL, Kolb HJ et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2009; 27(24): 3951-3958.

88. Illidge T, Bouabdallah R, Chen R, Gopal AK, Moskowitz CH, Ramchandren R et al. Allogeneic transplant following brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2015; 56(3): 703-710.

89. Jagasia M, Morgan D, Goodman S, Hamilton K, Kinney M, Shyr Y et al. Histology impacts the outcome of peripheral T-cell lymphomas after high dose chemotherapy and stem cell transplant. Leuk Lymphoma 2004; 45(11): 2261-2267.

90. Broccoli A, Stanzani M, Bandini G, Bonifazi F, Stefoni V, Pellegrini C et al. Allotransplant in relapsed or refractory aggressive T-cell lymphomas: retrospective monocentric analysis of 14 patients. Leuk Lymphoma 2013; 54(8): 1791-1793.

91. Izutsu K, Kanda Y, Ohno H, Sao H, Ogawa H, Miyazaki Y et al. Unrelated bone marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a study from the Japan Marrow Donor Program. Blood 2004; 103(5): 1955-1960.

92. Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. Blood 2006; 108(1): 382-389.

93. Lazarevic V, Remberger M, Hagglund H, Hallbook H, Juliusson G, Kimby E et al. Myeloablative allogeneic stem cell transplantation for lymphoblastic lymphoma in Sweden: a retrospective study. Am J Hematol 2011; 86(8): 709-710.

94. Makita S, Fuji S, Takano K, Tanaka T, Inoue Y, Ito R et al. Clinical outcomes after allogeneic stem cell transplantation for adult lymphoblastic lymphoma. J Clin Exp Hematop 2016; 56(1): 28-33.

95. Tanase A, Schmitz N, Stein H, Boumendil A, Finel H, Castagna L et al. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. Leukemia 2015; 29(3): 686-688.

96. Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC, Papadopoulos EB, Goldberg J, Zelenetz AD et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013; 13(1): 8-14.

97. Ennishi D, Maeda Y, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Ikeda K et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. Leuk Lymphoma 2011; 52(7): 1255-1261.

98. Bishop MR, Dean RM, Steinberg SM, Odom J, Pavletic SZ, Chow C et al. Clinical evidence of a graft-versus-lymphoma effect against relapsed diffuse large B-cell lymphoma after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Ann Oncol 2008; 19(11): 1935-1940.

99. Chen YC, Ho CL, Kao WY, Hwang JM, Sheu LF, Chao TY. Adult lymphoblastic lymphoma in Taiwan: an analysis of treatment results of 26 patients. Ann Hematol 2001; 80(11): 647-652.

100. Corradini P, Dodero 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.

101. De Lavallade H, Cassier PA, Bouabdallah R, El-Cheikh J, Faucher C, Furst S et al. Sustained response after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2008; 142(5): 848-850.

102. De Lima M, Van Besien KW, Giralt SA, Khouri IF, Mehra R, Andersson BS et al. Bone marrow transplantation after failure of autologous transplant for non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 1997; 19(2): 121-127.

103. Delioukina M, Zain J, Palmer JM, Tsai N, Thomas S, Forman S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation using fludarabine-melphalan conditioning for treatment of mature T-cell lymphomas. Bone Marrow Transplant 2012; 47(1): 65-72.

104. Dodero A, Spina F, Narni F, Patriarca F, Cavattoni I, Benedetti F et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. Leukemia 2012; 26(3): 520-526.

105. Doocey RT, Toze CL, Connors JM, Nevill TJ, Gascoyne RD, Barnett MJ et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2005; 131(2): 223-230.

106. Glass B, Nickelsen M, Dreger P, Claviez A, Hasenkamp J, Wulf G et al. Reduced-intensity conditioning prior to allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells: the need for T cells early after transplantation to induce a graft-versus-lymphoma effect. Bone Marrow Transplant 2004; 34(5): 391-397.

107. Goldberg JD, Chou JF, Horwitz S, Teruya-Feldstein J, Barker JN, Boulad F et al. Long-term survival in patients with peripheral T-cell non-Hodgkin lymphomas after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Leuk Lymphoma 2012; 53(6): 1124-1129.

108. Hamadani M, Awan FT, Elder P, Lin TS, Porcu P, Blum KA et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T cell lymphomas: evidence of graft-versus-T cell lymphoma effect. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(4): 480-483.

109. Hamadani M, Benson DM Jr, Hofmeister CC, Elder P, Blum W, Porcu P et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with relapsed chemorefractory aggressive non-hodgkin lymphomas. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(5): 547-553.

110. Hwang WY, Koh LP, Lim ST, Linn YC, Loh YS, Koh MB et al. Multicenter study of comparative outcomes of hematopoietic stem cell transplant for peripheral T cell lymphoma and natural killer/T-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2011; 52(7): 1382-1386.

111. Jacobsen ED, Kim HT, Ho VT, Cutler CS, Koreth J, Fisher DC et al. A large single-center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. Ann Oncol 2011; 22(7): 1608-1613.

112. Kahl C, Leithauser M, Wolff D, Steiner B, Hartung G, Casper J et al. Treatment of peripheral T-cell lymphomas (PTCL) with high-dose chemotherapy and autologous or allogeneic hematopoietic transplantation. Ann Hematol 2002; 81(11): 646-650.

113. Kanakry JA, Kasamon YL, Gocke CD, Tsai HL, Davis-Sproul J, Ghosh N et al. Outcomes of related donor HLA-identical or HLA-haploidentical allogeneic blood or marrow transplantation for peripheral T cell lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(4): 602-606.

114. Kim JW, Kim SW, Tada K, Fukuda T, Lee JH, Lee JJ et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma who experienced relapse or progression after autologous stem cell transplantation: a Korea-Japan collaborative study. Ann Hematol 2014; 93(8): 1345-1351.

115. Kim SW, Yoon SS, Suzuki R, Matsuno Y, Yi HG, Yoshida T et al. Comparison of outcomes between autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphomas with central review of pathology. Leukemia 2013; 27(6): 1394-1397.

116. Link CS, Mies F, Scheele J, Kramer M, Schetelig J, Ordemann R et al. Long-term follow-up of patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma receiving allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2016; 51(11): 1527-1529.

117. Ram R, Gooley TA, Maloney DG, Press OW, Pagel JM, Petersdorf SH et al. Histology and time to progression predict survival for lymphoma recurring after reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17(10): 1537-1545.

118. Rezvani AR, Kanate AS, Efron B, Chhabra S, Kohrt HE, Shizuru JA et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after failed autologous transplant for lymphoma using TLI and anti-thymocyte globulin conditioning. Bone Marrow Transplant 2015; 50(10): 1286-1292.

119. Schmitt M, Trenschel R, Sayer HG, Schneider C, Glass A, Hilgendorf I et al. Conditioning with treosulfan and fludarabine for patients with refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma. Mol Clin Oncol 2014; 2(5): 773-782.

120. Shustov AR, Gooley TA, Sandmaier BM, Shizuru J, Sorror ML, Sahebi F et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning in patients with T-cell and natural killer-cell lymphomas. Br J Haematol 2010; 150(2): 170-178.

121. Tanimoto TE, Kusumi E, Hamaki T, Yuji K, Ueyama J, Miyakoshi S et al. High complete response rate after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens in advanced malignant lymphoma. Bone Marrow Transplant 2003; 32(2): 131-137.

122. Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, Cook G, Milligan D, Parker A et al. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2009; 27(3): 426-432.

123. Tse E, Chan TS, Koh LP, Chng WJ, Kim WS, Tang T et al. Allogeneic haematopoietic SCT for natural killer/T-cell lymphoma: a multicentre analysis from the Asia Lymphoma Study Group. Bone Marrow Transplant 2014; 49(7): 902-906.

124. Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang MJ, Carreras J et al. The impact of graft-versus-host disease on the relapse rate in patients with lymphoma depends on the histological subtype and the intensity of the conditioning regimen. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(10): 1746-1753.

125. Van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant 2017; 52(2): 216-221.

126. Wulf GG, Hasenkamp J, Jung W, Chapuy B, Truemper L, Glass B. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation after salvage therapy integrating alemtuzumab for patients with relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2005; 36(3): 271-273.

127. Yamazaki H, Aoki K, Kondo T, Nishikori M, Kitano T, Hishizawa M et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in cases of mature T/NK-cell neoplasms: a single-center retrospective analysis. Ann Hematol 2017; 96(2): 323-326.

128. Yang J, Cai Y, Jiang JL, Wan LP, Yan SK, Wang C. Anti-thymocyte globulin could improve the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with highly aggressive T-cell tumors. Blood Cancer J 2015; 5: e332.

129. Yokoyama H, Yamamoto J, Tohmiya Y, Yamada MF, Ohguchi H, Ohnishi Y et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant following chemotherapy containing l-asparaginase as a promising treatment for patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. Leuk Lymphoma 2010; 51(8): 1509-1512.

130. Yoon JH, Jeon YW, Lee SE, Cho BS, Eom KS, Kim YJ et al. Allogeneic stem cell transplantation using lymphoablative rather than myeloablative conditioning regimen for relapsed or refractory lymphomas. Hematol Oncol 2017; 35(1): 17-24.

131. Zain J, Palmer JM, Delioukina M, Thomas S, Tsai NC, Nademanee A et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma results in long-term disease control. Leuk Lymphoma 2011; 52(8): 1463-1473.

132. Wake Forest University Health Sciences. The prospective collection, storage and reporting of data on patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation utilizing a standard preparative regimen: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.05.2017 [Zugriff: 12.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890486.

133. GWT-TUD. An prospective phase II clinical study to assess the efficacy and toxicity of high dose chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation as treatment of primary progressive and relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma: allogeneic stem cell transplantation in relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma (ASTRAL); study protocol syopsis [unveröffentlicht]. 2018.

134. Keimyung University Dongsan Medical Center. Allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory T-, NK/T-cell lymphomas (RRTCLAlloSCT): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.03.2018 [Zugriff: 12.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859402.

135. Vose JM, Habermann TM, Czuczman MS, Zinzani PL, Reeder CB, Tuscano JM et al. Single-agent lenalidomide is active in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma who received prior stem cell transplantation. Br J Haematol 2013; 162(5): 639-647.

136. Hunter BD, Herr M, Meacham PJ, Barlaskar F, Evans AG, Burack WR et al. Late relapses after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17(3): 145-151.

137. 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.

138. Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J, Hamlin P, Yahalom J, Horwitz S et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. Br J Haematol 2006; 134(2): 202-207.

139. Song KW, Mollee P, Keating A, Crump M. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. Br J Haematol 2003; 120(6): 978-985.

140. Tsirigotis P, Dray L, Resnick IB, Ackerstein A, Gesundheit B, Elad S et al. Post-autologous stem cell transplantation administration of rituximab improves the outcome of patients with aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol 2010; 89(3): 263-272.

141. Biasoli I, Cesaretti M, Bellei M, Maiorana A, Bonacorsi G, Quaresima M et al. Dismal outcome of T-cell lymphoma patients failing first-line treatment: results of a population-based study from the Modena Cancer Registry. Hematol Oncol 2015; 33(3): 147-151.

142. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood 2014; 124(10): 1570-1577.

143. Chihara D, Fanale MA, Miranda RN, Noorani M, Westin JR, Nastoupil LJ et al. The survival outcome of patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Br J Haematol 2017; 176(5): 750-758.

144. Raderer M, Troch M, Kiesewetter B, Puspok A, Jaeger U, Hoffmann M et al. Second line chemotherapy in patients with enteropathy-associated T cell lymphoma: a retrospective single center analysis. Ann Hematol 2012; 91(1): 57-61.

145. Yun S, Vincelette ND, Abraham I, Puvvada S, Anwer F. Outcome comparison of allogeneic versus autologous stem cell transplantation in transformed low-grade lymphoid malignancies: a systematic review and pooled analysis of comparative studies. Acta Haematol 2016; 136(4): 244-255.

146. Cwynarski K, Van Biezen A, De Wreede L, Stilgenbauer S, Bunjes D, Metzner B et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): a retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2012; 30(18): 2211-2217.

147. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R, Philip T, Petersen F, Appelbaum F et al. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. J Clin Oncol 1992; 10(11): 1690-1695.

148. 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.

149. 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.

150. 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.

151. Vaishampayan U, Karanes C, Du W, Varterasian M, Al-Katib A. Outcome of relapsed non-Hodgkin's lymphoma patients after allogeneic and autologous transplantation. Cancer Invest 2002; 20(3): 303-310.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Primärstudien

Aksentijevich I, Jones RJ, Ambinder RF, Garrett-Mayer E, Flinn IW. Clinical outcome following autologous and allogeneic blood and marrow transplantation for relapsed diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12(9): 965-972.

Avivi I, Canals C, Vernant JP, Wulf G, Nagler A, Hermine O et al. Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2014; 49(5): 671-678.

Ban-Hoefen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL, Abel GA, Czuczman MS, Gordon LI et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. Br J Haematol 2013; 163(4): 487-495.

Beitinjaneh A, Saliba RM, Medeiros LJ, Turturro F, Rondon G, Korbling M et al. Comparison of survival in patients with T cell lymphoma after autologous and allogeneic stem cell transplantation as a frontline strategy or in relapsed disease. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(5): 855-859.

Bishop MR, Dean RM, Steinberg SM, Odom J, Pavletic SZ, Chow C et al. Clinical evidence of a graft-versus-lymphoma effect against relapsed diffuse large B-cell lymphoma after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Ann Oncol 2008; 19(11): 1935-1940.

Bouabdallah K, Furst S, Asselineau J, Chevalier P, Tournilhac O, Ceballos P et al. 90Y-ibritumomab tiuxetan, fludarabine, busulfan and antithymocyte globulin reduced-intensity allogeneic transplant conditioning for patients with advanced and high-risk B-cell lymphomas. Ann Oncol 2015; 26(1): 193-198.

Broccoli A, Stanzani M, Bandini G, Bonifazi F, Stefoni V, Pellegrini C et al. Allotransplant in relapsed or refractory aggressive T-cell lymphomas: retrospective monocentric analysis of 14 patients. Leuk Lymphoma 2013; 54(8): 1791-1793.

Busemann C, Klein S, Schmidt CA, Evert M, Dölken G, Krüger WH. Treatment of high-risk T-NHL with stem cell transplantation: a single center experience. Indian J Hematol Blood Transfus 2014; 31(1): 14-20.

Cabrero M, Martin A, Briones J, Gayoso J, Jarque I, Lopez J et al. Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan as part of reduced-intensity conditioning (with melphalan, fludarabine ± thiotepa) for allogeneic transplantation in relapsed or refractory aggressive B cell lymphoma: a GELTAMO trial. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23(1): 53-59.

Chen YC, Ho CL, Kao WY, Hwang JM, Sheu LF, Chao TY. Adult lymphoblastic lymphoma in Taiwan: an analysis of treatment results of 26 patients. Ann Hematol 2001; 80(11): 647-652.

Clavert A, Le Gouill S, Brissot E, Dubruille V, Mahe B, Gastinne T et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplant for relapsed or transformed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma 2010; 51(8): 1502-1508.

Corradini P, Dodero 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.

Corradini P, Dodero A, Zallio F, Caracciolo D, Casini M, Bregni M et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. J Clin Oncol 2004; 22(11): 2172-2176.

Czajczynska A, Günther A, Repp R, Humpe A, Schub N, Raff T et al. Allogeneic stem cell transplantation with BEAM and alemtuzumab conditioning immediately after remission induction has curative potential in advanced T-cell non-Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(11): 1632-1637.

De Lavallade H, Cassier PA, Bouabdallah R, El-Cheikh J, Faucher C, Furst S et al. Sustained response after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2008; 142(5): 848-850.

De Lima M, Van Besien KW, Giralt SA, Khouri IF, Mehra R, Andersson BS et al. Bone marrow transplantation after failure of autologous transplant for non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 1997; 19(2): 121-127.

Delioukina M, Zain J, Palmer JM, Tsai N, Thomas S, Forman S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation using fludarabine-melphalan conditioning for treatment of mature T-cell lymphomas. Bone Marrow Transplant 2012; 47(1): 65-72.

Dietrich S, Boumendil A, Finel H, Avivi I, Volin L, Cornelissen J et al. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Ann Oncol 2014; 25(5): 1053-1058.

Dietrich S, Tielesch B, Rieger M, Nickelsen M, Pott C, Witzens-Harig M et al. Patterns and outcome of relapse after autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. Cancer 2011; 117(9): 1901-1910.

Dodero A, Spina F, Narni F, Patriarca F, Cavattoni I, Benedetti F et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. Leukemia 2012; 26(3): 520-526.

Doocey RT, Toze CL, Connors JM, Nevill TJ, Gascoyne RD, Barnett MJ et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2005; 131(2): 223-230.

Ennishi D, Maeda Y, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Ikeda K et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. Leuk Lymphoma 2011; 52(7): 1255-1261.

Escalon MP, Champlin RE, Saliba RM, Acholonu SA, Hosing C, Fayad L et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic transplantation: a promising salvage therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma whose disease has failed a prior autologous transplantation. J Clin Oncol 2004; 22(12): 2419-2423.

Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, DiGilio A, Bashir Q, Kamble RT et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. Br J Haematol 2016; 174(2): 235-248.

Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, Ayala E, Burns LJ, Cashen A et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. J Clin Oncol 2014; 32(4): 273-281.

Freytes CO, Zhang MJ, Carreras J, Burns LJ, Gale RP, Isola L et al. Outcome of lower-intensity allogeneic transplantation in non-Hodgkin lymphoma after autologous transplantation failure. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18(8): 1255-1264.

Ganti AK, Bierman PJ, Lynch JC, Bociek RG, Vose JM, Armitage JO. Hematopoietic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. Ann Oncol 2005; 16(4): 618-624.

Ghobadi A, Nolley E, Liu J, McBride A, Stockerl-Goldstein K, Cashen A. Retrospective comparison of allogeneic vs autologous transplantation for diffuse large B-cell lymphoma with early relapse or primary induction failure. Bone Marrow Transplant 2015; 50(1): 134-136.

Glass B, Nickelsen M, Dreger P, Claviez A, Hasenkamp J, Wulf G et al. Reduced-intensity conditioning prior to allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells: the need for T cells early after transplantation to induce a graft-versus-lymphoma effect. Bone Marrow Transplant 2004; 34(5): 391-397.

Goldberg JD, Chou JF, Horwitz S, Teruya-Feldstein J, Barker JN, Boulad F et al. Long-term survival in patients with peripheral T-cell non-Hodgkin lymphomas after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Leuk Lymphoma 2012; 53(6): 1124-1129.

Hamadani M, Awan FT, Elder P, Lin TS, Porcu P, Blum KA et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T cell lymphomas: evidence of graft-versus-T cell lymphoma effect. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(4): 480-483.

Hamadani M, Benson DM Jr, Hofmeister CC, Elder P, Blum W, Porcu P et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with relapsed chemorefractory aggressive non-hodgkin lymphomas. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(5): 547-553.

Hwang WY, Koh LP, Lim ST, Linn YC, Loh YS, Koh MB et al. Multicenter study of comparative outcomes of hematopoietic stem cell transplant for peripheral T cell lymphoma and natural killer/T-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2011; 52(7): 1382-1386.

Illidge T, Bouabdallah R, Chen R, Gopal AK, Moskowitz CH, Ramchandren R et al. Allogeneic transplant following brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2015; 56(3): 703-710.

Izutsu K, Kanda Y, Ohno H, Sao H, Ogawa H, Miyazaki Y et al. Unrelated bone marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a study from the Japan Marrow Donor Program. Blood 2004; 103(5): 1955-1960.

Jacobsen ED, Kim HT, Ho VT, Cutler CS, Koreth J, Fisher DC et al. A large single-center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. Ann Oncol 2011; 22(7): 1608-1613.

Jagasia M, Morgan D, Goodman S, Hamilton K, Kinney M, Shyr Y et al. Histology impacts the outcome of peripheral T-cell lymphomas after high dose chemotherapy and stem cell transplant. Leuk Lymphoma 2004; 45(11): 2261-2267.

Kahl C, Leithauser M, Wolff D, Steiner B, Hartung G, Casper J et al. Treatment of peripheral T-cell lymphomas (PTCL) with high-dose chemotherapy and autologous or allogeneic hematopoietic transplantation. Ann Hematol 2002; 81(11): 646-650.

Kanakry JA, Kasamon YL, Gocke CD, Tsai HL, Davis-Sproul J, Ghosh N et al. Outcomes of related donor HLA-identical or HLA-haploidentical allogeneic blood or marrow transplantation for peripheral T cell lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(4): 602-606.

Kim JW, Kim SW, Tada K, Fukuda T, Lee JH, Lee JJ et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma who experienced relapse or progression after autologous stem cell transplantation: a Korea-Japan collaborative study. Ann Hematol 2014; 93(8): 1345-1351.

Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. Blood 2006; 108(1): 382-389.

Kim SW, Yoon SS, Suzuki R, Matsuno Y, Yi HG, Yoshida T et al. Comparison of outcomes between autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphomas with central review of pathology. Leukemia 2013; 27(6): 1394-1397.

Klyuchnikov E, Bacher U, Woo Ahn K, Carreras J, Kroger NM, Hari PN et al. Long-term survival outcomes of reduced-intensity allogeneic or autologous transplantation in relapsed grade 3 follicular lymphoma. Bone Marrow Transplant 2016; 51(1): 58-66.

Kyriakou C, Canals C, Finke J, Kobbe G, Harousseau JL, Kolb HJ et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2009; 27(24): 3951-3958.

Laudi N, Arora M, Burns L, McGlave P, Miller J, Bohac G et al. Efficacy of high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. Am J Hematol 2006; 81(7): 519-524.

