

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

Version 2.0 – Juni 2018
AWMF-Registernummer: 018/029

Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport	6
1.1.	Autoren des Leitlinienreports.....	6
1.2.	Herausgeber	6
1.3.	Federführende Fachgesellschaft der Leitlinie	6
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	6
1.5.	Kontakt.....	6
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	6
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	7
1.8.	Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung.....	7
1.9.	Abkürzungsverzeichnis.....	7
2.	Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie.....	9
2.1.	Adressaten	9
2.2.	Zielsetzung.....	9
2.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	11
3.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	12
3.1.	Koordination und Redaktion	12
3.2.	Leitliniensteuergruppe.....	12
3.3.	Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren.....	12
3.4.	Patientenbeteiligung	14
3.5.	Methodische Begleitung.....	14
3.6.	Arbeitsgruppen.....	14
4.	Fragestellungen und Gliederung.....	16
4.1.	Schlüsselfragen.....	17
4.1.1.	Diagnostik und Stadieneinteilung	17
4.1.2.	Therapie des frühen Stadiums	17
4.1.3.	Therapie des intermediären Stadiums	18

4.1.4. Therapie des fortgeschrittenen Stadiums.....	18
4.1.5. Therapie von Subgruppen.....	18
4.1.6. Rezidivtherapie.....	18
4.1.7. Verhalten während/nach der Erkrankung.....	19
4.1.8. Nachsorge.....	20
5. Methodisches Vorgehen.....	21
5.1. Leitlinienadaptation.....	21
5.1.1. Recherche.....	21
5.1.2. Auswahl der Leitlinien.....	21
5.1.3. Leitlinienbewertung.....	21
5.1.4. Leitliniensynopsen / Extraktionen.....	21
5.1.5. Adaptierungsprozess.....	22
5.2. Systematische Recherchen.....	22
5.2.1. De novo-Literatur-Recherche.....	22
5.2.1.1. Erstlinientherapie.....	22
5.2.1.2. Strahlentherapie.....	25
5.2.1.3. Rezidivtherapie.....	27
5.2.1.4. Fragestellungen zum Kapitel Verhalten während/nach Therapie.....	30
5.2.1.5. Fragestellungen zur Nachsorge.....	44
5.3. Bewertung der Evidenz.....	46
5.3.1. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE.....	48
5.4. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung.....	49
5.4.1. Empfehlungsgraduierung.....	49
5.4.2. Festlegung des Empfehlungsgrades.....	50
5.4.3. Verzicht auf „kann“-Empfehlungen.....	51
5.4.4. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz.....	52
5.4.4.1. Steuergruppen-Meeting.....	52
5.4.4.2. Kick-off / online-Umfrage zur Konsentierung der Empfehlungen.....	53
5.4.4.3. Konsensuskonferenz.....	54
5.4.4.4. Konsentierung im DELPHI-Verfahren mittels online-Umfrage.....	56
5.4.4.5. Online-Konferenz.....	56
6. Ableitung der Qualitätsindikatoren.....	58
6.1. Bestandsaufnahme.....	58
6.2. Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potentieller QI).....	58
6.3. Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung).....	58