Lazarevic V, Remberger M, Hagglund H, Hallbook H, Juliusson G, Kimby E et al. Myeloablative allogeneic stem cell transplantation for lymphoblastic lymphoma in Sweden: a retrospective study. Am J Hematol 2011; 86(8): 709-710.

Lazarus HM, Zhang MJ, Carreras J, Hayes-Lattin BM, Ataergin AS, Bitran JD et al. A comparison of HLA-identical sibling allogeneic versus autologous transplantation for diffuse largeB cell lymphoma: a report from the CIBMTR. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16(1): 35-45.

Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, De Latour RP, Vernant JP, Mohty M et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. J Clin Oncol 2008; 26(14): 2264-2271.

Link CS, Mies F, Scheele J, Kramer M, Schetelig J, Ordemann R et al. Long-term follow-up of patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma receiving allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2016; 51(11): 1527-1529.

Magnusson E, Cao Q, Linden MA, Frolich J, Anand V, Burns LJ et al. Hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma: predictive value of pretransplant positron emission tomography/computed tomography and bone marrow evaluations for outcomes. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014; 14(2): 114-121.

Makita S, Fuji S, Takano K, Tanaka T, Inoue Y, Ito R et al. Clinical outcomes after allogeneic stem cell transplantation for adult lymphoblastic lymphoma. J Clin Exp Hematop 2016; 56(1): 28-33.

Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Chauncey T, Stuart MJ, Maziarz RT et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. Blood 2004; 104(12): 3535-3542.

Murashige N, Kami M, Kishi Y, Kim SW, Takeuchi M, Matsue K et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. Br J Haematol 2005; 130(4): 561-567.

Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. Blood 2003; 101(4): 1620-1629.

Ram R, Gooley TA, Maloney DG, Press OW, Pagel JM, Petersdorf SH et al. Histology and time to progression predict survival for lymphoma recurring after reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17(10): 1537-1545.

Rashidi A, Cashen AF. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in hepatosplenic T-cell lymphoma. Blood Cancer J 2015; 5: e318.

Rezvani AR, Kanate AS, Efron B, Chhabra S, Kohrt HE, Shizuru JA et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after failed autologous transplant for lymphoma using TLI and anti-thymocyte globulin conditioning. Bone Marrow Transplant 2015; 50(10): 1286-1292.

Rigacci L, Puccini B, Dodero A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. Ann Hematol 2012; 91(6): 931-939.

Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poire X, Nicolas-Virelizier E et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants; a report from the EBMT Lymphoma Working Party. Bone Marrow Transplant 2016; 51(3): 365-371.

Rodriguez J, Munsell M, Yazji S, Hagemeister FB, Younes A, Andersson B et al. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. J Clin Oncol 2001; 19(17): 3766-3770.

Schmitt M, Trenschel R, Sayer HG, Schneider C, Glass A, Hilgendorf I et al. Conditioning with treosulfan and fludarabine for patients with refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma. Mol Clin Oncol 2014; 2(5): 773-782.

Shustov AR, Gooley TA, Sandmaier BM, Shizuru J, Sorror ML, Sahebi F et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning in patients with T-cell and natural killer-cell lymphomas. Br J Haematol 2010; 150(2): 170-178.

Smith SM, Burns LJ, Van Besien K, Lerademacher J, He W, Fenske TS et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2013; 31(25): 3100-3109.

Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, Kagami Y, Kameoka JI, Sakai C et al. Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer-cell lineage neoplasms. Bone Marrow Transplant 2006; 37(4): 425-431.

Tam CS, Bassett R, Ledesma C, Korbling M, Alousi A, Hosing C et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. Blood 2009; 113(18): 4144-4152.

Tanase A, Schmitz N, Stein H, Boumendil A, Finel H, Castagna L et al. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. Leukemia 2015; 29(3): 686-688.

Tanimoto TE, Kusumi E, Hamaki T, Yuji K, Ueyama J, Miyakoshi S et al. High complete response rate after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens in advanced malignant lymphoma. Bone Marrow Transplant 2003; 32(2): 131-137.

Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, Cook G, Milligan D, Parker A et al. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2009; 27(3): 426-432.

Tse E, Chan TS, Koh LP, Chng WJ, Kim WS, Tang T et al. Allogeneic haematopoietic SCT for natural killer/T-cell lymphoma: a multicentre analysis from the Asia Lymphoma Study Group. Bone Marrow Transplant 2014; 49(7): 902-906.

Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang MJ, Carreras J et al. The impact of graft-versus-host disease on the relapse rate in patients with lymphoma depends on the histological subtype and the intensity of the conditioning regimen. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(10): 1746-1753.

Van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant 2017; 52(2): 216-221.

Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. J Clin Oncol 2011; 29(10): 1342-1348.

Vaughn JE, Sorror ML, Storer BE, Chauncey TR, Pulsipher MA, Maziarz RT et al. Long-term sustained disease control in patients with mantle cell lymphoma with or without active disease after treatment with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. Cancer 2015; 121(20): 3709-3716.

Villa D, Crump M, Panzarella T, Savage KJ, Toze CL, Stewart DA et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian Blood and Marrow Transplant Group. J Clin Oncol 2013; 31(9): 1164-1171.

Villa D, George A, Seymour JF, Toze CL, Crump M, Lee C et al. Favorable outcomes from allogeneic and autologous stem cell transplantation for patients with transformed nonfollicular indolent lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(11): 1813-1818.

Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC, Papadopoulos EB, Goldberg J, Zelenetz AD et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013; 13(1): 8-14.

Wirk B, Fenske TS, Hamadani M, Zhang MJ, Hu ZH, Akpek G et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(7): 951-959.

Wulf GG, Hasenkamp J, Jung W, Chapuy B, Truemper L, Glass B. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation after salvage therapy integrating alemtuzumab for patients with relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2005; 36(3): 271-273.

Yamazaki H, Aoki K, Kondo T, Nishikori M, Kitano T, Hishizawa M et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in cases of mature T/NK-cell neoplasms: a single-center retrospective analysis. Ann Hematol 2017; 96(2): 323-326.

Yang J, Cai Y, Jiang JL, Wan LP, Yan SK, Wang C. Anti-thymocyte globulin could improve the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with highly aggressive T-cell tumors. Blood Cancer J 2015; 5: e332.

Yokoyama H, Yamamoto J, Tohmiya Y, Yamada MF, Ohguchi H, Ohnishi Y et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant following chemotherapy containing l-asparaginase as a promising treatment for patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. Leuk Lymphoma 2010; 51(8): 1509-1512.

Yoon JH, Jeon YW, Lee SE, Cho BS, Eom KS, Kim YJ et al. Allogeneic stem cell transplantation using lymphoablative rather than myeloablative conditioning regimen for relapsed or refractory lymphomas. Hematol Oncol 2017; 35(1): 17-24.

Zain J, Palmer JM, Delioukina M, Thomas S, Tsai NC, Nademanee A et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma results in long-term disease control. Leuk Lymphoma 2011; 52(8): 1463-1473.

Zoellner AK, Fritsch S, Prevalsek D, Engel N, Hubmann M, Reibke R et al. Sequential therapy combining clofarabine and T-cell-replete HLA-haploidentical haematopoietic SCT is feasible and shows efficacy in the treatment of refractory or relapsed aggressive lymphoma. Bone Marrow Transplant 2015; 50(5): 679-684.

A6.2 Liste der eingeschlossenen Studien zum schicksalhaften Verlauf

Biasoli I, Cesaretti M, Bellei M, Maiorana A, Bonacorsi G, Quaresima M et al. Dismal outcome of T-cell lymphoma patients failing first-line treatment: results of a population-based study from the Modena Cancer Registry. Hematol Oncol 2015; 33(3): 147-151.

Calvo-Villas JM, Martin A, Conde E, Pascual A, Heras I, Varela R et al. Effect of addition of rituximab to salvage chemotherapy on outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation. Ann Oncol 2010; 21(9): 1891-1897.

Chihara D, Fanale MA, Miranda RN, Noorani M, Westin JR, Nastoupil LJ et al. The survival outcome of patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Br J Haematol 2017; 176(5): 750-758.

Dietrich S, Boumendil A, Finel H, Avivi I, Volin L, Cornelissen J et al. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Ann Oncol 2014; 25(5): 1053-1058.

Dietrich S, Tielesch B, Rieger M, Nickelsen M, Pott C, Witzens-Harig M et al. Patterns and outcome of relapse after autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. Cancer 2011; 117(9): 1901-1910.

Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood 2014; 124(10): 1570-1577.

Falchook GS, Vega F, Dang NH, Samaniego F, Rodriguez MA, Champlin RE et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. Ann Oncol 2009; 20(6): 1080-1085.

Hunter BD, Herr M, Meacham PJ, Barlaskar F, Evans AG, Burack WR et al. Late relapses after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17(3): 145-151.

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.

Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J, Hamlin P, Yahalom J, Horwitz S et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. Br J Haematol 2006; 134(2): 202-207.

Kim BS, Kim DW, Im SA, Kim CW, Kim TY, Yoon SS et al. Effective second-line chemotherapy for extranodal NK/T-cell lymphoma consisting of etoposide, ifosfamide, methotrexate, and prednisolone. Ann Oncol 2009; 20(1): 121-128.

Kuittinen T, Wiklund T, Remes K, Elonen E, Lehtinen T, Kuittinen O et al. Outcome of progressive disease after autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma: a nation-wide survey. Eur J Haematol 2005; 75(3): 199-205.

Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer E, Mick R et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. Am J Hematol 2013; 88(10): 890-894.

Raderer M, Troch M, Kiesewetter B, Puspok A, Jaeger U, Hoffmann M et al. Second line chemotherapy in patients with enteropathy-associated T cell lymphoma: a retrospective single center analysis. Ann Hematol 2012; 91(1): 57-61.

Smeland KB, Kiserud CE, Lauritzsen GF, Blystad AK, Fagerli UM, Falk RS et al. A national study on conditional survival, excess mortality and second cancer after high dose therapy with autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2016; 173(3): 432-443.

Song KW, Mollee P, Keating A, Crump M. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. Br J Haematol 2003; 120(6): 978-985.

Tsirigotis P, Dray L, Resnick IB, Ackerstein A, Gesundheit B, Elad S et al. Post-autologous stem cell transplantation administration of rituximab improves the outcome of patients with aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol 2010; 89(3): 263-272.

Van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant 2017; 52(2): 216-221.

Vose JM, Habermann TM, Czuczman MS, Zinzani PL, Reeder CB, Tuscano JM et al. Single-agent lenalidomide is active in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma who received prior stem cell transplantation. Br J Haematol 2013; 162(5): 639-647.

Weidmann E. Hepatosplenic T cell lymphoma: a review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. Leukemia 2000; 14(6): 991-997.

A6.3 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

Yun S, Vincelette ND, Abraham I, Puvvada S, Anwer F. Outcome comparison of allogeneic versus autologous stem cell transplantation in transformed low-grade lymphoid malignancies: a systematic review and pooled analysis of comparative studies. Acta Haematol 2016; 136(4): 244-255.

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Publikationen der umfassenden Informationsbeschaffung mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. In focus: autologous vs nonmyeloablative transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol 2004; 2(12): 788-789.

2. Abou-Nassar KE, Stevenson KE, Antin JH, McDermott K, Ho VT, Cutler CS et al. 90Y-ibritumomab tiuxetan followed by reduced-intensity conditioning and allo-SCT in patients with advanced follicular lymphoma. Bone Marrow Transplant 2011; 46(12): 1503-1509.

3. Ahmad I, Labbe AC, Chagnon M, Busque L, Cohen S, Kiss T et al. Incidence and prognostic value of eosinophilia in chronic graft-versus-host disease after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17(11): 1673-1678.

4. Alessandrino EP, Bernasconi P, Colombo AA, Caldera D, Bonfichi M, Pagnucco G et al. Thiotepa and fludarabine (TT-FLUDA) as conditioning regimen in poor candidates for conventional allogeneic hemopoietic stem cell transplant. Ann Hematol 2001; 80(9): 521-524.

5. Al-Fiar FZ, Colwill R, Lipton JH, Fyles G, Spaner D, Messner H. Abnormal thyroid stimulating hormone (TSH) levels in adults following allogeneic bone marrow transplants. Bone Marrow Transplant 1997; 19(10): 1019-1022.

6. Al-Homsi AS, Cole K, Bogema M, Duffner U, Williams S, Mageed A. Short course of post-transplantation cyclophosphamide and bortezomib for graft-versus-host disease prevention after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation is feasible and yields favorable results: a phase I study. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(7): 1315-1320.

7. Ali N, Adil SN, Shaikh MU, Masood N. Frequency and outcome of graft versus host disease after stem cell transplantation: a six-year experience from a tertiary care center in Pakistan. ISRN Hematol 2013; 2013: 232519.

8. Alinari L, Gru A, Quinion C, Huang Y, Lozanski A, Lozanski G et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: adverse outcomes with and without stem cell transplantation in a large, multicenter, rituximab treated cohort. Am J Hematol 2016; 91(4): 395-399.

9. AlJohani NI, Thompson K, Hasegawa W, White D, Kew A, Couban S. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic transplantation for patients with hematologic malignancies: 9-year single-centre experience. Curr Oncol 2014; 21(3): e434-e440.

10. Aljurf M, Nassar A, Hamidieh AA, Elhaddad A, Hamladji RM, Bazarbachi A et al. Hematopoietic stem cell transplantation in the Eastern Mediterranean Region (EMRO) 2011-2012: a comprehensive report on behalf of the Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBMT). Hematol Oncol Stem Cell Ther 2015; 8(4): 167-175.

11. Anasetti C, Hansen JA, Waldmann TA, Appelbaum FR, Davis J, Deeg HJ et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with humanized anti-Tac: an antibody that binds to the interleukin-2 receptor. Blood 1994; 84(4): 1320-1327.

12. Andrykowski MA, Greiner CB, Altmaier EM, Burish TG, Antin JH, Gingrich R et al. Quality of life following bone marrow transplantation: findings from a multicentre study. Br J Cancer 1995; 71(6): 1322-1329.

13. Annaloro C, Deliliers GL, Volpe AD, Marconi M, Oriani A, Pozzoli E. Hemopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma: a single institution experience. Ann Ital Med Int 1997; 12(3): 137-143.

14. Appelbaum FR, Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Deeg HJ, Fefer A et al. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma with chemoradiotherapy and allogenic marrow transplantation. Hematol Oncol 1983; 1(2): 149-157.

15. Arai S, Sahaf B, Narasimhan B, Chen GL, Jones CD, Lowsky R et al. Prophylactic rituximab after allogeneic transplantation decreases B-cell alloimmunity with low chronic GVHD incidence. Blood 2012; 119(25): 6145-6154.

16. Armand P, Gannamaneni S, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J et al. Improved survival in lymphoma patients receiving sirolimus for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning. J Clin Oncol 2008; 26(35): 5767-5774.

17. 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.

18. Armand P, Kim HT, Sainvil MM, Lange PB, Giardino AA, Bachanova V et al. The addition of sirolimus to the graft-versus-host disease prophylaxis regimen in reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma: a multicentre randomized trial. Br J Haematol 2016; 173(1): 96-104.

19. Arranz R, Sanz-Rodriguez C, Pajuelo FJ, Martinez Chamorro C, Acevedo A, Perez G et al. Hematopoietic stem cell transplantation as salvage treatment in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma [Spanisch]. Med Clin (Barc) 2000; 114(4): 128-131.

20. Atkinson K, Downs K, Hawkins T. Bone marrow transplantation in Australia during 1992. Bone Marrow Transplant 1994; 13(6): 737-739.

21. Atkinson K, Downs K, Hawkins T. Hematopoietic stem cell transplantation in Australia in 1993. J Hematother 1995; 4(1): 45-51.

22. 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.

23. Atta J, Chow KU, Weidmann E, Mitrou PS, Hoelzer D, Martin H. Dexa-BEAM as salvage therapy in patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma 2007; 48(2): 349-356.

24. Auer RL, MacDougall F, Oakervee HE, Taussig D, Davies JK, Syndercombe-Court D et al. T-cell replete fludarabine/cyclophosphamide reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoid malignancies. Br J Haematol 2012; 157(5): 580-585.

25. Aurer I, Durakovic N, Radman I, Nemet D, Zupancic-Salek S, Kovacevic-Metelko J et al. Combination of ifosfamide, methotrexate, and etoposide (IMVP) as a salvage therapy for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: retrospective study. Croat Med J 2002; 43(5): 550-554.

26. Avivi I, Montoto S, Canals C, Maertens J, Al-Ali H, Mufti GJ et al. Matched unrelated donor stem cell transplant in 131 patients with follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Br J Haematol 2009; 147(5): 719-728.

27. Ayala E, Figueroa J, Perkins J, Kim J, Yue B, Riches M et al. Myeloablative intravenous pharmacokinetically targeted busulfan plus fludarabine as conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015; 15(6): 335-340.

28. Azuma T, Tobinai K, Takeyama K, Shibata T, Hidaka M, Kurosawa M et al. Phase II study of intensive post-remission chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9402. Jpn J Clin Oncol 2012; 42(5): 394-404.

29. 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.

30. Bachanova V, Burns LJ, Ahn KW, Laport GG, Akpek G, Kharfan-Dabaja MA et al. Impact of pretransplantation ^{18}F-fluorodeoxy glucose-positron emission tomography status on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(9): 1605-1611.

31. Bachanova V, Cao Q, Ustun C, Kendi AT, Froelich J, Lazaryan A et al. Pretransplantation fluorine-18-deoxyglucose-positron emission tomography scan has no influence on relapse and survival in non-Hodgkin lymphoma patients undergoing allo-SCT. Bone Marrow Transplant 2015; 50(1): 142-144.

32. Bachanova V, Weisdorf DJ, Wang T, Marsh SGE, Trachtenberg E, Haagenson MD et al. Donor KIR B genotype improves progression-free survival of non-Hodgkin lymphoma patients receiving unrelated donor transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(9): 1602-1607.

33. Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, Carreras J, Armand P, Bishop MR et al. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? Blood 2012; 120(20): 4256-4262.

34. Bacigalupo A, Mordini N, Pitto A, Piaggio G, Podesta M, Benvenuto F et al. Transplantation of HLA-mismatched CD34+ selected cells in patients with advanced malignancies: severe immunodeficiency and related complications. Br J Haematol 1997; 98(3): 760-766.

35. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, 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.

36. Banna GL, Aversa S, Sileni VC, Favaretto A, Ghiotto C, Monfardini S. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation (NST) after truly nonmyeloablative and reduced intensity conditioning regimens. Crit Rev Oncol Hematol 2004; 51(3): 171-189.

37. Bao X, Wang M, Zhou H, Zhang H, Wu X, Yuan X et al. Donor killer immunoglobulin-like receptor profile Bx1 imparts a negative effect and centromeric B-specific gene motifs render a positive effect on standard-risk acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome patient survival after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(2): 232-239.

38. Barba P, Burns LJ, Litzow MR, Juckett MB, Komanduri KV, Lee SJ et al. Success of an international learning health care system in hematopoietic cell transplantation: the American Society of Blood and Marrow Transplantation Clinical Case Forum. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(3): 564-570.

39. Barba P, Pinana JL, Martino R, Valcarcel D, Amoros A, Sureda A et al. Comparison of two pretransplant predictive models and a flexible HCT-CI using different cut off points to determine low-, intermediate-, and high-risk groups: the flexible HCT-CI is the best predictor of NRM and OS in a population of patients undergoing allo-RIC. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16(3): 413-420.

40. Barbui T, Cortelazzo S, Rossi A, Viero P, Bellavita P, Buelli M et al. Factors for rapid and sustained hematopoietic reconstitution by circulating progenitor-cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol 1996; 38(Suppl): S110-S114.

41. 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.

42. Bazarbachi A, Cwynarski K, Boumendil A, Finel H, Fields P, Raj K et al. Outcome of patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma after SCT: a retrospective study by the EBMT LWP. Bone Marrow Transplant 2014; 49(10): 1266-1268.

43. Bazarbachi A, Hatoum H, Mugharbel A, Otrock Z, Yassine N, Muwakkit S et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Lebanon: first comprehensive report. Bone Marrow Transplant 2008; 42(Suppl 1): S96-S102.

44. Becherer A, Mitterbauer M, Jaeger U, Kalhs P, Greinix HT, Karanikas G et al. Positron emission tomography with [^{18}F]2-fluoro-D-2-deoxyglucose (FDG-PET) predicts relapse of malignant lymphoma after high-dose therapy with stem cell transplantation. Leukemia 2002; 16(2): 260-267.

45. Bensinger WI, Buckner CD, Shannon-Dorcy K, Rowley S, Appelbaum FR, Benyunes M et al. Transplantation of allogeneic CD34+ peripheral blood stem cells in patients with advanced hematologic malignancy. Blood 1996; 88(11): 4132-4138.

46. 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.

47. Bensinger WI, Weaver CH, Appelbaum FR, Rowley S, Demirer T, Sanders J et al. Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Blood 1995; 85(6): 1655-1658.

48. Berdeja JG, Jones RJ, Zahurak ML, Piantadosi S, Abrams RA, Borowitz MJ et al. Allogeneic bone marrow transplantation in patients with sensitive low-grade lymphoma or mantle cell lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2001; 7(10): 561-567.

49. Bernard M, Dauriac C, Drenou B, Leberre C, Branger B, Fauchet R et al. Long-term follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in patients with poor prognosis non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 1999; 23(4): 329-333.

50. Bertini M, Rus C, Freilone R, Botto B, Calvi R, Novero D et al. Mantle cell lymphoma: a retrospective study on 27 patients; clinical features and natural history. Haematologica 1998; 83(4): 312-316.

51. Bertz H, Illerhaus G, Veelken H, Finke J. Allogeneic hematopoetic 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.