6.4.	Bewertung	60
6.5.	Telefonkonferenz:	61
7.	Reviewverfahren und Verabschiedung	62
7.1.	Externe Begutachtung und Verabschiedung	62
8.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	72
9.	Verbreitung und Implementierung.....	73
10.	Abbildungsverzeichnis	74
11.	Tabellenverzeichnis	74
12.	Anlagen	75
12.1.	Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen	75
12.2.	Ergebnisse aktualisierte Meta-Analysen.....	86
12.2.1.	Sport bei Patienten mit hämatologisch malignen Erkrankungen	86
12.2.2.	GnRHa und LHRH bei Frauen mit Krebs zur Fertilitätsprotektion	90
12.3.	Evidenztabelle und Bewertung der Evidenz mittels der GRADE-Methodik	93
12.3.1.	Diagnostik und Stadieneinteilung.....	93
12.3.1.1.	Bewertung der Evidenz zum Kapitel Diagnostik und Stadieneinteilung	102
12.3.2.	Therapie des frühen Stadiums.....	104
12.3.2.1.	Bewertung der Evidenz zum Kapitel Therapie frühes Stadium	151
12.3.3.	Therapie des intermediären Stadiums	157
12.3.3.1.	Bewertung der Evidenz zum Kapitel Therapie intermediäres Stadium	169
12.3.4.	Therapie des fortgeschrittenen Stadiums	176
12.3.4.1.	Bewertung der Evidenz zum Kapitel Therapie fortgeschrittenes Stadium.....	191
12.3.5.	Therapie von Subgruppen	196
12.3.5.1.	Bewertung der Evidenz zum Kapitel Therapie von Subgruppen	198
12.3.6.	Rezidivtherapie	199
12.3.6.1.	Bewertung der Evidenz zum Kapitel Rezidivtherapie.....	262
12.3.7.	Verhalten während / nach der Erkrankung	280
12.3.7.1.	Bewertung der Evidenz zum Kapitel Verhalten während / nach der Erkrankung	294
12.3.8.	Nachsorge.....	300
12.3.8.1.	Bewertung der Evidenz zum Kapitel Nachsorge	346

12.4.	Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren	360
12.4.1.	Rechercheauftrag	360
12.4.2.	Recherchestrategien	361
12.4.2.1.	Bibliographische Datenbanken	361
12.4.2.2.	Web-Search (26.10.2017)	361
12.4.2.3.	Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme.....	362
12.4.2.4.	Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme.....	362
12.4.3.	Rechercheergebnisse.....	363
12.4.3.1.	Internationale Qualitätsindikatoren	363
12.4.4.	Publikationen	363
13.	Literatur	364

1. Informationen zum Leitlinienreport

1.1. Autoren des Leitlinienreports

- Tina Jakob
- PD Dr. Nicole Skoetz
- Prof. Dr. Andreas Engert
- Josephine Franke
- Andrea Will

1.2. Herausgeber

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

1.3. Federführende Fachgesellschaft der Leitlinie

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



1.4. Finanzierung der Leitlinie

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

1.5. Kontakt

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

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

1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphom bei erwachsenen Patienten, Leitlinienreport 2.0, 2018, AWMF Registernummer 018/029, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Weiterhin gibt es eine Version für Laien (Patientenleitlinie) deren Aktualisierung geplant ist. Alle Dokumente zur Leitlinie werden über die folgenden Seiten zugänglich sein:

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

1.8. Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung

Die Aktualisierung bezieht sich auf die komplette Leitlinie. Es erfolgte eine teilweise Spezifizierung und Schlüsselfragen wurden ergänzt. Insgesamt haben sich keine bedeutsamen Änderungen zu den vorherigen Schlüsselfragen ergeben.

Durch die Aktualisierung ergaben sich 12 neue, 77 aktualisierte und 80 unveränderte Empfehlungen. Im Einzelnen sind diese Empfehlungen in der Langversion der Leitlinie unter Kapitel 2.1. „Wesentliche Neuerungen in der 1. Aktualisierung der Leitlinie (2018)“ aufgelistet.

1.9. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AG	Arbeitsgruppe
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BCR	Break Point Cluster
BDP	Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.
BNHO	Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CHMG	Cochrane Haematological Malignancies Group
CT	Computertomographie
DAGKBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument
DGE-BV	Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Abkürzung	Erläuterung
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKL	Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutschen Krebshilfe
DLH	Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
e.V.	Eingetragener Verein
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Expertenkonsens
GA	Geriatrisches Assessment
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GHSG	Deutsche Hodgkin Studiengruppe
G-I-N	Guidelines International Network
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GVHD	Graft versus host disease
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCO	Kompetenz Centrum Onkologie
KML	Kompetenznetz Maligne Lymphome
KOK	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
LA	Leitlinienadaptation
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MRD	Minimal residual disease
NGC	National Guideline Clearinghouse
NRM	Non-relapse mortality
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OL-Methodik	Onkologische Leitlinien-Methodik
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIOH	Praxis Internistischer Onkologie und Hämatologie
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie
RCT	Randomised Controlled Trial
SR	Systematische Recherche
vs.	versus