52. Bethge WA, Lange T, Meisner C, Von Harsdorf S, Bornhaeuser M, Federmann B et al. Radioimmunotherapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan as part of a reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with advanced non-Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study. Blood 2010; 116(10): 1795-1802.

53. Bethge WA, Von Harsdorf S, Bornhauser M, Federmann B, Stelljes M, Trenschel R et al. Dose-escalated radioimmunotherapy as part of reduced intensity conditioning for allogeneic transplantation in patients with advanced high-grade non-Hodgkin lymphoma. Bone Marrow Transplant 2012; 47(11): 1397-1402.

54. Bieker R, Kessler T, Berdel WE, Mesters RM. Rituximab in combination with platinum-containing chemotherapy in patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Oncol Rep 2003; 10(6): 1915-1917.

55. Bierman PJ, Sweetenham JW, Loberiza FR Jr, Taghipour G, Lazarus HM, Rizzo JD et al. Syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation. J Clin Oncol 2003; 21(20): 3744-3753.

56. Bishop MR, Dean RM, Steinberg SM, Odom J, Pollack SM, Pavletic SZ et al. Correlation of pretransplant and early post-transplant response assessment with outcomes after reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 2010; 116(4): 852-862.

57. Bishop MR, Tarantolo SR, Geller RB, Lynch JC, Bierman PJ, Pavletic ZS et al. A randomized, double-blind trial of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation. Blood 2000; 96(1): 80-85.

58. 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.

59. Blay JY, Sebban C, Surbiguet C, Ouachee M, Philip I, Philip T et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation in patients with mantle cell or diffuse centrocytic non-Hodgkin's lymphomas: a single center experience on 18 patients. Bone Marrow Transplant 1998; 21(1): 51-54.

60. Bloor AJ, Thomson K, Chowdhry N, Verfuerth S, Ings SJ, Chakraverty R et al. High response rate to donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for indolent non-Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(1): 50-58.

61. Bo J, Zhao Y, Zhang S, Hua W, Wang S, Gao C et al. Long-term outcomes of peripheral blood stem cell transplantation for 38 patients with peripheral T-cell lymphoma. J Cancer Res Ther 2016; 12(3): 1189-1197.

62. Bolan CD, Childs RW, Procter JL, Barrett AJ, Leitman SF. Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. Br J Haematol 2001; 112(3): 787-795.

63. Borgerding A, Hasenkamp J, Glass B, Wulf G, Trumper L. Rituximab retherapy in patients with relapsed aggressive B cell and mantle cell lymphoma. Ann Hematol 2010; 89(3): 283-289.

64. Bosly A, Gisselbrecht C, Coiffier B. Intensive chemotherapy plus hematopoietic stem cells transplantation for relapsing non-Hodgkin's lymphoma: the GELA experience. Nouv Rev Fr Hematol 1993; 35(1): 21-23.

65. Bouabdallah R, Xerri L, Bardou VJ, Stoppa AM, Blaise D, Sainty D et al. Role of induction chemotherapy and bone marrow transplantation in adult lymphoblastic lymphoma: a report on 62 patients from a single center. Ann Oncol 1998; 9(6): 619-625.

66. Brammer JE, Khouri I, Gaballa S, Anderlini P, Tomuleasa C, Ahmed S et al. Outcomes of haploidentical stem cell transplantation for lymphoma with melphalan-based conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(3): 493-498.

67. Brammer JE, Khouri I, Marin D, Ledesma C, Rondon G, Ciurea SO et al. Stem cell transplantation outcomes in lymphoblastic lymphoma. Leuk Lymphoma 2017; 58(2): 366-371.

68. Brammer JE, Stentz A, Gajewski J, Curtin P, Hayes-Lattin B, Kovacsovics T et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant for the treatment of patients with hematologic malignancies using busulfan, fludarabine, and total body irradiation conditioning is effective in an elderly and infirm population. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(1): 89-96.

69. Brown JR, Freedman AS. ASCT in follicular lymphoma. Nat Rev Clin Oncol 2009; 6(7): 380-382.

70. Brudno JN, Somerville RPT, Shi V, Rose JJ, Halverson DC, Fowler DH et al. Allogeneic T cells that express an anti-CD19 chimeric antigen receptor induce remissions of B-cell malignancies that progress after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation without causing graft-versus-host disease. J Clin Oncol 2016; 34(10): 1112-1121.

71. Brunet S, Urbano-Ispizua A, Solano C, Ojeda E, Caballero D, Torrabadella M et al. Allogenic transplant of non-manipulated hematopoietic progenitor peripheral blood cells: Spanish experience of 79 cases [Spanisch]. Sangre (Barc) 1997; 42(Suppl 1): 42-43.

72. Brunner AM, Kim HT, Coughlin E, Alyea EP 3rd, Armand P, Ballen KK et al. Outcomes in patients age 70 or older undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(9): 1374-1380.

73. Brunstein CG, Cantero S, Cao Q, Majhail N, McClune B, Burns LJ et al. Promising progression-free survival for patients low and intermediate grade lymphoid malignancies after nonmyeloablative umbilical cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(2): 214-222.

74. Burns DM, Rana S, Martin E, Nagra S, Ward J, Osman H et al. Greatly reduced risk of EBV reactivation in rituximab-experienced recipients of alemtuzumab-conditioned allogeneic HSCT. Bone Marrow Transplant 2016; 51(6): 825-832.

75. Buser A, Stern M, Arber C, Medinger M, Halter J, Rovo A et al. Impaired B-cell reconstitution in lymphoma patients undergoing allogeneic HSCT: an effect of pretreatment with rituximab? Bone Marrow Transplant 2008; 42(7): 483-487.

76. 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.

77. Caballero MD, Perez-Simon JA, Iriondo A, Lahuerta JJ, Sierra J, Marin J et al. High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish Cooperative Group. Ann Oncol 2003; 14(1): 140-151.

78. Cahu X, Bodet-Milin C, Brissot E, Maisonneuve H, Houot R, Morineau N et al. ^{18}F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography before, during and after treatment in mature T/NK lymphomas: a study from the GOELAMS group. Ann Oncol 2011; 22(3): 705-711.

79. Cai Q, Chen Y, Zou D, Zhang L, Badillo M, Zhou S et al. Clinical outcomes of a novel combination of lenalidomide and rituximab followed by stem cell transplantation for relapsed/refractory aggressive B-cell non-hodgkin lymphoma. Oncotarget 2014; 5(17): 7368-7380.

80. Calderon-Cabrera C, Marquez-Malaver FJ, De la Cruz-Vicente F, Falantes F, Carrillo E, Parody R et al. Improvement over the years of long-term survival in high-risk lymphoma patients treated with hematopoietic stem cell transplantation as consolidation or salvage therapy. Transplant Proc 2013; 45(10): 3665-3667.

81. Cao TM, Kusnierz-Glaz C, Valone F, Stockerl-Goldstein KE, Hu WW, Johnston L et al. Rapid engraftment after allogeneic transplantation of density-enriched peripheral blood CD34+ cells in patients with advanced hematologic malignancies. Cancer 2001; 91(12): 2205-2213.

82. Casper J, Knauf W, Kiefer T, Wolff D, Steiner B, Hammer U et al. Treosulfan and fludarabine: a new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2004; 103(2): 725-731.

83. Cassaday RD, Storer BE, Sorror ML, Sandmaier BM, Guthrie KA, Maloney DG et al. Long-term outcomes of patients with persistent indolent B cell malignancies undergoing nonmyeloablative allogeneic transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(2): 281-287.

84. Castagna L, Boubdallah R, Furst S, Coso D, El Cheikh J, Faucher C et al. Disease status is a more reliable predictive factor than histology in lymphoma patients after reduced-intensity conditioning regimen and allo-SCT. Bone Marrow Transplant 2013; 48(6): 794-798.

85. Castagna L, Bramanti S, Furst S, Giordano L, Crocchiolo R, Sarina B et al. Nonmyeloablative conditioning, unmanipulated haploidentical SCT and post-infusion CY for advanced lymphomas. Bone Marrow Transplant 2014; 49(12): 1475-1480.

86. Casulo C, Schöder H, Feeney J, Lim R, Maragulia J, Zelenetz AD et al. ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and prognosis of T cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2013; 54(10): 2163-2167.

87. Cavattoni I, Zabelina T, Ayuk F, Wolschke C, Bacher U, Zander A et al. Pilot study of rituximab plus donor-lymphocyte infusion to prevent or treat relapse in B-cell lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. Leuk Lymphoma 2010; 51(1): 146-148.

88. Chang CC, Bredeson C, Juckett M, Logan B, Keever-Taylor CA. Tumor load in patients with follicular lymphoma post stem cell transplantation may correlate with clinical course. Bone Marrow Transplant 2003; 32(3): 287-291.

89. Chao NJ, Koh LP, Long GD, Gasparetto C, Horwitz M, Morris A et al. Adult recipients of umbilical cord blood transplants after nonmyeloablative preparative regimens. Biol Blood Marrow Transplant 2004; 10(8): 569-575.

90. Chao NJ, Liu CX, Rooney B, Chen BJ, Long GD, Vredenburgh JJ et al. Nonmyeloablative regimen preserves "niches" allowing for peripheral expansion of donor T-cells. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8(5): 249-256.

91. Chao NJ, Schmidt GM, Niland JC, Amylon MD, Dagis AC, Long GD et al. Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. N Engl J Med 1993; 329(17): 1225-1230.

92. Chen PM, Hsiao LT, Chen MH, Chang PM, Liu CY, Hong YC et al. Current status of hematopoietic stem cell transplantation in Taiwan. Bone Marrow Transplant 2008; 42(Suppl 1): S133-S136.

93. Chen PM, Hsiao LT, Tang JL, Yen CC, Liu JH, Lin KH et al. Haematopoietic stem cell transplantation in Taiwan: past, present, and future. Hong Kong Med J 2009; 15(3 Suppl 3): 13-16.

94. Chevallier P, Labopin M, Milpied N, Bilger K, Socie G, Yakoub-Agha I et al. Outcomes of adults with active or progressive hematological malignancies at the time of allo-SCT: a survey from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). Bone Marrow Transplant 2014; 49(3): 361-365.

95. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S et al. Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). Blood Cancer J 2013; 3(11): e159.

96. Chinratanalab W, Reddy N, Greer JP, Morgan D, Engelhardt B, Kassim A et al. Immunomodulatory nonablative conditioning regimen for B-cell lymphoid malignancies. Exp Hematol 2012; 40(6): 431-435.

97. Choi I, Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Tomonaga M, Harada M et al. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. Bone Marrow Transplant 2011; 46(1): 116-118.

98. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R, Philip T, Petersen F, Appelbaum F et al. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. J Clin Oncol 1992; 10(11): 1690-1695.

99. Chunduri S, Dobogai LC, Peace D, Saunthararajah Y, Quigley J, Chen YH et al. Fludarabine/i.v. BU conditioning regimen: myeloablative, reduced intensity or both? Bone Marrow Transplant 2008; 41(11): 935-940.

100. Cid J, Lozano M, Fernandez-Aviles F, Carreras E, Pereira A, Mazzara R et al. Anti-D alloimmunization after D-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic diseases. Transfusion (Paris) 2006; 46(2): 169-173.

101. Cohen S, Kiss T, Lachance S, Roy DC, Sauvageau G, Busque L et al. Tandem autologous-allogeneic nonmyeloablative sibling transplantation in relapsed follicular lymphoma leads to impressive progression-free survival with minimal toxicity. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18(6): 951-957.

102. Cook G, Smith GM, Kirkland K, Lee J, Pearce R, Thomson K et al. Outcome following reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation (RIC AlloSCT) for relapsed and refractory mantle cell lymphoma (MCL): a study of the British Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16(10): 1419-1427.

103. Copelan EA, Kapoor N, Gibbins B, Tutschka PJ. Allogeneic marrow transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 1990; 5(1): 47-50.

104. Cornelissen JJ, Van der Holt B, Petersen EJ, Vindelov L, Russel CA, Hoglund M et al. A randomized multicenter comparison of CD34+-selected progenitor cells from blood vs from bone marrow in recipients of HLA-identical allogeneic transplants for hematological malignancies. Exp Hematol 2003; 31(10): 855-864.

105. Corradini P, Dodero A, Bregni M, Olivieri A, Valagussa P, Farina L et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation is an effective salvage treatment for relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Haematol Rep 2006; 2(7): 73.

106. Corradini P, Tarella C, Olivieri A, Gianni AM, Voena C, Zallio F et al. Reduced-intensity conditioning followed by allografting of hematopoietic cells can produce clinical and molecular remissions in patients with poor-risk hematologic malignancies. Blood 2002; 99(1): 75-82.

107. Cortelazzo S, Intermesoli T, Oldani E, Ciceri F, Rossi G, Pogliani EM et al. Results of a lymphoblastic leukemia-like chemotherapy program with risk-adapted mediastinal irradiation and stem cell transplantation for adult patients with lymphoblastic lymphoma. Ann Hematol 2012; 91(1): 73-82.

108. Crocchiolo R, Castagna L, El-Cheikh J, Helvig A, Furst S, Faucher C et al. Prior rituximab administration is associated with reduced rate of acute GVHD after in vivo T-cell depleted transplantation in lymphoma patients. Exp Hematol 2011; 39(9): 892-896.

109. Crocchiolo R, Castagna L, Fürst S, El-Cheikh J, Faucher C, Oudin C et al. Tandem autologous-allo-SCT is feasible in patients with high-risk relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2013; 48(2): 249-252.

110. 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.

111. 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.

112. De Lavallade H, Mohty M, El-Cheikh J, Cassier PA, Faucher C, Furst S et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with chemoresistant or relapsed follicular lymphoma. Br J Haematol 2006; 135(3): 408-410.

113. De Magalhaes-Silverman M, Lister J, Rybka W, Wilson J, Ball E. Busulfan and cyclophosphamide (BU/CY2) as preparative regimen for patients with lymphoma. Bone Marrow Transplant 1997; 19(8): 777-781.

114. Dean RM, Fowler DH, Wilson WH, Odom J, Steinberg SM, Chow C et al. Efficacy of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in chemotherapy-refractory non-Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11(8): 593-599.

115. Del Giglio A, Costa LJ, Pinczowski H, Varella PC, Luzzi JR, Neves P et al. Pilot study of the combination of melphalan, carboplatin and etoposide as a conditioning regimen for relapsed lymphoma patients. Acta Haematol 1999; 102(1): 56-58.

116. Delgado J, Canals C, Attal M, Thomson K, Campos A, Martino R et al. The role of in vivo T-cell depletion on reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with follicular lymphoma. Leukemia 2011; 25(3): 551-555.

117. Demirer T, Petersen FB, Appelbaum FR, Barnett TA, Sanders J, Deeg HJ et al. Allogeneic marrow transplantation following cyclophosphamide and escalating doses of hyperfractionated total body irradiation in patients with advanced lymphoid malignancies: a phase I/II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32(4): 1103-1109.

118. 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.

119. 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.

120. Dhedin N, Giraudier S, Gaulard P, Esperou H, Ifrah N, Michallet M et al. Allogeneic bone marrow transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma (excluding Burkitt and lymphoblastic lymphoma): a series of 73 patients from the SFGM database. Br J Haematol 1999; 107(1): 154-161.

121. Dietrich S, Finel H, Martinez C, Tischer J, Blaise D, Chevallier P et al. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Leukemia 2016; 30(10): 2086-2089.

122. Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trenschel R, Steckel NK, Koldehoff M, Beelen DW. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in elderly patients. Clin Transplant 2006; 20(1): 127-131.

123. Dodero A, Crocchiolo R, Patriarca F, Miceli R, Castagna L, Ciceri F et al. Pretransplantation [18-F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan predicts outcome in patients with recurrent Hodgkin lymphoma or aggressive non-Hodgkin lymphoma undergoing reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation. Cancer 2010; 116(21): 5001-5011.

124. Dodero A, Patriarca F, Milone G, Sarina B, Miceli R, Iori A et al. Allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory B cell lymphomas: results of a multicenter phase II prospective trial including rituximab in the reduced-intensity conditioning regimen. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23(7): 1102-1109.

125. Dubberke ER, Hollands JM, Georgantopoulos P, Augustin K, DiPersio JF, Mundy LM et al. Vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections on a hematopoietic stem cell transplant unit: are the sick getting sicker? Bone Marrow Transplant 2006; 38(12): 813-819.

126. Durani U, Go RS. Incidence, clinical findings, and survival of hepatosplenic T-cell lymphoma in the United States. Am J Hematol 2017; 92(6): E99-E101.

127. Eapen M, Logan BR, Horowitz MM, Zhong X, Perales MA, Lee SJ et al. Bone marrow or peripheral blood for reduced-intensity conditioning unrelated donor transplantation. J Clin Oncol 2015; 33(4): 364-369.

128. Elhassadi E, Flavin R, Browne P, Conneally E, Hayden P, Quinn F et al. Transformed follicular lymphoma (tFL): consolidation therapy may improve survival. Ir J Med Sci 2017; 186(3): 589-595.

129. El-Zimaity MM, Hassan EA, Abd El-Wahab SE, Abd El-Ghaffar AA, Mahmoud NA, Elafifi AM et al. Stem cell transplantation in hematological disorders: a developing country experience-impact of cost considerations. Saudi Med J 2008; 29(10): 1484-1489.

130. Epperla N, Ahn KW, Ahmed S, Jagasia M, Digilio A, Devine SM et al. Rituximab-containing reduced-intensity conditioning improves progression-free survival following allogeneic transplantation in B cell non-Hodgkin lymphoma. J Hematol Oncol 2017; 10(1): 117.

131. Epperla N, Shah N, Hamadani M, Richardson K, Kapke JT, Patel A et al. Impact of routine surveillance imaging on outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma after autologous hematopoietic cell transplantation. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016; 16(12): 672-678.

132. Ernst P, Maraninchi D, Jacobsen N, Kolb HJ, Bordigoni P, Ljungman P et al. Marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a multi-centre study from the European Co-operative Bone Marrow Transplant Group. Bone Marrow Transplant 1986; 1(1): 81-86.

133. 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.

134. Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. Cancer 2013; 119(20): 3662-3671.

135. Evens AM, Winter JN, Hou N, Nelson BP, Rademaker A, Patton D et al. A phase II clinical trial of intensive chemotherapy followed by consolidative stem cell transplant: long-term follow-up in newly diagnosed mantle cell lymphoma. Br J Haematol 2008; 140(4): 385-393.

136. Farag SS, Elder PJ, Marcucci G, Penza S, Mrozek E, Molina A et al. Radiation-free regimens result in similar outcomes of allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation in patients aged ≥ 50 years compared to younger adults with low-risk disease. Bone Marrow Transplant 2003; 31(2): 87-93.

137. 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.

138. Fassas AB, Rapoport AP, Cottler-Fox M, Chen T, Tricot G. Encouraging preliminary results in 12 patients with high-risk haematological malignancies by omitting graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic transplantation. Br J Haematol 2000; 111(2): 662-667.

139. 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.

140. Fauser AA, Basara N, Blau IW, Kiehl MG. A comparative study ofperipheral blood stem cell vs bone marrow transplantation from unrelated donors (MUD): a single center study. Bone Marrow Transplant 2000; 25(Suppl 2): S27-S31.

141. Federmann B, Bornhauser M, Meisner C, Kordelas L, Beelen DW, Stuhler G et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. Haematologica 2012; 97(10): 1523-1531.

142. Fefer A, Einstein AB, Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Glucksberg H et al. Bone-marrow transplantation for hematologic neoplasia in 16 patients with identical twins. N Engl J Med 1974; 290(25): 1389-1393.

143. Fefer A, Robinson N, Benyunes MC, Bensinger WI, Press O, Thompson JA et al. Interleukin-2 therapy after bone marrow or stem cell transplantation for hematologic malignancies. Cancer J Sci Am 1997; 3(Suppl 1): S48-S53.

144. Fernandez HF, Tran HT, Albrecht F, Lennon S, Caldera H, Goodman MS. Evaluation of safety and pharmacokinetics of administering intravenous busulfan in a twice-daily or daily schedule to patients with advanced hematologic malignant disease undergoing stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8(9): 486-492.

145. Feyler S, Prince HM, Pearce R, Towlson K, Nivison-Smith I, Schey S et al. The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. Bone Marrow Transplant 2007; 40(5): 443-450.

146. Flinn IW, Byrd JC, Morrison C, Jamison J, Diehl LF, Murphy T et al. Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies. Blood 2000; 96(1): 71-75.

147. Flinn IW, O'Donnell PV, Goodrich A, Vogelsang G, Abrams R, Noga S et al. Immunotherapy with rituximab during peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6(6): 628-632.

148. Floisand Y, Brinch L, Gedde-Dahl T, Tjonnfjord GE, Dybedal I, Holte H et al. Ultra-short course sirolimus contributes to effective GVHD prophylaxis after reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2012; 47(12): 1552-1557.

149. Fonseca-Hial AMR, Parisio K, Oliveira JSR. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with advanced indolent lymphoproliferative disorders. Rev Bras Hematol Hemoter 2016; 38(2): 99-105.

150. Forrest DL, Thompson K, Nevill TJ, Couban S, Fernandez LA. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for progressive follicular lymphoma. Bone Marrow Transplant 2002; 29(12): 973-978.

151. Fortune A, O'Leary H, Gilmore R, Chadwick N, Brennan L, Ni Chonghaile M et al. T-lymphoblastic leukemia/lymphoma: a single center retrospective study of outcome. Leuk Lymphoma 2010; 51(6): 1035-1039.

152. Fowler D, Hou J, Foley J, Hakim F, Odom J, Castro K et al. Phase I clinical trial of donor T-helper type-2 cells after immunoablative, reduced intensity allogeneic PBSC transplant. Cytotherapy 2002; 4(5): 429-430.

153. 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.

154. Fuerst D, Mueller C, Beelen DW, Neuchel C, Tsamadou C, Schrezenmeier H et al. Time-dependent effects of clinical predictors in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 2016; 101(2): 241-247.