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1. Adressaten

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

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

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

Weitere Adressaten der Leitlinie sind:

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

2.2. Zielsetzung

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

Diverse Fragestellungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms werden kontrovers diskutiert und entsprechend unterschiedlich in der Patientenversorgung umgesetzt. So ist derzeit z.B. unklar, ob und wann eine kombinierte Positronen-Emissions- und Computer-Tomographie (PET/CT)-

Untersuchung erfolgen sollte. Außerdem besteht Diskussionsbedarf darüber, wann, in welchem zeitlichen Abstand und mit welchen Methoden ein Hodgkin Lymphom Patient nach Therapieende Nachsorgeuntersuchungen wahrnehmen sollte.

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

- **Diagnostik und Stadieneinteilung**
 - Stellenwert der Knochenmarkbiopsie; Evidenzaufbereitung mittels RCTs
 - PET/CT beim Staging/Initialdiagnostik; Evidenzaufbereitung mittels RCTs, Testgütekriterien
- **Therapie des frühen Stadiums**
 - Therapie im frühen Stadium; Evidenzaufbereitung mittels RCTs
 - Interim-PET/CT; Evidenzaufbereitung mittels Cochrane Reviews, RCTs
 - Strahlentherapie Feld (involved site); Expertenempfehlungen und Guidelines, da keine RCTs vorhanden
- **Neues Unterkapitel für frühe und intermediäre Stadien**
 - Technik der Strahlentherapie; Evidenzaufbereitung mittels RCTs
 - Protonentherapie mittels RCTs, Beobachtungs- und Planungsstudien
 - IMRT mittels RCTs, Beobachtungs- und Planungsstudien
 - Konventionelle 3D-Technik mittels RCTs, Beobachtungs- und Planungsstudien
- **Therapie des intermediären Stadiums**
 - Therapie im intermediären Stadium mittels RCTs, SR
 - Interim-PET/CT; Evidenzaufbereitung mittels Cochrane Reviews, RCTs
 - Strahlentherapie Feld (involved site); Expertenempfehlungen und Guidelines, da keine RCTs vorhanden
- **Therapie des fortgeschrittenen Stadiums**
 - Therapie im fortgeschrittenen Stadium; Evidenzaufbereitung mittels RCTs
 - Interim-PET/CT; Evidenzaufbereitung mittels Cochrane Reviews, RCTs
 - PET/CT am Therapieende; Evidenzaufbereitung mittels RCTs, Testgütetestudien
- **Therapie von Subgruppen**
 - keine weiteren Aspekte im Vergleich zur Erstversion untersuchen, Aktualisierungssuche der bisherigen Suchstrategien
- **Rezidivtherapie**
 - PET/CT Rezidivdiagnose; Evidenzaufbereitung mittels RCTs, Testgütetestudien

- PET/CT Verlaufsuntersuchungen; Evidenzaufbereitung mittels RCTs, Testgütestudien
- PET/CT vor Transplantation; Evidenzaufbereitung mittels RCTs, Testgütestudien
- PET/CT nach Transplantation, Evidenzaufbereitung mittels RCTs, Testgütestudien
- Therapie des Rezidivs; Evidenzaufbereitung mittels RCTs (z.B. Brentuximab Vedotin)
- **Verhalten während/nach der Erkrankung**
 - Sport; Evidenzaufbereitung mittels Cochrane Reviews, RCTs
 - Antiemese – Verweis auf S3-Leitlinie Supportivtherapie
 - Goserelin beim Tumor; Evidenzaufbereitung mittels RCTs
- **Nachsorge**
 - Sekundärneoplasien beim Hodgkin Lymphom; Cochrane Reviews
 - Langzeittoxizitäten und abgeleitete Früherkennung mittels Kohortenstudien und epidemiologischen Studien