155. Fuji S, Fujiwara H, Nakano N, Wake A, Inoue Y, Fukuda T et al. Early application of related SCT might improve clinical outcome in adult T-cell leukemia/lymphoma. Bone Marrow Transplant 2016; 51(2): 205-211.

156. Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimaru K, Choi I et al. Pretransplantation anti-CCR4 antibody mogamulizumab against adult T-cell leukemia/lymphoma is associated with significantly increased risks of severe and corticosteroid-refractory graft-versus-host disease, nonrelapse mortality, and overall mortality. J Clin Oncol 2016; 34(28): 3426-3433.

157. Fuji S, Yamaguchi T, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimaru K et al. Development of a modified prognostic index of patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma aged 70 years or younger: a possible risk-adapted management strategies including allogeneic transplantation. Haematologica 2017; 102(7): 1258-1265.

158. Fujiwara H, Fuji S, Wake A, Kato K, Takatsuka Y, Fukuda T et al. Dismal outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma, a Japanese nation-wide study. Bone Marrow Transplant 2017; 52(3): 484-488.

159. Fukushima T, Itonaga H, Moriuchi Y, Yoshida S, Taguchi J, Imaizumi Y et al. Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. Int J Hematol 2013; 97(4): 485-490.

160. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Masuda M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. Leukemia 2005; 19(5): 829-834.

161. Fukushima T, Taguchi J, Moriuchi Y, Yoshida S, Itonaga H, Ando K et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL with central nervous system involvement: the Nagasaki Transplant Group experience. Int J Hematol 2011; 94(4): 390-394.

162. Gallardo D, Arostegui JI, Balas A, Torres A, Caballero D, Carreras E et al. Disparity for the minor histocompatibility antigen HA-1 is associated with an increased risk of acute graft-versus-host disease (GvHD) but it does not affect chronic GvHD incidence, disease-free survival or overall survival after allogeneic human leucocyte antigen-identical sibling donor transplantation. Br J Haematol 2001; 114(4): 931-936.

163. Ganem G, Kuentz M, Bernaudin F, Gharbi A, Cordonnier C, Lemerle S et al. Central nervous system relapses after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in remission. Cancer 1989; 64(9): 1796-1804.

164. Garciaz S, Castagna L, Bouabdallah R, Furst S, Bramanti S, Coso D et al. Familial haploidentical challenging unrelated donor Allo-SCT in advanced non-Hodgkin lymphomas when matched related donor is not available. Bone Marrow Transplant 2015; 50(6): 865-867.

165. Gayoso J, Martino R, Balsalobre P, Heras I, Pinana JL, Serrano D et al. Long-term results of fludarabine/melphalan as a reduced-intensity conditioning regimen in mantle cell lymphoma: the GELTAMO experience. Ther Adv Hematol 2011; 2(1): 5-10.

166. 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.

167. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Ghaffari F, Derakhshandeh R, Jalali A, Jahani M. Twenty years of experience on stem cell transplantation in Iran. Iran Red Crescent Med J 2013; 15(2): 93-100.

168. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. J Clin Oncol 2016; 34(26): 3141-3149.

169. Gibson JF, Alpdogan O, Subtil A, Girardi M, Wilson LD, Roberts K et al. Hematopoietic stem cell transplantation for primary cutaneous gammadelta T-cell lymphoma and refractory subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2015; 72(6): 1010-1015.e5.

170. Gimondi S, Dugo M, Vendramin A, Bermema A, Biancon G, Cavane A et al. Circulating miRNA panel for prediction of acute graft-versus-host disease in lymphoma patients undergoing matched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. Exp Hematol 2016; 44(7): 624-634.e1.

171. Giralt SA, LeMaistre CF, Vriesendorp HM, Andersson BS, Dimopoulos M, Gajewski J et al. Etoposide, cyclophosphamide, total-body irradiation, and allogeneic bone marrow transplantation for hematologic malignancies. J Clin Oncol 1994; 12(9): 1923-1930.

172. Giulivi A, Huebsch LB, Van der Jagt R, Markman S, Fuller V, Birch P et al. Quality control for peripheral stem cell collection: the Ottawa experience. Prog Clin Biol Res 1994; 389: 753-759.

173. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, Dreger P, Pfreundschuh M, Gramatzki M et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15(7): 757-766.

174. Gleeson M, Hawkes EA, Peckitt C, Wotherspoon A, Attygalle A, Sharma B et al. Outcomes for transformed follicular lymphoma in the rituximab era: the Royal Marsden experience 2003-2013. Leuk Lymphoma 2017; 58(8): 1805-1813.

175. Goerner M, Weber-Nordt R, Hoepfner S, Benner A, Luft T, Ho AD. Addition of a low fixed number of CD3+ cells to CD34-enriched allografts: effects on engraftment, graft-versus-host disease, and survival after related and unrelated peripheral stem cell transplantation. J Hematother Stem Cell Res 2003; 12(3): 309-320.

176. Gökbuget N, Basara N, Baurmann H, Beck J, Brüggemann M, Diedrich H et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. Blood 2011; 118(13): 3504-3511.

177. Gondo H, Himeji D, Kamezaki K, Numata A, Tanimoto T, Takase K et al. Reconstitution of HLA-A*2402-restricted cytomegalovirus-specific T-cells following stem cell transplantation. Int J Hematol 2004; 80(5): 441-448.

178. Gong F, Chen H, Zhao LY, Wang T, Zhang R, Wu DP. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of T cell lymphoblastic lymphoma: clinical observation of 10 cases [Chinesisch]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2016; 24(6): 1759-1763.

179. Gopal AK, Guthrie KA, Rajendran J, Pagel JM, Oliveira G, Maloney DG et al. 90Y-Ibritumomab tiuxetan, fludarabine, and TBI-based nonmyeloablative allogeneic transplantation conditioning for patients with persistent high-risk B-cell lymphoma. Blood 2011; 118(4): 1132-1139.

180. Gorshein E, Wei C, Ambrosy S, Budney S, Vivas J, Shenkerman A et al. Lactobacillus rhamnosus GG probiotic enteric regimen does not appreciably alter the gut microbiome or provide protection against GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Transplant 2017; 31(5): e12947.

181. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, Schmid C, Passweg J, Urbano-Ispizua A. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. Blood 2002; 100(7): 2374-2386.

182. Gratwohl A, Hermans J, Baldomero H, Tichelli A, Goldman JM, Gahrton G. Indications for haemopoietic precursor cell transplants in Europe. Br J Haematol 1996; 92(1): 35-43.

183. Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Hermans J. Blood and marrow transplantation activity in Europe 1997. Bone Marrow Transplant 1999; 24(3): 231-245.

184. Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Hermans J, Urbano-Ispizua A. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 1998. Hematol J 2000; 1(5): 333-350.

185. Green MMB, Chao N, Chhabra S, Corbet K, Gasparetto C, Horwitz A et al. Plerixafor (a CXCR4 antagonist) following myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation enhances hematopoietic recovery. J Hematol Oncol 2016; 9(1): 71.

186. Gressin R, Legouffe E, Leroux D, Jacob MC, Swiercz P, Peoch M et al. Treatment of mantle-cell lymphomas with the VAD +/- chlorambucil regimen with or without subsequent high-dose therapy and peripheral blood stem-cell transplantation. Ann Oncol 1997; 8(Suppl 1): 103-106.

187. Grosskreutz C, Ross V, Scigliano E, Fruchtman S, Isola L. Low-dose total body irradiation, fludarabine, and antithymocyte globulin conditioning for nonmyeloablative allogeneic transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2003; 9(7): 453-459.

188. Guo Z, Chen HR, Liu XD, Lou JX, He XP, Chen P et al. Clinical research of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory lymphoma [Chinesisch]. Journal of Leukemia and Lymphoma 2013; 22(7): 423-427.

189. Gutierrez-Aguirre CH, Ruiz-Arguelles G, Cantu-Rodriguez OG, Gonzalez-Llano O, Jaime-Perez JC, Garcia-Rodriguez F et al. Outpatient reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients with refractory or relapsed lymphomas compared with autologous stem cell transplantation using a simplified method. Ann Hematol 2010; 89(10): 1045-1052.

190. Hahn T, McCarthy PL Jr, Hassebroek A, Bredeson C, Gajewski JL, Hale GA et al. Significant improvement in survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation during a period of significantly increased use, older recipient age, and use of unrelated donors. J Clin Oncol 2013; 31(19): 2437-2449.

191. Hale GA, Shrestha S, Le-Rademacher J, Burns LJ, Gibson J, Inwards DJ et al. Alternate donor hematopoietic cell transplantation (HCT) in non-Hodgkin lymphoma using lower intensity conditioning: a report from the CIBMTR. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18(7): 1036-1043.e1.

192. Hamadani M, Awan FT, Elder P, Lin TS, Porcu P, Benson DM et al. Feasibility of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma undergoing transformation to diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2008; 49(10): 1893-1898.

193. Hamadani M, Saber W, Ahn KW, Carreras J, Cairo MS, Fenske TS et al. Impact of pretransplantation conditioning regimens on outcomes of allogeneic transplantation for chemotherapy-unresponsive diffuse large B cell lymphoma and grade III follicular lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(5): 746-753.

194. Hamadani M, Saber W, Ahn KW, Carreras J, Cairo MS, Fenske TS et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-unresponsive mantle cell lymphoma: a cohort analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(4): 625-631.

195. Hänel M, Kröger 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.

196. Harada M. Peripheral blood stem cell transplantation. Intern Med 1996; 35(1): 75-77.

197. Hari P, Carreras J, Zhang MJ, Gale RP, Bolwell BJ, Bredeson CN et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(2): 236-245.

198. Hart DP, Avivi I, Thomson KJ, Peggs KS, Morris EC, Goldstone AH et al. Use of ^{18}F-FDG positron emission tomography following allogeneic transplantation to guide adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions. Br J Haematol 2005; 128(6): 824-829.

199. Hashino S, Morita L, Takahata M, Onozawa M, Nakagawa M, Kawamura T et al. Administration of micafungin as prophylactic antifungal therapy in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. Int J Hematol 2008; 87(1): 91-97.

200. Heinzelmann F, Bethge W, Beelen DW, Engelhard M, Kröger N, Dreger P et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. Bone Marrow Transplant 2016; 51(5): 654-662.

201. Heinzelmann F, Ottinger H, Müller CH, Allgaier S, Faul C, Bamberg M et al. Total-body irradiation: role and indications: results from the German Registry for Stem Cell Transplantation (DRST). Strahlenther Onkol 2006; 182(4): 222-230.

202. Heit W, Bunjes D, Wiesneth M, Schmeiser T, Arnold R, Hale G et al. Ex vivo T-cell depletion with the monoclonal antibody Campath-1 plus human complement effectively prevents acute graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation. Br J Haematol 1986; 64(3): 479-486.

203. Hertzberg M, Grigg A, Gottlieb D, Szer J, Roberts A, Hoyt R et al. Reduced-intensity allogeneic haemopoietic stem cell transplantation induces durable responses in patients with chronic B-lymphoproliferative disorders. Bone Marrow Transplant 2006; 37(10): 923-928.

204. Hidalgo JD, Krone R, Rich MW, Blum K, Adkins D, Fan MY et al. Supraventricular tachyarrhythmias after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. Bone Marrow Transplant 2004; 34(7): 615-619.

205. Ho AY, Devereux S, Mufti GJ, Pagliuca A. Reduced-intensity rituximab-BEAM-CAMPATH allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma is feasible and induces durable molecular remissions. Bone Marrow Transplant 2003; 31(7): 551-557.

206. Ho VT, Kim HT, Aldridge J, Liney D, Kao G, Armand P et al. Use of matched unrelated donors compared with matched related donors is associated with lower relapse and superior progression-free survival after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17(8): 1196-1204.

207. Hochberg J, Harrison L, Morris E, Militano O, Brand P, Fabricatore S et al. Safety of liposomal cytarabine CNS prophylaxis in children, adolescent and young adult hematopoietic stem cell transplant recipients with acute leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Bone Marrow Transplant 2016; 51(9): 1249-1252.

208. Hoepfner S, Goerner M, Benner A, Henning P, Ho AD. Unrelated donor transplantation after reduced intensity conditioning as an approach for patients lacking related donors for allogeneic stem cell transplantation. J Hematother Stem Cell Res 2003; 12(3): 331-339.

209. 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.

210. Horstmann K, Boumendil A, Finke J, Finel H, Kanfer E, Milone G et al. Second allo-SCT in patients with lymphoma relapse after a first allogeneic transplantation: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. Bone Marrow Transplant 2015; 50(6): 790-794.

211. Hosing C, Saliba RM, McLaughlin P, Andersson B, Rodriguez MA, Fayad L et al. Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003; 14(5): 737-744.

212. Huang H, Jiang Y, Wang Q, Guo L, Jin Z, Fu Z et al. Outcome of allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation for high-risk peripheral T cell lymphomas: a retrospective analysis from a Chinese center. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23(8): 1393-1397.

213. Huang XJ. Hematopoietic stem cell transplantation in China: current status and prospects. Am J Blood Res 2011; 1(1): 90-97.

214. 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.

215. Ingram W, Devereux S, Das-Gupta EP, Russell NH, Haynes AP, Byrne JL et al. Outcome of BEAM-autologous and BEAM-alemtuzumab allogeneic transplantation in relapsed advanced stage follicular lymphoma. Br J Haematol 2008; 141(2): 235-243.

216. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y et al. Impact of graft-versus-host disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(12): 1731-1739.

217. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. Blood 2012; 120(8): 1734-1741.

218. Ishikawa T, Ichinohe T, Imada K, Uchiyama T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL. In: Sugamura K, Uchiyama T, Matsuoka H, Kannagi M (Ed). Two decades of adult T-cell leukemia and HTLV-I research. Basel: Karger; 2003. S. 253-262. (Gann Monographs on Cancer Research; Band 50).

219. Ishitsuka K, Yurimoto S, Kawamura K, Tsuji Y, Iwabuchi M, Takahashi T et al. Safety and efficacy of mogamulizumab in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan: interim results of postmarketing all-case surveillance. Int J Hematol 2017; 106(4): 522-532.

220. Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, Takase K, Henzan H, Sugio Y et al. Clinical outcomes of allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory follicular lymphoma: a retrospective analysis by the Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group. Int J Hematol 2013; 98(4): 463-471.

221. Itonaga H, Sawayama Y, Taguchi J, Honda S, Taniguchi H, Makiyama J et al. Characteristic patterns of relapse after allogeneic hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia-lymphoma: a comparative study of recurrent lesions after transplantation and chemotherapy by the Nagasaki Transplant Group. Bone Marrow Transplant 2015; 50(4): 585-591.

222. Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K et al. Distinct clinical features of infectious complications in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki Transplant Group. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(4): 607-615.

223. Itonaga H, Tsushima H, Taguchi J, Fukushima T, Taniguchi H, Sato S et al. Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. Blood 2013; 121(1): 219-225.

224. Iwen PC, Reed EC, Armitage JO, Bierman PJ, Kessinger A, Vose JM et al. Nosocomial invasive aspergillosis in lymphoma patients treated with bone marrow or peripheral stem cell transplants. Infect Control Hosp Epidemiol 1993; 14(3): 131-139.

225. Jacobsen N, Badsberg JH, Lonnqvist B, Ringden O, Volin L, Rajantie J et al. Graft-versus-leukaemia activity associated with CMV-seropositive donor, post-transplant CMV infection, young donor age and chronic graft-versus-host disease in bone marrow allograft recipients. Bone Marrow Transplant 1990; 5(6): 413-418.

226. Jacobsen N, Borrits L, Ernst P, Faber V, Hansen MM, Hertz H et al. Allogenic bone marrow transplantation in acute leukemia and non-Hodgkin's malignant lymphoma [Dänisch]. Ugeskr Laeger 1987; 149(10): 643-648.

227. Jarden M, Baadsgaard MT, Hovgaard DJ, Boesen E, Adamsen L. A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity, functional performance and quality of life in adult patients undergoing allogeneic SCT. Bone Marrow Transplant 2009; 43(9): 725-737.

228. Jeong SH, Moon JH, Kim JS, Yang DH, Park Y, Cho SG et al. Multicenter analysis of treatment outcomes in adult patients with lymphoblastic lymphoma who received hyper-CVAD induction followed by hematopoietic stem cell transplantation. Ann Hematol 2015; 94(4): 617-625.

229. 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.

230. Joo SH, Park JK, Lee EE, Song YW, Yoon SS. Changes in serum uric acid levels after allogeneic hematologic stem cell transplantation: a retrospective cohort study. Blood Res 2016; 51(3): 200-203.

231. Jourdain A, Auperin A, Minard-Colin V, Aladjidi N, Zsiros J, Coze C et al. Outcome of and prognostic factors for relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in three consecutive prospective "Lymphomes Malins B" protocols: a Societe Francaise des Cancers de l'Enfant study. Haematologica 2015; 100(6): 810-817.

232. Juckett M, Rowlings P, Hessner M, Keever-Taylor C, Burns W, Camitta B et al. T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for high-risk non-Hodgkin's lymphoma: clinical and molecular follow-up. Bone Marrow Transplant 1998; 21(9): 893-899.

233. Jung KS, Cho SH, Kim SJ, Ko YH, Kang ES, Kim WS. L-asparaginase-based regimens followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improve outcomes in aggressive natural killer cell leukemia. J Hematol Oncol 2016; 9: 41.

234. 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.

235. Kahn ST, Flowers CR, Lechowicz MJ, Hollenbach K, Johnstone PA. 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.

236. Kami M, Hamaki T, Miyakoshi S, Murashige N, Kanda Y, Tanosaki R et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma. Br J Haematol 2003; 120(2): 304-309.

237. Kanakry JA, Gocke CD, Bolanos-Meade J, Gladstone DE, Swinnen LJ, Blackford AL et al. Phase II study of nonmyeloablative allogeneic bone marrow transplantation for B cell lymphoma with post-transplantation rituximab and donor selection based first on non-HLA factors. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(12): 2115-2122.

238. Kanda J, Mizumoto C, Kawabata H, Tsuchida H, Tomosugi N, Matsuo K et al. Serum hepcidin level and erythropoietic activity after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 2008; 93(10): 1550-1554.

239. Kasamon YL, Jones RJ, Diehl LF, Nayer H, Borowitz MJ, Garrett-Mayer E et al. Outcomes of autologous and allogeneic blood or marrow transplantation for mantle cell lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11(1): 39-46.

240. Kasamon YL, Jones RJ, Piantadosi S, Ambinder RF, Abrams RA, Borowitz MJ et al. High-dose therapy and blood or marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma with central nervous system involvement. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11(2): 93-100.

241. Kato K, Choi I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y et al. Treatment of patients with adult T cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(12): 1968-1974.

242. Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S et al. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13(1): 90-99.

243. Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. Blood 2015; 126(24): 2570-2577.

244. Kawada H, Yoshimitsu M, Nakamura D, Arai A, Hayashida M, Kamada Y et al. A retrospective analysis of treatment outcomes in adult T cell leukemia/lymphoma patients with aggressive disease treated with or without allogeneic stem cell transplantation: a single-center experience. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(4): 696-700.

245. Kawakami M, Taniguchi K, Yoshihara S, Ishii S, Kaida K, Ikegame K et al. Irreversible neurological defects in the lower extremities after haploidentical stem cell transplantation: possible association with nelarabine. Am J Hematol 2013; 88(10): 853-857.

246. Kawano N, Kuriyama T, Yoshida S, Kawano S, Yamano Y, Marutsuka K et al. The impact of a humanized CCR4 antibody (mogamulizumab) on patients with aggressive-type adult T-cell leukemia-lymphoma treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Clin Exp Hematop 2017; 56(3): 135-144.

247. Kawano N, Yoshida S, Kuriyama T, Tahara Y, Yamashita K, Nagahiro Y et al. Clinical features and treatment outcomes of 81 patients with aggressive type adult T-cell leukemia-lymphoma at a single institution over a 7-year period (2006-2012). Intern Med 2015; 54(12): 1489-1498.

248. Kebriaei P, Singh H, Huls MH, Figliola MJ, Bassett R, Olivares S et al. Phase I trials using sleeping beauty to generate CD19-specific CAR T cells. J Clin Invest 2016; 126(9): 3363-3376.

249. Kekre N, Marquez-Malaver FJ, Cabrero M, Pinana J, Esquirol A, Soiffer RJ et al. Fludarabine/busulfan versus fludarabine/melphalan conditioning in patients undergoing reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(10): 1808-1815.

250. Kenkre VP, Horowitz S, Artz AS, Liao C, Cohen KS, Godley LA et al. T-cell-depleted allogeneic transplant without donor leukocyte infusions results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed lymphoma: predictors for survival after transplant relapse. Leuk Lymphoma 2011; 52(2): 214-222.

251. Kennedy VE, Savani BN, Greer JP, Kassim AA, Engelhardt BG, Goodman SA et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab is associated with improved outcomes compared with fludarabine and busulfan after allogeneic stem cell transplantation for B cell malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(10): 1801-1807.

252. Kharfan-Dabaja MA, Anasetti C, Fernandez HF, Perkins J, Ochoa-Bayona JL, Pidala J et al. Phase II study of CD4+-guided pentostatin lymphodepletion and pharmacokinetically targeted busulfan as conditioning for hematopoietic cell allografting. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(7): 1087-1093.

253. Khouri IF, Albitar M, Saliba RM, Ippoliti C, Ma YC, Keating MJ et al. Low-dose alemtuzumab (Campath) in myeloablative allogeneic stem cell transplantation for CD52-positive malignancies: decreased incidence of acute graft-versus-host-disease with unique pharmacokinetics. Bone Marrow Transplant 2004; 33(8): 833-837.