2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind ab 2018 regelmäßige Aktualisierungen im Sinne eines Living-Guideline-Konzeptes, das eine jährliche Prüfung und entsprechende Änderung oder Ergänzung neuer Empfehlungen vorsieht. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

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

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

3.1. Koordination und Redaktion

- PD Dr. Nicole Skoetz, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Prof. Dr. Andreas Engert, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Andrea Will, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Tina Jakob, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Josephine Franke, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin

3.2. Leitliniensteuerguppe

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

- Prof. Dr. Markus Dietlein (Köln, Nuklearmediziner)
- Prof. Dr. Peter Borchmann (Köln, Hämatologe)
- Prof. Dr. Hans–Theodor Eich (Münster, Strahlentherapeut)
- PD Dr. Bastian von Tresckow (Köln, Hämatologe)
- Prof. Dr. Heinz Schmidberger (Mainz, Radioonkologe, Strahlentherapeut)
- PD Dr. Kerstin Rhiem (Köln, Gynäkologin)

3.3. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

Federführende Fachgesellschaft bei der Leitlinienerstellung war die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Herausgeber der Leitlinie ist das Onkologische Leitlinienprogramm. In Tabelle 1 sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt, die schriftlich vom jeweiligen Vorstand bestätigt wurden.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO) (AG der DKG)	Prof. Dr. Hans-Henning Flechtner PD Dr. Jens Ulrich Ruffer
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) (AG der DKG)	Prof. Dr. Jens Huober
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) (AG der DKG)	Prof. Dr. Ralph Naumann
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) (AG der DKG)	Prof. Dr. Heinz Schmidberger

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS) (AG der DKG)	Dr. Birgit Leibbrand Vertreter: Dr. Jörn Rüssel
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP) (gemeinsam mit Deutscher Gesellschaft für Pathologie)	Prof. Dr. Andreas Rosenwald Prof. Dr. Dr. h.c. Martin-Leo Hansmann
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich PD Dr. Ana Barreiros
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Bettina Toth
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Peter Borchmann Prof. Dr. Andreas Engert Prof. Dr. Ralph Naumann
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Christian Görg Prof. Dr. Holger Strunk Vertreterin: Dr. Corinna Trenker
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Ralph Naumann
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Andreas Buck
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) (gemeinsam mit Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.)	Prof. Dr. Andreas Rosenwald Prof. Dr. Dr. h.c. Martin-Leo Hansmann
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Hans-Theodor Eich
Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH)	Dr. Ulrike Holtkamp Vertreter: Jan Lüneberg, Rainer Göbel
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Gerald Antoch PD Dr. Jörg Stattaus
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK) (AG der DKG)	Dr. Patrick Jahn

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angeschrieben:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

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

3.4. Patientenbeteiligung

Wie bereits bei der Leitlinienerstellung war auch bei dieser Aktualisierung durch Frau Dr. Holtkamp eine Vertreterin der Selbsthilfeorganisation Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH) aktiv und stimmberechtigt integriert, um die Perspektive der Patienten adäquat zu berücksichtigen. Sie war in den Arbeitsgruppen vertreten und in den Prozess der Erstellung von Empfehlungen und Hintergrundtexten intensiv eingebunden. Die Mandatsträgerin der DLH ist außerdem in die Gestaltung und finale Abnahme der Patientenleitlinie involviert. Zusätzlich wurde die Patientensicht durch zwei weitere Vertreter der DLH unterstützend eingebracht. Herr Rainer Göbel und Herr Jan Lüneberg waren aktiv, durch Diskussion bei der Konsensuskonferenz und Einbringung patientenrelevanter Aspekte, an der Gestaltung des Updates der S3-Leitlinie beteiligt.

3.5. Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgte durch die methodisch ausgewiesenen Mitarbeiter der Klinik I für Innere Medizin (Arbeitsgruppe Evidence-based Oncology) und durch das Leitlinienprogramm Onkologie (Prof. Dr. Ina Kopp, Dr. med. Markus Follmann MPH MSc) sowie bei der Aktualisierung der Qualitätsindikatoren zusätzlich durch Dr. Simone Wesselmann MBA (Bereich Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft).

3.6. Arbeitsgruppen

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

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter fett markiert)
Arbeitsgruppe 1: Diagnostik und Stadieneinteilung	Prof. Dr. Andreas Buck, Prof. Dr. Ralph Naumann , Dr. Christian Baues, PD Dr. Beate Klimm, Dr. Prof. Gerald Antoch, PD Dr. Jörg Stattaus, Dr. Reinhard Lorenz, PD Dr. Markus Dietlein, Prof. Andreas Rosenwald, Prof. Dr. Carsten Kobe, Dr. Johannes Rosenbrock
Arbeitsgruppe 2: Therapie des frühen Stadiums	Dr. Stephanie Sasse, Prof. Dr. Andreas Engert , Dr. Christian Baues, Prof. Dr. Hans Theodor Eich, Dr. Boris Böll
Arbeitsgruppe 3: Therapie des intermediären Stadiums	Dr. Paul Bröckelmann, Prof. Dr. Andreas Engert , Prof. Dr. Hans Theodor Eich, Prof. Dr. Heinz Schmidberger
Arbeitsgruppe 4: Therapie des fortgeschrittenen Stadiums	Dr. Stefanie Kreissl, Prof. Dr. Peter Borchmann , Dr. Jan Kriz, Prof. Dr. Ralph Naumann, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, PD Dr. Nicole Skoetz

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter fett markiert)
Arbeitsgruppe 5: Therapie von Subgruppen	Dr. Dennis Eichenauer, Dr. Boris Böll , Prof. Dr. Andreas Engert, Prof. Dr. Marcus Hentrich, Prof. Dr. Ralph Naumann, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Dr. Christoph Wyen
Arbeitsgruppe 6: Rezidivtherapie	PD Dr. Bastian von Treschkow, Prof. Dr. Peter Borchmann , Michael Fuchs, Dr. Horst Müller, Dr. Christian Baues, Prof. Dr. Andreas Engert
Arbeitsgruppe 7: Verhalten während / nach der Erkrankung	Dr. Patrick Jahn, Prof. Dr. Peter Borchmann , Carolin Bürkle, Dr. Karolin Behringer, PD Dr. Jens Ulrich Rüffer, Dr. Ulrike Holtkamp, Dr. Stefanie Kreissl
Arbeitsgruppe 8: Nachsorge	Carolin Bürkle, Michael Fuchs , Prof. Dr. Jens Huober, Dr. Karolin Behringer, PD Dr. Jörg Stattaus, Prof. Dr. Gerald Antoch, PD Dr. Jens Ulrich Rüffer, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Prof. Dr. Peter Borchmann, Dr. Teresa Halbsgut
Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren	Dr. Simone Wesselmann MBA, Dr. Hagen Barlag, Prof. Dr. Hans-Theodor Eich, Prof. Dr. Marcus Hentrich, Tina Jakob, Prof. Dr. Carsten Kobe, Dr. Monika Nothacker MPH, PD Dr. Nicole Skoetz, Dr. Markus Follmann MPH MSc