254. Khouri IF, Keating M, Korbling M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. J Clin Oncol 1998; 16(8): 2817-2824.

255. Khouri IF, Lee MS, Romaguera J, Mirza N, Kantarjian H, Korbling M et al. Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. Ann Oncol 1999; 10(11): 1293-1299.

256. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, Jun G, Fayad L, Younes A et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2003; 21(23): 4407-4412.

257. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, Hosing C, Korbling M, Lee MS et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. Blood 2008; 111(12): 5530-5536.

258. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, Palmer JL, Pugh WC, Korbling M et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 1998; 16(12): 3803-3809.

259. Khouri IF, Saliba RM, Erwin WD, Samuels BI, Korbling M, Medeiros LJ et al. Nonmyeloablative allogeneic transplantation with or without 90yttrium ibritumomab tiuxetan is potentially curative for relapsed follicular lymphoma: 12-year results. Blood 2012; 119(26): 6373-6378.

260. Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, Lee MS, Okoroji GJ, Hagemeister FB et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. Blood 2001; 98(13): 3595-3599.

261. Kim DH, Jung HD, Kwack DH, Lee NY, Sohn SK, Baek JH et al. Predicting outcomes of HLA-identical allogeneic stem cell transplants from variable number of tandem repeat disparity between donors and recipients. Haematologica 2006; 91(1): 71-77.

262. Kim DH, Sohn SK, Won DI, Lee NY, Suh JS, Lee KB. Rapid helper T-cell recovery above 200 x 106/l at 3 months correlates to successful transplant outcomes after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2006; 37(12): 1119-1128.

263. Kim JW, Kim BS, Bang SM, Kim I, Kim DH, Kim WS et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma who experienced relapse or progression after autologous stem cell transplantation. Ann Hematol 2011; 90(12): 1409-1418.

264. Kiss TL, Panzarella T, Messner HA, Meharchand J, Reddy V, Schimmer AD et al. Busulfan and cyclophosphamide as a preparative regimen for allogeneic blood and marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2003; 31(2): 73-78.

265. Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Osumi T, Aoki T, Aoki K et al. Outcome differences between children and adolescents and young adults with non-Hodgkin lymphoma following stem cell transplantation. Int J Hematol 2017; 105(3): 369-376.

266. Koenecke C, Shaffer J, Alexander SI, Preffer F, Dombkowski D, Saidman SL et al. NK cell recovery, chimerism, function, and recognition in recipients of haploidentical hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning using a humanized anti-CD2 mAb, Medi-507. Exp Hematol 2003; 31(10): 911-923.

267. Koldehoff M, Ross SR, Duhrsen U, Beelen DW, Elmaagacli AH. Early CMV-replication after allogeneic stem cell transplantation is associated with a reduced relapse risk in lymphoma. Leuk Lymphoma 2017; 58(4): 822-833.

268. Komatsu T, Narimatsu H, Yoshimi A, Kurita N, Kusakabe M, Hori A et al. Successful engraftment of mismatched unrelated cord blood transplantation following reduced intensity preparative regimen using fludarabine and busulfan. Ann Hematol 2007; 86(1): 49-54.

269. Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Tojo A, Takahashi S. Single-unit cord blood transplant for acute lymphoblastic leukemia and lymphoma using an intensified conditioning regimen of total body irradiation, high-dose cytarabine and cyclophosphamide. Leuk Lymphoma 2015; 56(4): 1148-1150.

270. Kornblit B, Maloney DG, Storb R, Storek J, Hari P, Vucinic V et al. Fludarabine and 2-Gy TBI is superior to 2 Gy TBI as conditioning for HLA-matched related hematopoietic cell transplantation: a phase III randomized trial. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(9): 1340-1347.

271. Kornblit B, Masmas 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.

272. Kreft A, Springer E, Geissinger E, Wagner EM, Bender K, Kolbe K et al. Transmission of angioimmunoblastic T-cell lymphoma by bone marrow transplant. Leuk Lymphoma 2015; 56(4): 1164-1167.

273. Krishnan AY, Palmer J, Nademanee AP, Chen R, Popplewell LL, Tsai NC et al. Phase II study of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan plus high-dose BCNU, etoposide, cytarabine, and melphalan for non-Hodgkin lymphoma: the role of histology. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23(6): 922-929.

274. Krüger WH, Hirt C, Basara N, Sayer HG, Behre G, Fischer T et al. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO). Ann Hematol 2014; 93(9): 1587-1597.

275. Kusumi E, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Kishi Y, Suzuki R et al. Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma: a retrospective survey of 112 adult patients in Japan. Bone Marrow Transplant 2005; 36(3): 205-213.

276. Kusumi E, Taniguchi S. Reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) for lymphoproliferative diseases [Japanisch]. Nippon Rinsho 2003; 61(9): 1579-1584.

277. Kyvernitakis A, Mahale P, Popat UR, Jiang Y, Hosry J, Champlin RE et al. Hepatitis C virus infection in patients undergoing hematopoietic cell transplantation in the era of direct-acting antiviral agents. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(4): 717-722.

278. Labar B, Bogdanic V, Nemet D, Mrsic M, Serventi-Seiwerth R, Sertic D et al. Allogeneic stem cell transplantation in treatment of aggressive lymphomas: case series. Croat Med J 2002; 43(5): 565-568.

279. Labar B, Suciu S, Willemze R, Muus P, Marie JP, Fillet G et al. Dexamethasone compared to prednisolone for adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: final results of the ALL-4 randomized, phase III trial of the EORTC Leukemia Group. Haematologica 2010; 95(9): 1489-1495.

280. Labar B, Suciu S, Zittoun R, Muus P, Marie JP, Fillet G et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients ≤ 50 years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. Haematologica 2004; 89(7): 809-817.

281. Lambert JR, Bomanji JB, Peggs KS, Thomson KJ, Chakraverty RK, Fielding AK et al. Prognostic role of PET scanning before and after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma. Blood 2010; 115(14): 2763-2768.

282. Lamm W, Wohlfarth P, Bojic M, Schörgenhofer C, Kalhs P, Raderer M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a retrospective analysis of 7 patients. Oncology 2015; 89(2): 118-123.

283. Laport GG, Wu J, Logan B, Bachanova V, Hosing C, Fenske T et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and high-dose rituximab for allogeneic hematopoietic cell transplantation for follicular lymphoma: a phase two multicenter trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(8): 1440-1448.

284. Larsen JT, Hogan WJ, Micallef IN, Dispenzieri A, Gertz MA, Inwards DJ et al. A phase I/II trial of reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplant for hematologic malignancies using cladribine, thiotepa and rabbit antithymocyte globulin. Leuk Lymphoma 2013; 54(8): 1713-1718.

285. Latini P, Aristei C, Aversa F, Checcaglini F, Maranzano E, Raymondi C et al. Lung damage following bone marrow transplantation after hyperfractionated total body irradiation. Radiother Oncol 1991; 22(2): 127-132.

286. Latini P, Checcaglini F, Maranzano E, Aristei C, Panizza BM, Gobbi G et al. Hyperfractionated total body irradiation for T-depleted HLA identical bone marrow transplants. Radiother Oncol 1988; 11(2): 113-118.

287. Law LY, Horning SJ, Wong RM, Johnston LJ, Laport GG, Lowsky R et al. High-dose carmustine, etoposide, and cyclophosphamide followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12(7): 703-711.

288. Lazarevic V, Remberger M, Hagglund H, Juliusson G, Omar H, Halbook H et al. Long-term survival after allogeneic stem cell transplant for relapsed large B cell lymphomas: a retrospective study. Leuk Lymphoma 2012; 53(3): 503-505.

289. Lazarevic VL, Hagglund H, Remberger M, Wahlin A, Hallbook H, Juliusson G et al. Long-term survival following allogeneic or syngeneic stem cell transplant for follicular lymphoma in Sweden. Leuk Lymphoma 2011; 52(1): 69-71.

290. Le Bourgeois A, Peterlin P, Guillaume T, Delaunay J, Duquesne A, Le Gouill S et al. Higher early monocyte and total lymphocyte counts are associated with better overall survival after standard total body irradiation, cyclophosphamide, and fludarabine reduced-intensity conditioning double umbilical cord blood allogeneic stem cell transplantation in adults. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(8): 1473-1479.

291. Le Gouill S, Kröger N, Dhedin N, Nagler A, Bouabdallah K, Yakoub-Agha I et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. Ann Oncol 2012; 23(10): 2695-2703.

292. Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, Moreau A, Garand R, Juge-Morineau N et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. Haematologica 2007; 92(10): 1335-1342.

293. Lee CK, DeMagalhaes-Silverman M, Hohl RJ, Hayashi M, Buatti J, Wen BC et al. Donor T-lymphocyte infusion for unrelated allogeneic bone marrow transplantation with CD3+ T-cell-depleted graft. Bone Marrow Transplant 2003; 31(2): 121-128.

294. Lee JH, Lee JH, Kim DY, Seol M, Lee YS, Kang YA et al. A phase II trial of fludarabine/melphalan100 conditioning therapy followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015; 15(11): 655-663.

295. Lepretre S, Touzart A, Vermeulin T, Picquenot JM, Tanguy-Schmidt A, Salles G et al. Pediatric-like acute lymphoblastic leukemia therapy in adults with lymphoblastic lymphoma: the GRAALL-LYSA LL03 study. J Clin Oncol 2016; 34(6): 572-580.

296. Levine JE, Harris RE, Loberiza FR Jr, Armitage JO, Vose JM, Van Besien K et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. Blood 2003; 101(7): 2476-2482.

297. Li S, Saksena A, Desai P, Xu J, Zuo Z, Lin P et al. Prognostic impact of history of follicular lymphoma, induction regimen and stem cell transplant in patients with MYC/BCL2 double hit lymphoma. Oncotarget 2016; 7(25): 38122-38132.

298. Lie AK, Au WY, Liang R. Haematopoietic stem cell transplantation in Hong Kong. Hong Kong Med J 2009; 15(3 Suppl 3): 17-21.

299. Lin C, Lin J, Stavas M, Li S, Canady KJ, Romberger DJ et al. Impact of body mass index on pulmonary complications in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with hematopoietic stem cell transplant. Leuk Lymphoma 2015; 56(11): 3058-3064.

300. Link H, Diedrich H, Arseniev L, Stoll M, Ebell W, Freund M et al. Zehn Jahre Transplantation von Knochenmark und hämatopoetischen Stammzellen bei Erwachsenen an der Medizinischen Hochschule Hannover. Med Klin 1996; 91(Suppl 3): 3-17.

301. Long GD, Amylon MD, Stockerl-Goldstein KE, Negrin RS, Chao NJ, Hu WW et al. Fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide followed by allogeneic bone marrow transplantation for patients with high-risk or advanced-stage hematological malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 1997; 3(6): 324-330.

302. 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.

303. Lunning MA, Migliacci JC, Hilden P, Devlin SM, Castro-Malaspina H, Giralt S et al. The potential benefit of allogeneic over autologous transplantation in patients with very early relapsed and refractory follicular lymphoma with prior remission duration of ≤ 12 months. Br J Haematol 2016; 173(2): 260-264.

304. Maeda T, Yanagisawa K, Usui T, Nakashima H, Hattori N, Shimozuma J et al. Results of unrelated donor cord blood transplantation in adult patients with hematological malignancies at Showa University Hospital [Japanisch]. Showa Igakkai Zasshi 2005; 65(5): 394-400.

305. 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.

306. Majzner RG, Mogri H, Varadhan R, Brown P, Cooke KR, Bolanos-Meade J et al. Post-transplantation cyclophosphamide after bone marrow transplantation is not associated with an increased risk of donor-derived malignancy. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23(4): 612-617.

307. Malard F, Furst S, Loirat M, Chevallier P, El-Cheikh J, Guillaume T et al. Effect of graft source on mismatched unrelated donor hemopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning. Leukemia 2013; 27(11): 2113-2117.

308. Malkan UY, Gunes G, Goker H, Haznedaroglu IC, Acar K, Eliacik E et al. The prognosis of adult Burkitt's cell leukemia in real-life clinical practice. Turk J Haematol 2016; 33(4): 281-285.

309. Maloney D. Allogeneic transplantation following nonmyeloablative conditioning for aggressive lymphoma. Bone Marrow Transplant 2008; 42(Suppl 1): S35-S36.

310. Mamez AC, Levy V, Chevallier P, Blaise D, Vigouroux S, Xhaard A et al. Effect of immune modulation in relapsed peripheral T-cell lymphomas after post-allogeneic stem cell transplantation: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). Bone Marrow Transplant 2016; 51(3): 358-364.

311. Mandanas RA, Carter TH, Epstein RB, Roy V, Selby GB. Marrow and stem cell transplantation in Oklahoma: fifteen years of experience and results. J Okla State Med Assoc 1998; 91(6): 339-346.

312. Maramattom LV, Hari PN, Burns LJ, Carreras J, Arcese W, Cairo MS et al. Autologous and allogeneic transplantation for burkitt lymphoma outcomes and changes in utilization: a report from the center for international blood and marrow transplant research. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(2): 173-179.

313. Mariotti J, Maura F, Spina F, Roncari L, Dodero A, Farina L et al. Impact of cytomegalovirus replication and cytomegalovirus serostatus on the outcome of patients with B cell lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(6): 885-890.

314. Maris MB, Niederwieser D, Sandmaier BM, Storer B, Stuart M, Maloney D et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. Blood 2003; 102(6): 2021-2030.

315. Marks DI, Lush R, Cavenagh J, Milligan DW, Schey S, Parker A et al. The toxicity and efficacy of donor lymphocyte infusions given after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. Blood 2002; 100(9): 3108-3114.

316. Martino R, Caballero MD, Canals C, Perez Simon JA, Solano C, Urbano-Ispizua A et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results of a prospective multicentre study. Br J Haematol 2001; 115(3): 653-659.

317. Massoud MR, Caimi PF, Ferrari N, Fu P, Creger R, Fox R et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphomas: a single-institution experience. Rev Bras Hematol Hemoter 2016; 38(4): 314-319.

318. Masuko M, Ito M, Kurasaki T, Yano T, Takizawa J, Toba K et al. Plasma brain natriuretic peptide during myeloablative stem cell transplantation. Intern Med 2007; 46(9): 551-555.

319. Mazza P, Palazzo G, Minoia C, Amurri B, Pisapia G. Autologous and allogeneic stem cell transplant in Jehovah's Witnesses: a single-center experience on 22 patients. Bone Marrow Transplant 2016; 51(7): 1002-1003.

320. McClune BL, Ahn KW, Wang HL, Antin JH, Artz AS, Cahn JY et al. Allotransplantation for patients age ≥40 years with non-Hodgkin lymphoma: encouraging progression-free survival. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(7): 960-968.

321. McGregor DK, Keever-Taylor CA, Bredeson C, Schur B, Vesole DH, Logan B et al. The implication of follicular lymphoma patients receiving allogeneic stem cell transplantation from donors carrying t(14;18)-positive cells. Bone Marrow Transplant 2005; 35(11): 1049-1054.

322. Medina DJ, Gharibo M, Savage P, Cohler A, Kuriyan M, Balsara B et al. A pilot study of allogeneic cellular therapy for patients with advanced hematologic malignancies. Leuk Res 2008; 32(12): 1842-1848.

323. 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.

324. Menendez P, Perez-Simon JA, Mateos MV, Caballero MD, Gonzalez M, San-Miguel JF et al. Influence of the different CD34+ and CD34- cell subsets infused on clinical outcome after non-myeloablative allogeneic peripheral blood transplantation from human leucocyte antigen-identical sibling donors. Br J Haematol 2002; 119(1): 135-143.

325. Menter T, Medani H, Olavarria E, Kanfer E, Naresh KN. Pathology findings in patients with cutaneous T-cell lymphomas treated with allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 16.12.2016 [Epub ahead of print].

326. Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, Carlo-Stella C, Ansell SM, Perales MA et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. Blood 2017; 129(10): 1380-1388.

327. Meyer RG, Britten CM, Wehler D, Bender K, Hess G, Konur A et al. Prophylactic transfer of CD8-depleted donor lymphocytes after T-cell-depleted reduced-intensity transplantation. Blood 2007; 109(1): 374-382.

328. Michaelis SU, Mezger M, Bornhäuser M, Trenschel R, Stuhler G, Federmann B et al. KIR haplotype B donors but not KIR-ligand mismatch result in a reduced incidence of relapse after haploidentical transplantation using reduced intensity conditioning and CD3/CD19-depleted grafts. Ann Hematol 2014; 93(9): 1579-1586.

329. Michelis FV, Kotchetkov R, Grunwald RM, Azeem A, Atenafu EG, Lipton JH et al. Long-term incidence of secondary malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center experience. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23(6): 945-951.

330. Mickelson DM, Sproat L, Dean R, Sobecks R, Rybicki L, Kalaycio M et al. Comparison of donor chimerism following myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2011; 46(1): 84-89.

331. Mielke S, Rezvani K, Savani BN, Nunes R, Yong ASM, Schindler J et al. Reconstitution of FOXP3+ regulatory T cells (Tregs) after CD25-depleted allotransplantion in elderly patients and association with acute graft-versus-host disease. Blood 2007; 110(5): 1689-1697.

332. Mitterbauer M, Neumeister P, Kalhs P, Brugger S, Fischer G, Dieckmann K et al. Long-term clinical and molecular remission after allogeneic stem cell transplantation (SCT) in patients with poor prognosis non-Hodgkin's lymphoma. Leukemia 2001; 15(4): 635-641.

333. Miura K, Takasaki H, Tsujimura H, Kanno M, Maeda Y, Tomita N et al. Does more intensive therapy have effects on mantle cell lymphoma? A clinical experience from the Lymphoma Treatment Study Group in Japan. Int J Hematol 2011; 93(5): 684-686.

334. Miyamoto T, Fukuda T, Nakashima M, Henzan T, Kusakabe S, Kobayashi N et al. Donor lymphocyte infusion for relapsed hematological malignancies after unrelated allogeneic bone marrow transplantation facilitated by the Japan Marrow Donor Program. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23(6): 938-944.

335. Miyamura K, Takeyama K, Matsushita T, Kimura M, Minami S, Yoshida J et al. Allogeneic bone marrow transplantation for Burkitt's lymphoma (stage IV) [Japanisch]. Rinsho Ketsueki 1988; 29(2): 149-155.

336. Montes-Moreno S, Batlle A, De Villambrosia SG, Sanchez-Espiridion B, Cereceda L, Gonzalez-Barca E et al. Risk adapted high-dose and dose-dense therapies modulate the impact of biological classification in diffuse large B-cell lymphoma prognosis. Haematologica 2014; 99(8): e138-e141.

337. Moon JH, Lee SJ, Kim JG, Chae YS, Kim SN, Kang BW et al. Clinical significance of autoantibody expression in allogeneic stem-cell recipients. Transplantation 2009; 88(2): 242-250.

338. Mori M, Inoue D, Arima H, Takiuchi Y, Nagano S, Kimura T et al. Therapeutic efficacy of cyclosporin A for refractory angioimmunoblastic T cell lymphoma [Japanisch]. Rinsho Ketsueki 2010; 51(5): 332-338.

339. Morris E, Mackinnon S. Outcome following alemtuzumab (CAMPATH-1H)-containing reduced intensity allogeneic transplant regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Transfus Apher Sci 2005; 32(1): 73-83.

340. Morris E, Thomson K, Craddock C, Mahendra P, Milligan D, Cook G et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. Blood 2004; 104(13): 3865-3871.

341. Mortensen BK, Petersen SL, Kornblit B, Andersen PK, Braendstrup P, Andersen NS et al. Single-institution long-term outcomes for patients receiving nonmyeloablative conditioning hematopoeitic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma. Eur J Haematol 2012; 89(2): 151-159.

342. Mussetti A, Devlin SM, Castro-Malaspina HR, Barker JN, Giralt SA, Zelenetz AD et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adults with relapsed and refractory mantle cell lymphoma: a single-center analysis in the rituximab era. Bone Marrow Transplant 2015; 50(10): 1293-1298.

343. Muus P, Donnelly P, Schattenberg A, Linssen P, Minderman H, Dompeling E et al. Idarubicin-related side effects in recipients of T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplants are schedule dependent. Semin Oncol 1993; 20(6 Suppl 8): 47-52.

344. 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.

345. 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.

346. Nademanee AP, Forman SJ, Schmidt GM, Bierman PJ, Snyder DS, O'Donnell MR et al. Allogeneic bone marrow transplantation for high risk non-Hodgkin's lymphoma during first complete remission. Blut 1987; 55(1): 11-18.

347. Nagler A, Or R, Naparstek E, Varadi G, Slavin S. Second allogeneic stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning for patients who relapsed or developed secondary malignancies following autologous transplantation. Exp Hematol 2000; 28(9): 1096-1104.

348. Nagler A, Slavin S, Varadi G, Naparstek E, Samuel S, Or R. 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.

349. Nakamura T, Oku E, Nomura K, Morishige S, Takata Y, Seki R et al. Unrelated cord blood transplantation for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma: experience at a single institute. Int J Hematol 2012; 96(5): 657-663.

350. Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T et al. High incidence of CMV infection in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2014; 49(12): 1548-1549.

351. Nakase K, Hara M, Kozuka T, Tanimoto K, Nawa Y. Bone marrow transplantation from unrelated donors for patients with adult T-cell leukaemia/lymphoma. Bone Marrow Transplant 2006; 37(1): 41-44.

352. Niinimaki R, Hansen LM, Niinimaki T, Olsen JH, Pokka T, Sankila R et al. Incidence of severe osteonecrosis requiring total joint arthroplasty in children and young adults treated for leukemia or lymphoma: a nationwide, register-based study in Finland and Denmark. J Adolesc Young Adult Oncol 2013; 2(4): 138-144.