4. Fragestellungen und Gliederung

Der Aktualisierungsbedarf der S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom ergab sich zum einen durch aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse und neue Erkenntnisse zu Versorgungsproblemen, die die Überprüfung bestehender Empfehlungen erforderlich machten. Zum anderen zeigte eine online-Umfrage unter den Anwendern der Leitlinie Themen auf, die die Akzeptanz und Nutzung der Leitlinie optimieren könnten. Diese Themen wurden entsprechend überarbeitet und aktualisiert. Außerdem wurden bei der Leitlinienaktualisierung alle „kann“-Empfehlungen auf ihre Notwendigkeit überprüft und wenn möglich durch geeignetere Empfehlungen ersetzt. Dabei zeigte sich, dass zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht alle kann-Empfehlungen durch schwache oder starke Empfehlungen oder Statements ersetzt werden konnten. Die im Sommer 2014 durchgeführte online-Umfrage, an der 218 Personen, überwiegend Fachärzte, teilnahmen, zeigte, dass die Themen Strahlentherapie, ältere und komorbide Patienten und PET/CT detaillierter dargestellt werden sollten. Außerdem wurde deutlich, dass die Umsetzung der Leitlinie dadurch erschwert wird, dass empfohlene Maßnahmen wie PET/CT oder fertilitätserhaltende Maßnahmen teilweise von den Krankenkassen nicht erstattet werden. Um den Leser direkt darauf hinzuweisen, wurde in der jetzigen Leitlinienversion bei jeder PET/CT-Empfehlung, die eine Maßnahme empfiehlt, die nicht notwendigerweise von den Krankenkassen refinanziert wird folgender Satz in den Empfehlungskästen ergänzt: „*CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)“. Sobald die Kostenübernahme gesichert ist, wird ein Amendment der Leitlinie ohne diesen Warnhinweis veröffentlicht.

Am 9.9.2015 fand das erste Steuergruppen-Meeting in Köln statt. In dieser Sitzung wurden der Projektablauf präzisiert, die Ergebnisse der Umfrage vom Sommer 2014 vorgestellt und die Schlüsselfragen für die Konsensus-Umfrage formuliert, welche auf den ursprünglichen Schlüsselfragen, den Umfrageergebnissen und der Expertise der Steuergruppe basieren. Die dort definierten Schlüsselfragen gingen dann in eine online-Umfrage an die Mandatsträger ein.

In dieser Umfrage wurden vom 17.12.2015 bis zum 17.01.2016 die Schlüsselfragen konsentiert.

Hierbei wurden die Schlüsselfragen je Themenkomplex definiert und die zunächst jeweils angestrebte Aufarbeitung der Evidenzgrundlage (De novo, Leitlinienadaptation oder primär Expertenkonsens) durch die Mandatsträger konsentiert. De novo Recherche bedeutet in diesem Zusammenhang, dass nach systematischen Reviews und randomisiert kontrollierten Studien gesucht wurde. Zusätzlich zu den vier stimmberechtigten Steuergruppenmitgliedern, die die neuen Schlüsselfragen vorformulierten und konsentierten, haben elf Mandatsträger der obigen Fachgesellschaften an der online-Umfrage teilgenommen:

- PD Dr. Ana Barreiros, DGE–BV DGO
- Prof. Dr. Bettina Toth, DGGG
- Dr. Birgit Leibbrand, ASORS
- Prof. Dr. Gerald Antoch, DRG
- Prof. Dr. Hans–Theodor Eich, DEGRO
- Prof. Dr. Heinz Schmidberger, ARO
- Dr. Ulrike Holtkamp, DLH

- Prof. Dr. Peter Borchmann, DGHO
- Prof. Dr. Ralph Naumann, AIO
- Prof. Dr. Andreas Rosenwald, DGP
- PD Dr. Jens Ulrich Rüffers, PSO

4.1. Schlüsselfragen

In der folgenden Darstellung sind Veränderungen zu der Erstfassung der Leitlinie (Version 1.0) mit einem Asterisk (*) markiert, um besonders auf neue oder geänderte Schlüsselfragen hinzuweisen:

4.1.1. Diagnostik und Stadieneinteilung

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

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

4.1.2. Therapie des frühen Stadiums

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

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

4.1.3. Therapie des intermediären Stadiums

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

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

4.1.4. Therapie des fortgeschrittenen Stadiums

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
4	Therapie im fortgeschrittenen Stadium *	X		
	Interim-PET/CT *	X		
	PET/CT am Therapieende *	X		
	Ergänzende Strahlentherapie oder keine zusätzliche Strahlentherapie?	X		

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

4.1.5. Therapie von Subgruppen

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
5	Therapieempfehlungen bei bestimmten Patientengruppen (ältere Patienten, Komorbiditäten, Geschlecht, NPLPHL)			X

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

4.1.6. Rezidivtherapie

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
6	PET/CT Rezidivdiagnose *	X		
	PET/CT Verlaufsuntersuchung *	X		
	PET/CT vor Transplantation *	X		

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
	PET/CT nach Transplantation *	X		
	Therapie des Rezidivs (neue Substanzen) *	X		
	Welcher Patient im Rezidiv soll transplantiert werden? Welche Alternativtherapie soll angewendet werden?	X		
	Welches Konditionierungsschema soll bei einer autologen Transplantation eingesetzt werden?	X		
	Erhaltungstherapie nach Transplantation bei Hochrisikopatienten?	X		
	Stellenwert der allogenen Transplantation im Rezidiv?			X
	Welcher Patient im Rezidiv soll transplantiert werden? Welche Alternativtherapie soll angewendet werden?		X	

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

4.1.7. Verhalten während/nach der Erkrankung

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
7	Stellenwert von Sport*	X		
	Antiemese (Verweis auf Leitlinie Supportivtherapie) *	X		
	Stellenwert der GnRH-Analoga*	X		
	Ist eine bestimmte Ernährung zu empfehlen (z.B. Vitaminzusätze)?		X	
	Wie ist der Stellenwert alternativer Heilmethoden zu beurteilen?			X
	Supportivtherapie? <ul style="list-style-type: none"> • Antibiose / Infektionsprophylaxe • Wachstumsfaktoren • Antiemese • Blutprodukte • Schmerztherapie • Polyneuropathie • Mukositis 	X	X	
	Welche Verhütungsmaßnahme sollte während der Therapie erfolgen? Wie lange im Anschluss an die Therapie?		X	
	Welche fertilitätserhaltenden Maßnahmen sollen bei welcher Therapie angewendet werden?		X	
	Welche psycho-onkologischen Interventionen sollten empfohlen werden?		X	

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
	Arzt-Pflege-Patienten-Kommunikation?		X	
	Verhaltensempfehlungen für den Patienten?			X
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche				

4.1.8. Nachsorge

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
8	Sekundärneoplasien beim HL	X		
	Langzeittoxizitäten und abgeleitete Früherkennung	X		
	Wie häufig soll eine Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung stattfinden? Wie soll diese Nachsorge stattfinden (klinisch/bildgebend)?			
	Wie häufig und ab wann soll eine Früherkennung für Sekundärneoplasien stattfinden? Wie und durch wen soll diese Früherkennung stattfinden (klinisch/bildgebend)?			
	Wie häufig und ab wann soll eine Früherkennung für Organtoxizitäten stattfinden? Wie und durch wen soll diese Früherkennung stattfinden (klinisch/bildgebend)?			
	Wie häufig soll eine Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung stattfinden? Wie soll diese Nachsorge stattfinden (klinisch/bildgebend)?			
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche				

5. Methodisches Vorgehen

5.1. Leitlinienadaptation

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

5.1.1. Recherche

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

5.1.2. Auswahl der Leitlinien

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

5.1.3. Leitlinienbewertung

Insgesamt wurden 12 potentiell relevante Leitlinien und Quellen aggregierter Evidenz über die Datenbank des Guideline International Networks und MEDLINE mit dem Suchwort „hodgkin“ identifiziert und die Volltexte von zwei methodisch tätigen Mitarbeitern (Nicola Köhler, Andrea Will) mit dem DELBI-Instrument bewertet (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2008):

HAS – Haute Autorité de Santé National Institute du Cancer (2013); (Cheson 2014); (Collins 2014); (Eichenauer 2014); (Follows 2014); (Ha 2014); (Hentrich 2014); (Specht 2014); (Cheson 2015); (Hoppe 2015); (Perales 2015); (McKay 2016).