353. Nikolousis E, Nagra S, Paneesha S, Delgado J, Holder K, Bratby L et al. Allogeneic transplant outcomes are not affected by body mass index (BMI) in patients with haematological malignancies. Ann Hematol 2010; 89(11): 1141-1145.

354. Nivison-Smith I, Bardy P, Dodds AJ, Ma DD, Aarons D, Tran S et al. A review of hematopoietic cell transplantation in Australia and New Zealand, 2005 to 2013. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(2): 284-291.

355. Nivison-Smith I, Bradstock KF, Dodds AJ, Hawkins PA, Szer J. Haemopoietic stem cell transplantation in Australia and New Zealand, 1992-2001: progress report from the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. Intern Med J 2005; 35(1): 18-27.

356. Nivison-Smith I, Bradstock KF, Szer J, Durrant S, Dodds A, Hermann R et al. Allogeneic haemopoietic cell transplants in Australia, 1996: a multicentre retrospective comparison of the use of peripheral blood stem cells with bone marrow. Bone Marrow Transplant 2001; 28(1): 21-27.

357. Noriega V, Kaur H, Devereux S, Byrne J, Marcus R, Haynes A et al. Long term follow-up of BEAM-autologous and BEAM-alemtuzumab allogeneic stem cell transplantation in relapsed advanced stage follicular lymphoma. Leuk Res 2014; 38(7): 737-743.

358. Novitzky N, Thomas V. Allogeneic stem cell transplantation with T cell-depleted grafts for lymphoproliferative malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13(1): 107-115.

359. Oka T, Sugaya M, Cury-Martins J, Vasconcelos-Berg R, Suga H, Miyagaki T et al. Hematopoietic stem cell transplantation for cutaneous T-cell lymphoma: summary of 11 cases from two facilities in Japan and Brazil. J Dermatol 2016; 43(6): 638-642.

360. Okamura J, Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R. Allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. Int J Hematol 2007; 86(2): 118-125.

361. Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi M et al. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood 2005; 105(10): 4143-4145.

362. O'Leary M, Ramsay NK, Nesbit ME Jr, Hurd D, Woods WG, Krivit W et al. Bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma in children and young adults: a pilot study. Am J Med 1983; 74(3): 497-501.

363. Olivieri A, Lucesole M, Capelli D, Gini G, Montanari M, Candela M et al. A new schedule of CHOP/rituximab plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is an effective rescue for patients with aggressive lymphoma failing autologous stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11(8): 627-636.

364. O'Meara A, Holbro A, Meyer S, Martinez M, Medinger M, Buser A et al. Forty years of haematopoietic stem cell transplantation: a review of the Basel experience. Swiss Med Wkly 2014; 144: w13928.

365. Omer AK, Ziakas PD, Anagnostou T, Coughlin E, Kourkoumpetis T, McAfee SL et al. Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(8): 1190-1196.

366. Onida F. Auto and allotransplant in cutaneous T-cell lymphomas. Haematol Rep 2006; 2(13): 103-104.

367. Ono Y, Mori T, Kato J, Yamane A, Shimizu T, Kikuchi T et al. Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory or relapsed follicular lymphoma. Am J Hematol 2012; 87(9): 929-931.

368. Orti G, Lowdell M, Fielding A, Samuel E, Pang K, Kottaridis P et al. Phase I study of high-stringency CD8 depletion of donor leukocyte infusions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplantation 2009; 88(11): 1312-1318.

369. Othman TB, Kochbati L, Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Lakhal A et al. Effect of once-a-day fractionated total body irradiation on the risk of relapse after non-T-cell-depleted HLA-matched sibling transplantation. Radiat Med 2007; 25(8): 407-410.

370. Ozturk M, Komurcu S, Kilic S, Ozet A, Arpaci F, Ozturk B et al. Self-reported experience of mucositis in cancer patients who underwent conditioning regimen and stem cell transplantation. Support Care Cancer 2009; 17(10): 1295-1299.

371. Park S, Brice P, Noguerra ME, Simon D, Rousselot P, Kerneis Y et al. Myelodysplasias and leukemias after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. Bone Marrow Transplant 2000; 26(3): 321-326.

372. Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. Bone Marrow Transplant 2013; 48(9): 1161-1167.

373. Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl A, Bregni M, Cesaro S, Dreger P et al. The EBMT activity survey: 1990-2010. Bone Marrow Transplant 2012; 47(7): 906-923.

374. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. Bone Marrow Transplant 2014; 49(6): 744-750.

375. Patil S, Spencer A, Schwarer A, Lewis I, Hertzberg M, Avery S et al. Reduced-intensity conditioned allogeneic haematopoietic stem cell transplantation results in durable disease-free and overall survival in patients with poor prognosis myeloid and lymphoid malignancies: eighty-month follow-up. Bone Marrow Transplant 2010; 45(7): 1154-1160.

376. 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.

377. 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.

378. Perales MA, Jenq R, Goldberg JD, Wilton AS, Lee SS, Castro-Malaspina HR et al. Second-line age-adjusted International Prognostic Index in patients with advanced non-Hodgkin lymphoma after T-cell depleted allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2010; 45(9): 1408-1416.

379. 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.

380. Piana JL, Martino R, Barba P, Margall N, Roig MC, Valcarcel D et al. Cytomegalovirus infection and disease after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation: single-centre experience. Bone Marrow Transplant 2010; 45(3): 534-542.

381. Pical-Izard C, Crocchiolo R, Granjeaud S, Kochbati E, Just-Landi S, Chabannon C et al. Reconstitution of natural killer cells in HLA-matched HSCT after reduced-intensity conditioning: impact on clinical outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(3): 429-439.

382. Picleanu AM, Novelli S, Monter A, Garcia-Cadenas I, Caballero AC, Martino R et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective analysis of 77 cases. Ann Hematol 2017; 96(5): 787-796.

383. Pidala J, Roman-Diaz J, Kim J, Nishihori T, Perkins J, Tate C et al. Targeted IV busulfan and fludarabine followed by post-allogeneic hematopoietic cell transplantation rituximab demonstrate encouraging activity in CD20+ lymphoid malignancies without increased risk of infectious complications. Int J Hematol 2011; 93(2): 206-212.

384. Pigaditou A, Marini G, Johnson PW, Mahmoud M, Okukenu E, Adams K et al. Myeloablative therapy with peripheral blood progenitor cell (PBPC) support in patients with haematological malignancy. Ann Oncol 1995; 6(1): 53-58.

385. Pinana JL, Martino R, Gayoso J, Sureda A, De la Serna J, Diez-Martin JL et al. Reduced intensity conditioning HLA identical sibling donor allogeneic stem cell transplantation for patients with follicular lymphoma: long-term follow-up from two prospective multicenter trials. Haematologica 2010; 95(7): 1176-1182.

386. Plantier-Colcher I, Dupriez B, Simon M, Detourmignies L, Jouet JP, Fenaux P et al. The VIM3-AraC regimen followed by autologous stem cell transplantation in refractory or relapsing aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a prospective study of 71 consecutive cases. Leukemia 1999; 13(2): 282-288.

387. Pollack SM, Steinberg SM, Odom J, Dean RM, Fowler DH, Bishop MR. Assessment of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index in non-Hodgkin lymphoma patients receiving reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(2): 223-230.

388. Porter DL, Luger SM, Duffy KM, Stadtmauer 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.

389. Powles R, Mehta J, Kulkarni S, Treleaven J, Millar B, Marsden J et al. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomised trial. Lancet 2000; 355(9211): 1231-1237.

390. Prieto JM, Blanch J, Atala J, Carreras E, Rovira M, Cirera E et al. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2002; 20(7): 1907-1917.

391. Rabinowe SN, Soiffer RJ, Tarbell NJ, Neuberg D, Freedman AS, Seifter J et al. Hemolytic-uremic syndrome following bone marrow transplantation in adults for hematologic malignancies. Blood 1991; 77(8): 1837-1844.

392. Ramadan KM, Connors JM, Al-Tourah AJ, Song KW, Gascoyne RD, Barnett MJ et al. Allogeneic SCT for relapsed composite and transformed lymphoma using related and unrelated donors: long-term results. Bone Marrow Transplant 2008; 42(9): 601-608.

393. Rambaldi A, Bacigalupo A, Fanin R, Ciceri F, Bonifazi F, Falda M et al. Outcome of patients activating an unrelated donor search: the impact of transplant with reduced intensity conditioning in a large cohort of consecutive high-risk patients. Leukemia 2012; 26(8): 1779-1785.

394. Rambaldi A, Borleri G, Dotti G, Bellavita P, Amaru R, Biondi A et al. Innovative two-step negative selection of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized circulating progenitor cells: adequacy for autologous and allogeneic transplantation. Blood 1998; 91(6): 2189-2196.

395. Ramos CA, Saliba RM, De Padua L, Khorshid O, Shpall EJ, Giralt S et al. Impact of hepatitis C virus seropositivity on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. Haematologica 2009; 94(2): 249-257.

396. Rapoport AP, DiPersio JF, Martin BA, Duerst RE, Kouides PA, Liesveld JL et al. Patients ≥ 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.

397. Ratanatharathorn V, Logan B, Wang D, Horowitz M, Uberti JP, Ringden O et al. Prior rituximab correlates with less acute graft-versus-host disease and better survival in B-cell lymphoma patients who received allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Br J Haematol 2009; 145(6): 816-824.

398. Ratanatharathorn V, Uberti J, Karanes C, Abella E, Lum LG, Momin F et al. Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1994; 84(4): 1050-1055.

399. Reddy N, Greer JP, Goodman S, Engelhardt B, Oluwole O, Jagasia MH et al. Long-term outcome after autologous or allogeneic stem cell transplantation in patients with recurrent follicular lymphoma. Bone Marrow Transplant 2012; 47(10): 1318-1320.

400. Reddy N, Greer JP, Goodman S, Kassim A, Morgan DS, Chinratanalab W et al. Consolidative therapy with stem cell transplantation improves survival of patients with mantle cell lymphoma after any induction regimen. Exp Hematol 2012; 40(5): 359-366.

401. Reddy N, Oluwole O, Greer JP, Goodman S, Engelhardt B, Jagasia MH et al. Superior long-term outcome of patients with early transformation of non-Hodgkin lymphoma undergoing stem cell transplantation. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012; 12(6): 406-411.

402. Reddy NM, Oluwole O, Greer JP, Engelhardt BG, Jagasia MH, Savani BN. Outcomes of autologous or allogeneic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Exp Hematol 2014; 42(1): 39-45.

403. Resche-Rigon M, Pirracchio R, Robin M, De Latour RP, Sibon D, Ades L et al. Estimating the treatment effect from non-randomized studies: the example of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in hematological diseases. BMC Blood Disord 2012; 12: 10.

404. Reshef R, Huffman AP, Gao A, Luskin MR, Frey NV, Gill SI et al. High graft CD8 cell dose predicts improved survival and enables better donor selection in allogeneic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning. J Clin Oncol 2015; 33(21): 2392-2398.

405. Resnick IB, Tsirigotis PD, Shapira MY, Aker M, Bitan M, Samuel S et al. ABO incompatibility is associated with increased non-relapse and GVHD related mortality in patients with malignanciestreated with a reduced intensity regimen: a single center experience of 221 patients. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(4): 409-417.

406. Rezvani AR, Norasetthada L, Gooley T, Sorror M, Bouvier ME, Sahebi F et al. Non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre experience. Br J Haematol 2008; 143(3): 395-403.

407. Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorror ML, Agura E, Maziarz RT et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26(2): 211-217.

408. Rezvani K, Kanfer EJ, Marin D, Gabriel I, Rahemtulla A, Taylor A et al. EBMT risk score predicts outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who have failed a previous transplantation procedure. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18(2): 235-240.

409. Ribera JM, Granena A, Rozman C, Urbano-Ispizua A, Blade J, Carreras E et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: preliminary results of the LAL-86 protocol [Spanisch]. Sangre (Barc) 1990; 35(1): 26-32.

410. Rifkind J, Mollee P, Messner HA, Lipton JH. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: does it deserve a better look? Leuk Lymphoma 2005; 46(2): 217-223.

411. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehninger G, Maertens J et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long-term disease control: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. Ann Oncol 2016; 27(6): 1088-1094.

412. Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant 2013; 48(11): 1409-1414.

413. 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.

414. Robles M, Vigouroux S, Tabrizi R, Bouabdallah K, Dilhuydy MS, Parrens M et al. Allogeneic SCT for patients with high-risk peripheral T-cell lymphoma in first response. Bone Marrow Transplant 2013; 48(11): 1484-1485.

415. 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.

416. Rodriguez R, Nademanee A, Ruel N, Smith E, Krishnan A, Popplewell L et al. Comparison of reduced-intensity and conventional myeloablative regimens for allogeneic transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12(12): 1326-1334.

417. Roe C, Komrokji R, Zhang L, Price S, Sokol L. Adult T-cell leukemia/lymphoma: rarely encountered in the United States. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016; 16(Suppl): S191-S194.

418. Rossi HA, Becker PS, Emmons RV, Westervelt P, Levy W, Liu Q et al. High-dose cyclophosphamide, BCNU, and VP-16 (CBV) conditioning before allogeneic stem cell transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2003; 31(6): 441-446.

419. Ruiz-Arguelles GJ, Morales-Toquero A, Lopez-Martinez B, Tarin-Arzaga LD, Manzano C. Bloodless (transfusion-free) hematopoietic stem cell transplants: the Mexican experience. Bone Marrow Transplant 2005; 36(8): 715-720.

420. Russell JA, Duan Q, Chaudhry MA, Savoie ML, Balogh A, Turner AR et al. Transplantation from matched siblings using once-daily intravenous busulfan/fludarabine with thymoglobulin: a myeloablative regimen with low nonrelapse mortality in all but older patients with high-risk disease. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(8): 888-895.

421. Russell NH, Byrne JL, Faulkner RD, Gilyead M, Das-Gupta EP, Haynes AP. Donor lymphocyte infusions can result in sustained remissions in patients with residual or relapsed lymphoid malignancy following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2005; 36(5): 437-441.

422. Sabry W, Le Blanc R, Labbe AC, Sauvageau G, Couban S, Kiss T et al. Graft-versus-host disease prophylaxis with tacrolimus and mycophenolate mofetil in HLA-matched nonmyeloablative transplant recipients is associated with very low incidence of GVHD and nonrelapse mortality. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(8): 919-929.

423. Safdar A, Rodriguez GH, Mihu CN, Mora-Ramos L, Mulanovich V, Chemaly RF et al. Infections in non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation patients with lymphoid malignancies: spectrum of infections, predictors of outcome and proposed guidelines for fungal infection prevention. Bone Marrow Transplant 2010; 45(2): 339-347.

424. Sakaida E, Nakaseko C, Harima A, Yokota A, Cho R, Saito Y et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect. Blood 2003; 102(12): 4236-4242.

425. Salit RB, Oliver DC, Delaney C, Sorror ML, Milano F. Prognostic value of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index for patients undergoing reduced-intensity conditioning cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23(4): 654-658.

426. Santos GW, Saral R, Burns WH, Braine HG, Sensenbrenner LL, Wingard JR et al. Allogeneic, syngeneic and autologous marrow transplantation in the acute leukemias and lymphomas: Baltimore experiences. Acta Haematol 1987; 78(Suppl 1): 175-180.

427. Sato E, Ohga S, Kuroda H, Yoshiba F, Nishimura M, Nagasawa M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disease in Japan. Am J Hematol 2008; 83(9): 721-727.

428. Satwani P, Jin Z, Martin PL, Bhatia M, Garvin JH, George D et al. Sequential myeloablative autologous stem cell transplantation and reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation is safe and feasible in children, adolescents and young adults with poor-risk refractory or recurrent Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Leukemia 2015; 29(2): 448-455.

429. Sauter CS, Barker JN, Lechner L, Zheng J, Devlin SM, Papadopoulos EB et al. A phase II study of a nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant with peritransplant rituximab in patients with B cell lymphoid malignancies: favorably durable event-free survival in chemosensitive patients. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(3): 354-360.

430. Sauter CS, Chou JF, Papadopoulos EB, Perales MA, Jakubowski AA, Young JW et al. A prospective study of an alemtuzumab containing reduced-intensity allogeneic stem cell transplant program in patients with poor-risk and advanced lymphoid malignancies. Leuk Lymphoma 2014; 55(12): 2739-2747.

431. Sauter CS, Lechner L, Scordo M, Zheng J, Devlin SM, Fleming SE et al. Pretransplantation fluorine-18-deoxyglucose: positron emission tomography scan lacks prognostic value in chemosensitive B cell non-hodgkin lymphoma patients undergoing nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(6): 881-884.

432. Scarisbrick JJ, Dignan FL, Tulpule S, Gupta ED, Kolade S, Shaw B et al. A multicentre UK study of GVHD following DLI: rates of GVHD are high but mortality from GVHD is infrequent. Bone Marrow Transplant 2015; 50(1): 62-67.

433. Schimmer AD, Jamal S, Messner H, Keating A, Meharchand J, Huebsch L et al. Allogeneic or autologous bone marrow transplantation (BMT) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results of a provincial strategy. Bone Marrow Transplant 2000; 26(8): 859-864.

434. Schmidt C, Fetscher S, Gorg C, Kornek P, Nusch A, Kegel T et al. Treatment of indolent lymphoma in Germany: results of a representative population-based survey. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011; 11(2): 204-211.

435. Schmitz N, Gassmann W, Rister M, Johannson W, Suttorp M, Brix F et al. Fractionated total body irradiation and high-dose VP 16-213 followed by allogeneic bone marrow transplantation in advanced leukemias. Blood 1988; 72(5): 1567-1573.

436. Schriber JR, Chao NJ, Long GD, Negrin RS, Tierney DK, Kusnierz-Glaz C et al. Granulocyte colony-stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1994; 84(5): 1680-1684.

437. Seropian S, Bahceci E, Cooper DL. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for high-risk non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2003; 32(8): 763-769.

438. Seropian S, Nadkarni R, Jillella AP, Salloum E, Burtness B, Hu GL et al. Neutropenic infections in 100 patients with non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease treated with high-dose BEAM chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplant: out-patient treatment is a viable option. Bone Marrow Transplant 1999; 23(6): 599-605.

439. Shafey M, Lupichuk SM, Do T, Owen C, Stewart DA. Preferences of patients and physicians concerning treatment options for relapsed follicular lymphoma: a discrete choice experiment. Bone Marrow Transplant 2011; 46(7): 962-969.

440. Shea T, Johnson J, Westervelt P, Farag S, McCarty J, Bashey A et al. Reduced-intensity allogeneic transplantation provides high event-free and overall survival in patients with advanced indolent B cell malignancies: CALGB 109901. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17(9): 1395-1403.

441. Shepherd JD, Barnett MJ, Connors JM, Spinelli JJ, Sutherland HJ, Kingemann HG et al. Allogeneic bone marrow transplantation for poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 1993; 12(6): 591-596.

442. Shigematsu A, Kobayashi N, Yasui H, Shindo M, Kakinoki Y, Koda K et al. High level of serum soluble interleukin-2 receptor at transplantation predicts poor outcome of allogeneic stem cell transplantation for adult T cell leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(6): 801-805.

443. Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Mori Y, Kamezaki K, Takase K et al. Quantitation of hematogones at the time of engraftment is a useful prognostic indicator in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2013; 121(5): 840-848.

444. Shimoni A, Hardan I, Avigdor A, Yeshurun M, Raanani P, Ben-Bassat I et al. Rituximab reduces relapse risk after allogeneic and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 2003; 122(3): 457-464.

445. Shimoni A, Zwas ST, Oksman Y, Hardan I, Shem-Tov N, Rand A et al. Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation (SCT) in patients with chemorefractory non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2008; 41(4): 355-361.

446. Shin HC, Lee YJ, Moon JH, Lee SJ, Kang BW, Chae YS et al. Feasibility of non-TBI conditioning with busulfan and fludarabine for allogeneic stem cell transplantation in lymphoid malignancy. Korean J Intern Med 2012; 27(1): 72-83.

447. Shiratori S, Yasumoto A, Tanaka J, Shigematsu A, Yamamoto S, Nishio M et al. A retrospective analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma (ATL): clinical impact of graft-versus-leukemia/lymphoma effect. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(7): 817-823.

448. Short NJ, Kantarjian HM, Ko H, Khoury JD, Ravandi F, Thomas DA et al. Outcomes of adults with relapsed or refractory Burkitt and high-grade B-cell leukemia/lymphoma. Am J Hematol 2017; 92(6): E114-E117.

449. Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I et al. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16(1): 78-85.

450. Slack JL, Dueck AC, Fauble VD, Sproat LO, Reeder CB, Noel P et al. Reduced toxicity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in adults using fludarabine, carmustine, melphalan, and antithymocyte globulin: outcomes depend on disease risk index but not age, comorbidity score, donor type, or human leukocyte antigen mismatch. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(8): 1167-1174.

451. Slavin S, Nagler A. Cytokine-mediated immunotherapy following autologous bone marrow transplantation in lymphoma and evidence of interleukin-2-induced immunomodulation in allogeneic transplants. Cancer J Sci Am 1997; 3(Suppl 1): S59-S67.

452. Snyder DS, Findley DO, Forman SJ, Nademanee AP, O'Donnell MR, Schmidt GM et al. Fractionated total body irradiation and high dose cyclophosphamide: a preparative regimen for bone marrow transplantation for patients with hematologic malignancies in first complete remission. Blut 1988; 57(1): 7-13.

453. Sohn SK, Kim JG, Kim DH, Lee NY, Suh JS, Lee KB. Impact of transplanted CD34+ cell dose in allogeneic unmanipulated peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2003; 31(11): 967-972.

454. Soiffer RJ, Freedman AS, Neuberg D, Fisher DC, Alyea EP, Gribben J et al. CD6+ T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 1998; 21(12): 1177-1181.

455. Soiffer RJ, Murray C, Gonin R, Ritz J. Effect of low-dose interleukin-2 on disease relapse after T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1994; 84(3): 964-971.

456. Solomon SR, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland K, Morris LE et al. Calcineurin inhibitor: free graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide and brief-course sirolimus following reduced-intensity peripheral blood stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(11): 1828-1834.

457. Song HH, Chen BA, Ding JH, Sun XM, Gao C, Sun YY et al. Effect of hematopoietic stem cell transplantation in malignant hematologic disease of lymphatic system [Chinesisch]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2006; 14(5): 945-948.

458. Song KW, Barnett MJ, Gascoyne RD, Horsman DE, Forrest DL, Hogge DE et al. Haematopoietic stem cell transplantation as primary therapy of sporadic adult Burkitt lymphoma. Br J Haematol 2006; 133(6): 634-637.

459. Soussain C, Souleau B, Gabarre J, Zouabi H, Sutton L, Boccaccio C et al. Intensive chemotherapy with hematopoietic cell transplantation after ESHAP therapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: results of a single-centre study of 65 patients. Leuk Lymphoma 1999; 33(5-6): 543-550.

460. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Maertens J, Bormans G et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Blood 2003; 102(1): 53-59.

461. Spitzer TR, Peters C, Ortlieb M, Tefft MC, Torrisi J, Cahill R et al. Etoposide in combination with cyclophosphamide and total body irradiation or busulfan as conditioning for marrow transplantation in adults and children. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29(1): 39-44.

462. Stein RS, Greer JP, Goodman S, Brandt SJ, Morgan D, Macon WR et al. Intensified preparative regimens and allogeneic transplantation in refractory or relapsed intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2001; 41(3-4): 343-352.

463. Stein RS, Greer JP, Goodman S, Kallianpur A, Ahmed MS, Wolff SN. High-dose therapy with autologous or allogeneic transplantation as salvage therapy for small cleaved cell lymphoma of follicular center cell origin. Bone Marrow Transplant 1999; 23(3): 227-233.

464. Stern M, Passweg J, Tiercy JM, Genitsch A, Meyer-Monard S, Heim D et al. Human leukocyte antigen DR15 is associated with reduced relapse rate and improved survival after human leukocyte antigen-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12(11): 1169-1175.

465. Stewart DA, Duan Q, Carlson L, Russell JA, Bahlis NJ, Duggan P et al. A prospective phase II study of RICE re-induction, then high-dose fludarabine and busulfan, followed by autologous or allogeneic blood stem cell transplantation for indolent b-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011; 11(6): 475-482.

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

467. Sugio T, Kato K, Aoki T, Ohta T, Saito N, Yoshida S et al. Mogamulizumab treatment prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation induces severe acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(9): 1608-1614.

468. Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, Kakihana K, Ota S, Matsuo K et al. HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide after busulfan-containing reduced-intensity conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(9): 1646-1652.

469. Sun T, Hu L, Jiang M, Ning H, Zhang B, Ren J et al. Therapeutic effect of CY-fTBI and BMM conditioning regimen in the process of allo-HSCT treating III,IV non-Hodgkin lymphoma: 15 years analysis of single-center [Chinesisch]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2015; 36(10): 830-834.

470. Sun WJ, Zhao HX, Huang YJ, Li J, Hou HH, Dai NN et al. Clinical analysis of lymphoblastic lymphoma/leukemia treated with Hyper-CVAD/MA regimen chemotherapy combined with haploidentical hematopoietic stem cell infusion [Chinesisch]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2014; 22(4): 995-998.

471. Suttorp M, Schmitz N, Dreger P, Schaub J, Loffler H. Monitoring of chimerism after allogeneic bone marrow transplantation with unmanipulated marrow by use of DNA polymorphisms. Leukemia 1993; 7(5): 679-687.

472. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K et al. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Ann Oncol 2009; 20(4): 715-721.

473. Sweetenham JW, Santini G, Qian W, Guelfi M, Schmitz N, Simnett S et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. J Clin Oncol 2001; 19(11): 2927-2936.

474. Tada K, Kim SW, Asakura Y, Hiramoto N, Yakushijin K, Kurosawa S et al. Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma associated with follicular lymphoma, or de novo diffuse large B-cell lymphoma. Am J Hematol 2012; 87(8): 770-775.

475. Takahata M, Hashino S, Okada K, Onozawa M, Kahata K, Sugita J et al. Reduced intensity conditioning regimen with fludarabine, busulfan, and low-dose TBI (Flu-BU2-TBI): clinical efficacy in high-risk patients. Am J Hematol 2010; 85(4): 243-248.

476. Tamura K, Kawano F, Etoh T, Utsunomiya A, Imamura Y, Okamura S et al. Retrospective analysis of cord blood transplantation on 62 adult patients with advanced hematological malignancies. Fukuoka Igaku Zasshi 2006; 97(6): 175-182.

477. Tanaka J, Imamura M, Zhu X, Kobayashi S, Imai K, Hashino S et al. Potential benefit of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation. Blood 1994; 84(10): 3595-3596.

478. Taniguchi H, Imaizumi Y, Makiyama J, Itonaga H, Ando K, Sawayama Y et al. Outcome of patients with relapsed/refractory adult T-cell leukemia-lymphoma after salvage therapy [Japanisch]. Rinsho Ketsueki 2013; 54(12): 2159-2166.

479. Tanosaki R. Adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) [Japanisch]. Nippon Rinsho 2003; 61(9): 1592-1595.

480. Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Saburi Y, Masuda M, Tomonaga M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T cell leukemia/lymphoma: impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(6): 702-708.

481. Tessoulin B, Ceballos P, Chevallier P, Blaise D, Tournilhac O, Gauthier J et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with mantle cell lymphoma who failed autologous stem cell transplantation: a national survey of the SFGM-TC. Bone Marrow Transplant 2016; 51(9): 1184-1190.

482. Thompson JS, Pomeroy C, Kryscio RJ, Brown SA, Reece D, Kramer R et al. Use of a T cell-specific monoclonal antibody, T10B9, in a novel allogeneic stem cell transplantation protocol for hematologic malignancy high-risk patients. Biol Blood Marrow Transplant 2004; 10(12): 858-866.

483. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. J Clin Oncol 2010; 28(23): 3695-3700.

484. Tobinai K, Takeyama K, Arima F, Aikawa K, Kobayashi T, Hanada S et al. Phase II study of chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9004. Cancer Sci 2007; 98(9): 1350-1357.

485. 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.

486. Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, Kahl BS, Goodman SA, Horowitz MM et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17(7): 1051-1057.

487. Tong CR, Wang H, Lin YH, Yang JF, Zhao J, Zhang X et al. The clinical and laboratory features of 9 cases with γδT cell lymphoma or leukemia [Chinesisch]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2011; 32(7): 445-449.

488. Touzeau C, Gagne K, Sebille V, Herry P, Chevallier P, Follea G et al. Investigation of the impact of HLA-DPB1 matching status in 10/10 HLA matched unrelated hematopoietic stem cell transplantation: results of a French single center study. Hum Immunol 2012; 73(7): 711-714.

489. Toze CL, Barnett MJ, Connors JM, Gascoyne RD, Voss NJ, Nantel SH et al. Long-term disease-free survival of patients with advanced follicular lymphoma after allogeneic bone marrow transplantation. Br J Haematol 2004; 127(3): 311-321.

490. Troussard X, Leblond V, Kuentz M, Milpied N, Jouet JP, Cordonnier C et al. Allogeneic bone marrow transplantation in adults with Burkitt's lymphoma or acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. J Clin Oncol 1990; 8(5): 809-812.

491. Truelove E, Fox C, Robinson S, Pearce R, Perry J, Kirkland K et al. Carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM)-campath allogeneic stem cell transplantation for aggressive non-hodgkin lymphoma: an analysis of outcomes from the British Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(3): 483-488.

492. Uddin S, Russell P, Farrell M, Davy B, Taylor J, Agrawal SG. Use of biosimilar filgrastim compared with lenograstim in autologous haematopoietic stem-cell transplant and in sibling allogeneic transplant. Ther Adv Hematol 2015; 6(2): 53-60.

493. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplantation 2006; 82(5): 638-644.

494. Ulaner GA, Goldman DA, Sauter CS, Migliacci J, Lilienstein J, Gonen M et al. Prognostic value of FDG PET/CT before allogeneic and autologous stem cell transplantation for aggressive lymphoma. Radiology 2015; 277(2): 518-526.

495. Ulaner GA, Lilienstein J, Gonen M, Maragulia J, Moskowitz CH, Zelenetz AD. False-positive [^{18}F]fluorodeoxyglucose-avid lymph nodes on positron emission tomography-computed tomography after allogeneic but not autologous stem-cell transplantation in patients with lymphoma. J Clin Oncol 2014; 32(1): 51-56.

496. Urbano-Ispizua A, Solano C, Brunet S, De la Rubia J, Odriozola J, Zuazu J et al. Allogeneic transplant of CD34+ peripheral blood cells from HLA-identical donors: Spanish experience of 40 cases [Spanisch]. Sangre (Barc) 1997; 42(Suppl 1): 44-45.

497. 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.

498. Uto H, Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takatsuka Y et al. Newly identified poor prognostic factors for adult T-cell leukemia-lymphoma treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Leuk Lymphoma 2017; 58(1): 37-44.

499. Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Hanada S, Uozumi K, Yashiki S et al. Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001; 27(1): 15-20.

500. Vaishampayan U, Karanes C, Du W, Varterasian M, Al-Katib A. Outcome of relapsed non-Hodgkin's lymphoma patients after allogeneic and autologous transplantation. Cancer Invest 2002; 20(3): 303-310.

501. 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.

502. 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]. Transfuze a Hematologie Dnes 2007; 13(2): 67-72.

503. Van Besien K, Carreras J, Bierman PJ, Logan BR, Molina A, King R et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for non-hodgkin lymphoma: long-term outcomes. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(5): 554-563.

504. Van Besien K, Loberiza FR Jr, Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. Blood 2003; 102(10): 3521-3529.

505. Van Besien K, Stock W, Rich E, Odenike O, Godley LA, O'Donnell PH et al. Phase I-II study of clofarabine-melphalan-alemtuzumab conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18(6): 913-921.

506. Van Besien K, Thall P, Korbling M, Pugh WC, Khouri I, Mehra R et al. Allogeneic transplantation for recurrent or refractory non-Hodgkin's lymphoma with poor prognostic features after conditioning with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide: experience in 44 consecutive patients. Biol Blood Marrow Transplant 1997; 3(3): 150-156.

507. Van Besien KW, Mehra RC, Giralt SA, Kantarjian HM, Pugh WC, Khouri IF et al. Allogeneic bone marrow transplantation for poor-prognosis lymphoma: response, toxicity and survival depend on disease histology. Am J Med 1996; 100(3): 299-307.

508. Van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant 2016; 51(1): 51-57.

509. Van der Velden WJ, Mori T, Stevens WB, De Haan AF, Stelma FF, Blijlevens NM et al. Reduced PTLD-related mortality in patients experiencing EBV infection following allo-SCT after the introduction of a protocol incorporating pre-emptive rituximab. Bone Marrow Transplant 2013; 48(11): 1465-1471.

510. Van Kempen-Harteveld ML, Brand R, Kal HB, Verdonck LF, Hofman P, Schattenberg AV et al. Results of hematopoietic stem cell transplantation after treatment with different high-dose total-body irradiation regimens in five Dutch centers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71(5): 1444-1454.

511. Vandenberghe E, Pearce R, Taghipour G, Fouillard L, Goldstone AH. Role of a second transplant in the management of poor-prognosis lymphomas: a report from the European Blood and Bone Marrow Registry. J Clin Oncol 1997; 15(4): 1595-1600.

512. Verdonck LF. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the Utrecht experience. Leuk Lymphoma 1999; 34(1-2): 129-136.

513. Verdonck LF, De Gast GC, Van Heugten HG, Nieuwenhuis HK, Dekker AW. Cytomegalovirus infection causes delayed platelet recovery after bone marrow transplantation. Blood 1991; 78(3): 844-848.

514. Wallet HL, Sobh M, Morisset S, Robin M, Fegueux N, Furst S et al. Double umbilical cord blood transplantation for hematological malignancies: a long-term analysis from the SFGM-TC registry. Exp Hematol 2013; 41(11): 924-933.

515. Wang HX, Yan HM, Liu J, Duan LN, Wang ZD, Zhu L et al. Haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma with bone marrow involvement. Leuk Lymphoma 2009; 50(9): 1488-1493.

516. Wang JS, Wang Z, Wang YN, Wu L, Fu L, Wei N. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a salvage treatment for relapsed or refractory lymphoma. Indian J Hematol Blood Transfus 2015; 31(4): 426-433.

517. Wang QL, Huang HW, Jin ZM, Tang XW, Qiu HY, Fu CC et al. Comparison of allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant for high-risk peripheral T cell lymphomas [Chinesisch]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2016; 37(11): 952-956.

518. Wang ZH, Wu XX, Cao YB, Liu ZY, Xu LX, Li XH et al. Clinical analysis of high risk and refractory malignant hematologic diseases treated with haploidentical hematopoietic stem cell transplantation combined with umbilical cord mesenchymal stem cells using modified conditioning regimen [Chinesisch]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2013; 21(5): 1224-1227.

519. Warlick ED, Tomblyn M, Cao Q, Defor T, Blazar BR, Macmillan M et al. Reduced-intensity conditioning followed by related allografts in hematologic malignancies: long-term outcomes most successful in indolent and aggressive non-Hodgkin lymphomas. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17(7): 1025-1032.

520. Wei HP, Zhao XL, Huang WR, Bo J, Li HH, Zhao Y et al. Therapeutic efficacy analysis of allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for 14 adult patients with T lymphoblastic lymphoma [Chinesisch]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2016; 24(2): 433-437.

521. Wendland MM, Smith DC, Boucher KM, Asch JD, Pulsipher MA, Thomson JW et al. The impact of involved field radiation therapy in the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma with high-dose chemotherapy followed by hematopoietic progenitor cell transplant. Am J Clin Oncol 2007; 30(2): 156-162.

522. Wettergren L, Sprangers M, Björkholm M, Langius-Eklöf A. Quality of life before and one year following stem cell transplantation using an individualized and a standardized instrument. Psychooncology 2008; 17(4): 338-346.

523. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol 2011; 29(16): 2230-2239.

524. Woessmann W, Peters C, Lenhard M, Burkhardt B, Sykora KW, Dilloo D et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents: a Berlin-Frankfurt-Münster group report. Br J Haematol 2006; 133(2): 176-182.

525. Wojnar J, Giebel S, Holowiecka-Goral A, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Wozniczka K et al. The incidence and risk factors for chronic graft-versus-host-disease. Ann Transplant 2006; 11(2): 14-20.

526. Wojnar J, Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Kruzel T, Wylezol I et al. Acute graft-versus-host disease: the incidence and risk factors. Ann Transplant 2006; 11(1): 16-23.

527. Wondergem MJ, Dijkstra FS, Visser OJ, Zweegman S, Ossenkoppele GJ, Witte BI et al. Allogeneic transplantation after reduced-intensity conditioning with fludarabine-CY for both indolent and aggressive lymphoid malignancies. Bone Marrow Transplant 2014; 49(4): 513-518.

528. Xiao X, Huang H, Chen J, Jiang Y, Zhang L, Xu Y et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimen could serve as an optional salvage therapy for younger patients with refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma 2017; 58(12): 2957-2961.

529. Xu T, Chen J, Jin ZM, Miao M, Fu CC, Qiu HY et al. Outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma [Chinesisch]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2016; 37(8): 656-660.

530. Yakoub-Agha I, Fawaz A, Folliot O, Guillerm G, Quesnel B, Fenaux P et al. Allogeneic bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma: a single center study. Bone Marrow Transplant 2002; 30(4): 229-234.

531. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. J Clin Oncol 2011; 29(33): 4410-4416.

532. Yang P, Jing HM, Zhao W, Hu K, Wan W, Tian L et al. Analysis of clinical feature and treatment outcome of patients with renal diffuse large B cell lymphoma [Chinesisch]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2016; 24(6): 1737-1742.

533. 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.

534. Yano S, Mori T, Kanda Y, Kato J, Nakaseko C, Fujisawa S et al. Favorable survival after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens for relapsed/refractory follicular lymphoma. Bone Marrow Transplant 2015; 50(10): 1299-1305.

535. Yeh YM, Chang KC, Chen YP, Kao LY, Tsai HP, Ho CL et al. Large B cell lymphoma presenting initially in bone marrow, liver and spleen: an aggressive entity associated frequently with haemophagocytic syndrome. Histopathology 2010; 57(6): 785-795.

536. Yerushalmi R, Shem-Tov N, Danylesko I, Avigdor A, Nagler A, Shimoni A. Fludarabine and treosulfan compared with other reduced-intensity conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation in patients with lymphoid malignancies. Bone Marrow Transplant 2015; 50(12): 1526-1535.

537. Yin Y, Qiu ZX, Li Y, Xu WL, Sun YH, Liu W et al. Salvage trerapy for patients with relapsed and refractory lymphoma by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [Chinesisch]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2017; 25(2): 418-425.

538. Yonekura K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for cutaneous lymphomas and adult T-cell leukemia-lymphoma [Japanisch]. Biotherapy 2009; 23(6): 441-447.

539. Yonekura K, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Takeuchi S, Tashiro Y, Kanzaki T et al. Graft-versus-adult T-cell leukemia/lymphoma effect following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2008; 41(12): 1029-1035.

540. Zamora-Ortiz G, Velazquez-Sanchez-de-Cima S, Ponce-de-Leon S, Gutierrez-Aguirre CH, Ruiz-Delgado GJ, Gomez-Almaguer D et al. Secondary malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning and outpatient conduction. Hematology 2014; 19(8): 435-440.

541. Zell M, Assal A, Derman O, Kornblum N, Battini R, Wang Y et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in the Caribbean cohort is a distinct clinical entity with dismal response to conventional chemotherapy. Oncotarget 2016; 7(32): 51981-51990.

542. Zhao X, Gao F, Zhang X, Wang Y, Xu L, Liu K et al. Improved clinical outcomes of rhG-CSF-mobilized blood and marrow haploidentical transplantation compared to propensity score-matched rhG-CSF-primed peripheral blood stem cell haploidentical transplantation: a multicenter study. Sci China Life Sci 2016; 59(11): 1139-1148.

543. Zhou Y, Barnett MJ, Rivers JK. Clinical significance of skin biopsies in the diagnosis and management of graft-vs-host disease in early postallogeneic bone marrow transplantation. Arch Dermatol 2000; 136(6): 717-721.

544. Zhou Y, Zhang SS, Zhao Y, Ma C, Lu XL, Liu T et al. Long term curative effects and prognostic analysis of stem cell transplantation for treating patients with peripheral T cell lymphoma [Chinesisch]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2015; 23(3): 669-673.

545. Zimmerman Z, Scott BL, Gopal AK, Sandmaier BM, Maloney DG, Deeg HJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome and concurrent lymphoid malignancy. Bone Marrow Transplant 2012; 47(6): 804-809.

546. Zubair AC, Zahrieh D, Daley H, Schott D, Gribben JG, Alyea EP et al. Engraftment of autologous and allogeneic marrow HPCs after myeloablative therapy. Transfusion (Paris) 2004; 44(2): 253-261.

Nicht E2

1. A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory CD30-positive non-Hodgkin lymphomas: interim results in patients with DLBCL and other B-cell lymphomas. Clin Adv Hematol Oncol 2014; 12(2 Suppl 6): 3-4.

2. Ali N, Adil SN, Shaikh MU. Autologous hematopoietic stem cell transplantation: 10 years of data from a developing country. Stem Cells Transl Med 2015; 4(8): 873-877.

3. Au WY, Ma SY, Chim CS, Choy C, Loong F, Lie AKW et al. Clinicopathologic features and treatment outcome of mature T-cell and natural killer-cell lymphomas diagnosed according to the World Health Organization classification scheme: a single center experience of 10 years. Ann Oncol 2005; 16(2): 206-214.

4. Briski R, Feldman AL, Bailey NG, Lim MS, Ristow K, Habermann TM et al. Survival in patients with limited-stage peripheral T-cell lymphomas. Leuk Lymphoma 2015; 56(6): 1665-1670.

5. Broussais-Guillaumot F, Coso D, Belmecheri N, Ivanov V, Schiano de Collela JM, Aurran-Schleinitz T et al. Peripheral T-cell lymphomas: analysis of histology, staging and response to treatment of 208 cases at a single institution. Leuk Lymphoma 2013; 54(11): 2392-2398.

6. 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.

7. Chihara D, Fanale MA, Miranda RN, Noorani M, Westin JR, Nastoupil LJ et al. The survival outcome of patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Br J Haematol 2017; 176(5): 750-758.

8. Colosia A, Njue A, Trask PC, Olivares R, Khan S, Abbe A et al. Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a systematic literature review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014; 14(5): 343-355.e6.

9. Conduit C, Harrup R, Ragg S, Johnston A. An audit of patients with mature T-cell non-Hodgkin lymphoma by transplant status in Tasmania. Intern Med J 2017; 47(4): 464-466.

10. Ellin F, Jerkeman M, Hagberg H, Relander T. Treatment outcome in T-cell lymphoblastic lymphoma in adults: a population-based study from the Swedish Lymphoma Registry. Acta Oncol 2014; 53(7): 927-934.

11. Falchook GS, Vega F, Dang NH, Samaniego F, Rodriguez MA, Champlin RE et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. Ann Oncol 2009; 20(6): 1080-1085.

12. Gang AO, Arpi M, Gang UJ, Vangsted AJ. Early infections in patients undergoing high-dose treatment with stem cell support: a comparison of patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma. Hematology 2010; 15(4): 222-229.

13. Gao J, Gauerke SJ, Martinez-Escala ME, Guitart J, Nelson BP, Chadburn A et al. Bone marrow involvement by subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a report of three cases. Mod Pathol 2014; 27(6): 800-807.

14. Gritti G, Boschini C, Rossi A, Delaini F, Grassi A, Algarotti A et al. Primary treatment response rather than front line stem cell transplantation is crucial for long term outcome of peripheral T-cell lymphomas. PLoS One 2015; 10(3): e0121822.

15. 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.

16. He XH, Li B, Zou SM, Dong M, Zhou SY, Yang JL et al. Efficacy of peripheral blood stem cell transplantation versus conventional chemotherapy on anaplastic large-cell lymphoma: a retrospective study of 64 patients from a single center. Chin J Cancer 2012; 31(11): 532-540.

17. Hsiao LT, Chiou TJ, Gau JP, Yang CF, Yu YB, Liu CY et al. Risk of reverse seroconversion of hepatitis B virus surface antigen in rituximab-treated non-Hodgkin lymphoma patients: a large cohort retrospective study. Medicine (Baltimore) 2015; 94(32): e1321.

18. 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): i-iv, 1-188.

19. Kao HW, Lin TL, Shih LY, Dunn P, Kuo MC, Hung YS et al. Clinical features, outcome and prognostic factors of 87 patients with angioimmunoblastic T cell lymphoma in Taiwan. Int J Hematol 2016; 104(2): 256-265.

20. Kim SK, Song MK, Chung JS, Shin HJ. Phase II study of ifosfamide, etoposide, and oxaliplatin (IFETOx) chemotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. Int J Hematol 2013; 98(5): 543-548.

21. Kitajima H, Nasu K, Tsudo M, Fujimoto M, Hayashi K, Ohno H et al. High-dose therapy and peripheral blood stem cell transplantation for patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma remaining in initial remission: results of a feasibility study [Japanisch]. Rinsho Ketsueki 2001; 42(3): 191-198.

22. Koenigsmann M, Casper J, Kahl C, Basara N, Sayer HG, Behre G et al. Risk-adapted, treosulfan-based therapy with auto- and allo-SCT for relapsed/refractory aggressive NHL: a prospective phase-II trial. Bone Marrow Transplant 2014; 49(3): 410-415.

23. Lee J, Cho SG, Chung SM, Ryu MR, Kim SH, Jang HS et al. Retrospective analysis of treatment outcomes for extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKL), nasal type, stage I-IIE: single institute experience of combined modality treatment for early localized nasal extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKL). Ann Hematol 2013; 92(3): 333-343.

24. Li N, Li CX, Wu DP. Clinical study on hematopoietic stem cell transplantation for high-risk NK cell lymphoma [Chinesisch]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2012; 33(2): 147-149.

25. Lieberman R. Progress in the treatment of peripheral T-cell lymphomas: an orphan no more. Am J Ther 2013; 20(5): 460-462.

26. Lin HN, Liu CY, Pai JT, Chang FP, Yang CF, Yu YB et al. How to predict the outcome in mature T and NK cell lymphoma by currently used prognostic models? Blood Cancer J 2012; 2(10): e93.

27. Naessen S, Bergström I, Ljungman P, Landgren BM. Long-term follow-up of bone density, general and reproductive health in female survivors after treatment for haematological malignancies. Eur J Haematol 2014; 93(2): 137-142.

28. Prochazka V, Faber E, Raida L, Papajik T, Vondrakova J, Rusinakova Z et al. Long-term outcome of patients with peripheral T-cell lymphoma treated with first-line intensive chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2011; 155(1): 63-69.

29. Qin Y, Shi YK, He XH, Han XH, Zhou SY, Liu P et al. Comparison of the efficiency of CHOP-based regimen with or without high dose consolidation treatment combined with hematopoietic stem cell transplantation in 63 lymphoblastic lymphoma patients [Chinesisch]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2009; 31(6): 469-473.

30. Rodriguez J, Romaguera JE, Manning J, Ordonez N, Ha C, Ravandi F et al. Nasal-type T/NK lymphomas: a clinicopathologic study of 13 cases. Leuk Lymphoma 2000; 39(1-2): 139-144.

31. Schulz H, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Greb A, Bohlius J et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support for first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis based on individual patient data. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1): CD007580.

32. Song KW, Barnett MJ, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Forrest DL, Hogge DE et al. Primary therapy for adults with T-cell lymphoblastic lymphoma with hematopoietic stem-cell transplantation results in favorable outcomes. Ann Oncol 2007; 18(3): 535-540.

33. Sun H, Savage KJ, Karsan A, Slack GW, Gascoyne RD, Toze CL et al. Outcome of patients with non-Hodgkin lymphomas with concurrent MYC and BCL2 rearrangements treated with CODOX-M/IVAC with rituximab followed by hematopoietic stem cell transplantation. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015; 15(6): 341-348.

34. Todeschini G, Tecchio C, Pasini F, Benedetti F, Cantini M, Crippa C et al. Hyperfractionated cyclophosphamide with high-doses of arabinosylcytosine and methotrexate (HyperCHiDAM Verona 897). Cancer 2005; 104(3): 555-560.

35. Tse E, Gill H, Loong F, Kim SJ, Ng SB, Tang T et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a multicenter analysis from the Asia Lymphoma Study Group. Am J Hematol 2012; 87(7): 663-668.

36. Wang J, Zhou X, Liu Y, Peng C. Clinical analysis of 42 diffuse large B cell lymphoma patients with intermediate-high and high risk [Chinesisch]. Chinese Journal of Clinical Oncology 2010; 37(13): 757-759.

37. Wu Q, Ma CY, Zhou JY. Prognostic analysis of primary nasal NKTCL cell lymphoma treated by chemoradiotherapy [Chinesisch]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment 2015; 22(15): 1215-1220.

38. Wudhikarn K, Brunstein CG, Bachanova V, Burns LJ, Cao Q, Weisdorf DJ. Relapse of lymphoma after allogeneic hematopoietic cell transplantation: management strategies and outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17(10): 1497-1504.

39. Yoshida T. Advanced non-Hodgkin's lymphoma treated by autologous and allogeneic bone marrow transplantation [Japanisch]. Rinsho Ketsueki 1983; 24(4): 347-354.

40. Yuan XL, Li QC, Zou DH, Zhao YZ, Wang YF, Wang Y et al. Retrospective analysis of 54 patients with high risk aggressive T-cell non-Hodgkin lymphomas [Chinesisch]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2007; 28(7): 454-457.

Nicht E5

1. Aldoss I, Nademanee A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-Hodgkin's lymphomas. Cancer Treat Res 2015; 165: 329-344.

2. Armitage JO. Management of patients with peripheral T-cell lymphoma. Haematol Rep 2006; 2(13): 15-18.

3. Atilla E, Atilla PA, Demirer T. Current treatment strategies in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: where are we now? Int J Hematol 2017; 105(3): 257-264.

4. Ayala E, Tomblyn M. Hematopoietic cell transplantation for lymphomas. Cancer Control 2011; 18(4): 246-257.

5. Berg KD, Brinster NK, Huhn KM, Goggins MG, Jones RJ, Makary A et al. Transmission of a T-cell lymphoma by allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med 2001; 345(20): 1458-1463.

6. Bhatt VR, Armitage JO. Autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in follicular lymphoma. Expert Opin Biol Ther 2016; 16(1): 57-66.

7. Blume KG. Autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma? Ann Hematol 2002; 81(Suppl 2): S9-S11.

8. Boschert S. Nonablative allogeneic transplants tame some lymphomas. Oncology Report 2008; (Winter 2008): 30.

9. Corradini P, Vitolo U, Rambaldi A, Miceli R, Patriarca F, Gallamini A et al. Intensified chemo-immunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma. Leukemia 2014; 28(9): 1885-1891.

10. Corringham RE, Ho AD. Rapid and sustained allogeneic transplantation using immunoselected CD34+-selected peripheral blood progenitor cells mobilized by recombinant granulocyte- and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. Blood 1995; 86(5): 2052-2054.

11. Grigg A, Bardy P, Byron K, Seymour JF, Szer J. Fludarabine-based non-myeloablative chemotherapy followed by infusion of HLA-identical stem cells for relapsed leukaemia and lymphoma. Bone Marrow Transplant 1999; 23(2): 107-110.

12. Gupta NK, Barker JN, Young JW, Noy A. Fourth complete remission with immunosuppression withdrawal and irinotecan after both autologous and allogeneic transplants for diffuse large B cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2009; 50(12): 2075-2077.

13. Jäger U. Innovative strategies in lymphoma therapy. Wien Klin Wochenschr 2003; 115(13-14): 462-470.

14. Janikova A, Mareckova A, Baumeisterova A, Krejci M, Supikova J, Salek D et al. Transmission of t(11;14)-positive cells by allogeneic stem cell transplant: 10-year journey to mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2014; 55(8): 1935-1938.

15. Kharfan-Dabaja MA, El-Jurdi N, Ayala E, Kanate AS, Savani BN, Hamadani M. Is myeloablative dose intensity necessary in allogeneic hematopoietic cell transplantation for lymphomas? Bone Marrow Transplant 2017; 52(11): 1487-1494.

16. Kharfan-Dabaja MA, Reljic T, El-Asmar J, Nishihori T, Ayala E, Hamadani M et al. Reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma: a systematic review. Future Oncol 2016; 12(22): 2631-2642.

17. Kwong YL. High-dose chemotherapy and hematopoietic SCT in the management of natural killer-cell malignancies. Bone Marrow Transplant 2009; 44(11): 709-714.

18. Liso A, Tiacci E, Binazzi R, Pulford K, Benedetti R, Carotti A et al. Haploidentical peripheral-blood stem-cell transplantation for ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. Lancet Oncol 2004; 5(2): 127-128.

19. Loirat M, Chevallier P, Leux C, Moreau A, Bossard C, Guillaume T et al. Upfront allogeneic stem-cell transplantation for patients with nonlocalized untreated peripheral T-cell lymphoma: an intention-to-treat analysis from a single center. Ann Oncol 2015; 26(2): 386-392.

20. Mansour MR, Dogan A, Morris EC, Khwaja A, Linch DC, Mackinnon S et al. Allogeneic transplantation for hepatosplenic alphabeta T-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2005; 35(9): 931-934.

21. Mehta N, Maragulia JC, Moskowitz A, Hamlin PA, Lunning MA, Moskowitz CH et al. A retrospective analysis of peripheral T-cell lymphoma treated with the intention to transplant in the first remission. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013; 13(6): 664-670.

22. O'Connor OA. Advances in LLM: update in T-cell lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol 2010; 8(9): 604-606.

23. Oliansky DM, Gordon LI, King J, Laport G, Leonard JP, McLaughlin P et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence-based review. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16(4): 443-468.

24. Pizzi M, Covey S, Mathew S, Liu YC, Ruan J, Leonard JP et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma mimicking acute myeloid leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016; 16(3): e47-e50.

25. Sauter A, Bethge W, Vogel U, Horger M. Cervical fascial and muscular involvement in chronic GVHD after allo-SCT and radiation therapy. Bone Marrow Transplant 2009; 44(7): 451-452.

26. Straus DJ. How I treat mantle cell lymphoma. J Oncol Pract 2007; 3(5): 281-282.

27. Sykes M, Preffer F, McAfee S, Saidman SL, Weymouth D, Andrews DM et al. Mixed lymphohaemopoietic chimerism and graft-versus-lymphoma effects after non-myeloablative therapy and HLA-mismatched bone-marrow transplantation. Lancet 1999; 353(9166): 1755-1759.

28. Uni M, Yoshimi A, Nakamura F, Takazawa Y, Fukayama M, Kurokawa M. Successful allogeneic stem cell transplantation for Lennert lymphoma. Ann Hematol 2013; 92(6): 859-860.

29. Vekemans MC, Michaux L, Saussoy P, Van Den Neste E, Theate I, Ferrant A. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma after allogeneic bone marrow transplantation. Ann Hematol 2015; 94(6): 1077-1078.

30. Wei J, Xu J, Cao Y, Zhou J, Zhang Y. Allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: a systemic review and meta-analysis. Acta Haematol 2015; 133(2): 136-144.

31. Xiao Z, Li J, Miao K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/ refractory diffuse large B cell lymphoma. Curr Stem Cell Res Ther 2017; 12(1): 14-18.

Nicht E6

1. Awan FT, Hamadani M, Lin TS, Porcu P, Blum KA, Benson DM Jr et al. Comparison of allogeneic vs. autologous transplantation for follicular lymphoma after transformation into diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26(15 Suppl): 7046.

2. BlueCross BlueShield Association. Nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation for malignancy. Chicago: BCBS; 2001.

3. 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 [Niederländisch]. Diemen: CVZ; 2000.

4. Corradini P, Dodero A, Farina L, Casini M, Narni F, Patriarca F et al. Relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas: outcome following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. Haematol Rep 2006; 2(13): 102.

5. Corradini P, Dodero A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R et al. Long-term results of reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation in relapsed lymphomas. Haematol Meet Rep 2009; 3(3): 33-34.

6. Glass B, Hasenkamp J, Dreger P, Gramatzki M, Schubert J, Wulf GG et al. Intermediate intensity conditioning followed by allogeneic peripheral blood stem cell transplantion for treatment of high risk relapse of aggressive lymphoma: interim analysis of the DSHNHL R3 study. Blood 2007; 110(11): 894a.

7. Greinix HT. DLI or second transplant. Ann Hematol 2002; 81(Suppl 2): S34-S35.

8. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, Hosing C, Korbling M, Lee MS et al. Erratum: "Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab" (Blood 2008; 111(12): 5530-5536). Blood 2009; 113(7): 1613.

9. Kletter K, Kalhs P. ^{18}F-deoxyglucose PET: useful in the management of patients with stem cell transplantation for lymphoma? Expert Rev Hematol 2010; 3(4): 405-410.

10. Laport G, Bredeson C, Tomblyn MR, Kahl BS, Goodman SA, Ewell M et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with follicular non-Hodgkins lymphoma (FL) beyond first complete response or first partial response. J Clin Oncol 2008; 26(15 Suppl): 7041.

11. Noronha V, Lekakis L, Ke J, Cooper D, Seropian S. Management of recurrent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) following allogeneic stem cell transplant (ALSCT). J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): 6667.

12. Schmitz N, Nickelsen M, Altmann B, Ziepert M, Bouabdallah K, Gisselbrecht C. Allogeneic or autologous transplantation as first-line therapy for younger patients with peripheral T-cell lymphoma: results of the interim analysis of the AATT trial. J Clin Oncol 2015; 33(15 Suppl): 8507.

A6.5 Liste der Schlüsselpublikationen für die Anwendung der „Similar Articles“-Funktion in PubMed

1. Song KW, Mollee P, Keating A, Crump M. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. Br J Haematol 2003; 120(6): 978-985.

2. Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J, Hamlin P, Yahalom J, Horwitz S et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. Br J Haematol 2006; 134(2): 202-207.

3. Biasoli I, Cesaretti M, Bellei M, Maiorana A, Bonacorsi G, Quaresima M et al. Dismal outcome of T-cell lymphoma patients failing first-line treatment: results of a population-based study from the Modena Cancer Registry. Hematol Oncol 2015; 33(3): 147-151.

4. Hunter BD, Herr M, Meacham PJ, Barlaskar F, Evans AG, Burack WR et al. Late relapses after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17(3): 145-151.

5. Büchler T, Hermosilla M, Ferra C, Encuentra M, Gallardo D, Berlanga J et al. Outcome and toxicity of salvage treatment on patients relapsing after autologous hematopoietic stem cell transplantation: experience from a single center. Hematology 2003; 8(3): 145-150.

6. Van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant 2016; 51(1): 51-57.

7. Kuittinen T, Wiklund T, Remes K, Elonen E, Lehtinen T, Kuittinen O et al. Outcome of progressive disease after autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma: a nation-wide survey. Eur J Haematol 2005; 75(3): 199-205.

8. Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer E, Mick R et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. Am J Hematol 2013; 88(10): 890-894.

9. Dietrich S, Tielesch B, Rieger M, Nickelsen M, Pott C, Witzens-Harig M et al. Patterns and outcome of relapse after autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. Cancer 2011; 117(9): 1901-1910.

10. Tsirigotis P, Dray L, Resnick IB, Ackerstein A, Gesundheit B, Elad S et al. Post-autologous stem cell transplantation administration of rituximab improves the outcome of patients with aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol 2010; 89(3): 263-272.

11. 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.

12. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood 2014; 124(10): 1570-1577.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

A7.1.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken zur umfassenden Informationsbeschaffung

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to June Week 2 2017
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations June 19, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 19, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print June 19, 2017

#	Searches
1	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/
2	(lymphoma* adj3 (mantle-cell or follicular* or b-cell or t-cell or non-hodgkin* or large cell or lymphoblastic* or burkitt* or aggressive*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp *Stem Cell Transplantation/
5	Transplantation, Homologous/
6	((allogen?ic* or hematopoietic* or haematopoietic*) adj5 (cell transplant* or HCT or SCT)).ab,ti.
7	(allogen?ic* transplant* or allogen?ic bone marrow transplant*).ti,ab.
8	or/4-7
9	3 and 8
10	exp Animals/ not Humans/
11	9 not 10
12	11 not (comment or editorial).pt.

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search lymphoma*[tiab] AND (mantle-cell[tiab] OR follicular*[tiab] OR b-cell[tiab] OR t-cell[tiab] OR non-hodgkin*[tiab] OR large cell[tiab] OR

Search	Query
	lymphoblastic*[tiab] OR burkitt*[tiab] OR aggressive*[tiab])
#2	Search (allogeneic*[tiab] OR allogenic*[tiab] OR hematopoietic*[tiab] OR haematopoietic*[tiab]) AND (cell transplantation*[tiab] OR HCT[tiab] OR SCT[tiab])
#3	Search allogeneic* transplant*[tiab] OR allogeneic bone marrow transplant*[tiab] OR allogenic* transplant*[tiab] OR allogenic bone marrow transplant*[tiab]
#4	Search #1 AND (#2 OR #3)
#5	Search #4 not medline[sb]

3. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2017 June 19

#	Searches
1	exp *Nonhodgkin Lymphoma/
2	exp B Cell Lymphoma/
3	(lymphoma* adj3 (mantle-cell or follicular* or b-cell or t-cell or non-hodgkin* or large cell or lymphoblastic* or burkitt* or aggressive*)).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp *Hematopoietic Stem Cell Transplantation/
6	exp Allogeneic Stem Cell Transplantation/
7	((allogen?ic* or hematopoietic* or haematopoietic*) adj5 (cell transplant* or HCT or SCT)).ab,ti.
8	(allogen?ic* transplant* or allogen?ic bone marrow transplant*).ti,ab.
9	or/5-8
10	4 and 9
11	10 not MEDLINE*.cr.
12	11 not (exp animal/ not exp humans/)
13	12 not (Conference Abstract or Conference Review).pt.
14	13 not Editorial.pt.

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 6 of 12, June 2017
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 5 of 12, May 2017

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees
#2	(lymphoma* near/3 (mantle-cell or follicular* or b-cell or t-cell or non-hodgkin* or large cell or lymphoblastic* or burkitt* or aggressive*)):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] this term only
#6	((allogeneic* or allogenic* or hematopoietic* or haematopoietic*) near/5 (cell transplant* or HCT or SCT)):ab,ti
#7	(allogeneic* transplant* or allogeneic bone marrow transplant or *allogenic* transplant* or allogenic bone marrow transplant*):ti,ab
#8	#4 or #5 or #6 or #7
#9	#3 and #8 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

5. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

- HTA

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Lymphoma, Non-Hodgkin EXPLODE ALL TREES
2	((lymphoma* AND (mantle-cell OR follicular* OR b-cell OR t-cell OR non-hodgkin* OR large cell OR lymphoblastic* OR burkitt* OR aggressive*)))
3	#1 OR #2
4	MeSH DESCRIPTOR Stem Cell Transplantation EXPLODE ALL TREES
5	MeSH DESCRIPTOR Transplantation, Homologous EXPLODE ALL TREES
6	((allogeneic* OR allogenic* OR hematopoietic* OR haematopoietic*) AND (cell transplant* OR HCT OR SCT))
7	(allogeneic* transplant* OR allogeneic bone marrow transplant* OR allogenic* transplant* OR allogenic bone marrow transplant*)
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
9	* IN HTA
10	#3 AND #8 AND #9

A7.1.2 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken zur fokussierten Informationsbeschaffung („schicksalhafter Verlauf“)

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to August Week 2 2017
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations August 24, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update August 24, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print August 24, 2017

#	Searches
1	exp *Lymphoma, Non-Hodgkin/ mo,su,th [Mortality,Surgery,Therapy]
2	((non-Hodgkin* or large b-cell or null cell or mantle cell or t-cell) adj lymphom*).ti,ab.
3	or/1-2
4	(second-line or third-line or "after first-line").ti,ab.
5	((post or after or follow*) adj2 (autoSCT or auto-SCT or ASCT or autologous)).ti,ab.
6	4 or 5
7	Recurrence/
8	((post or after or following)adj1(relapse* or progression)).ti,ab.
9	7 or 8
10	and/3,6,9
11	10 not exp Animals/ not Humans/
12	11 not (comment or editorial).pt.

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(allogeneic OR allogenic OR hematopoietic OR haematopoietic) AND transplantation AND (mantle-cell OR follicular OR b-cell OR t-cell OR non-hodgkin OR large cell OR lymphoblastic OR aggressive OR burkitt) AND lymphoma

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(allogeneic OR allogenic OR hematopoietic OR haematopoietic) AND transplantation AND Lymphoma

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: http://apps.who.int/trialsearch/
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
allogeneic AND transplantation AND Lymphoma OR allogenic AND transplantation AND Lymphoma OR hematopoietic AND transplantation AND Lymphoma OR haematopoietic AND transplantation AND Lymphoma