5.1.4. Leitliniensynopsen / Extraktionen

Bei der Beurteilung wurde festgestellt, dass bei den Leitlinien HAS – Haute Autorité de Santé National Institute du Cancer (2013); (Cheson 2014); (Eichenauer 2014); (Ha 2014); (Specht 2014); (Cheson 2015) und (Hoppe 2015) keine ausführlichen Methodenreports verfügbar waren, so dass die methodische Qualität und Evidenzbasierung der Leitlinie nicht zu überprüfen war. Diese Leitlinien konnten daher nicht für die vorliegende evidenzbasierte Leitlinie adaptiert werden.

Zu den Leitlinien (Collins 2014); (Follows 2014); (Hentrich 2014); (Perales 2015) und (McKay 2016) sind Methodikberichte publiziert. Diese wurden mittels der Domäne 3 des DELBI-Bewertungsinstrumentes durch zwei Mitarbeiter unabhängig voneinander bewertet (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2008). Die konsentierten Bewertungen führten zu folgenden Ergebnissen, alle entsprechen einer sehr niedrigen methodischen Qualität:

- Collins 2014: Gesamtpunkte 31 (40%)
- Follows 2014: Gesamtpunkte 31 (40%)
- Hentrich 2014: Gesamtpunkte 27 (30%)
- McKay 2016: Gesamtpunkte 25 (26%)

- Perales 2015: Gesamtpunkte 29 (35%)

Aufgrund der niedrigen Bewertungen konnten diese Leitlinien ebenfalls nicht für die vorliegende evidenzbasierte Leitlinie adaptiert werden. Auf eine Synopse und Extraktion der Leitlinien wurde daher verzichtet.

5.1.5. Adaptierungsprozess

Da keine Leitlinie methodisch geeignet war, eine der Schlüsselfragen der S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom zu beantworten, wurde keine Leitlinienadaptation vorgenommen.

5.2. Systematische Recherchen

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

Bei der de novo Recherche wurde je nach klinischer Fragestellung nach Volltextpublikationen randomisierter kontrollierter Studien (RCTs), kontrollierter Studien, Kohorten (Nachsorge) und Testgütestudien (PET/CT) gesucht. Dazu wurden die bereits für die Erstversion erstellten Suchstrategien kritisch durch die Bibliothekarin geprüft und gegebenenfalls adaptiert oder um neue Begriffe ergänzt. Der Suchzeitraum deckt die Zeit von 2012 bis 04.2016 ab, für besonders relevante Fragestellungen, bei denen neue Literaturergebnisse erwartet wurden, wurde eine Updaterecherche im Frühjahr 2017 durchgeführt.

5.2.1. De novo-Literatur-Recherche

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

5.2.1.1. Erstlinientherapie

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

Die Suche vom 17.04.2016 ergab insgesamt 787 Treffer in MEDLINE und 465 Treffer in CENTRAL. Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Nach Screenen auf

Relevanz für die Leitlinie (siehe 5.2.1) unter Berücksichtigung des Einschlusskriteriums „randomisiert“, konnten 68 Studien identifiziert werden, die den Autoren für die verschiedenen Kapitel zur Verfügung gestellt wurden. Hierbei ging es insbesondere um Beantwortung der Schlüsselfragen zu Erstlinientherapie des frühen Stadiums, intermediären Stadiums, fortgeschrittenen Stadiums, Strahlentherapie-Fragestellungen und PET/CT-Fragestellungen. Zum Kapitel „Therapie des frühen Stadiums“ wurden die beiden Cochrane Reviews Herbst et al. (Herbst 2011) und Bauer et al. (Bauer 2011) aktualisiert.

Medline (OVID) (January 2012 bis 17.04.2016)

#	Searches
1	*Lymphoma/
2	exp HODGKIN DISEASE/
3	Germinoblastom\$.tw,kf,ot.
4	Reticulolymphosarcom\$.tw,kf,ot.
5	Hodgkin\$.tw,kf,ot.
6	(malignan\$ adj2 (lymphogranulom\$ or granulom\$)).tw,kf,ot.
7	or/1-6
8	(review or review,tutorial or review, academic).pt.
9	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane).tw,sh.
10	(scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh.
11	(psychlit or psyclit).tw,sh.
12	cinahl.tw,sh.
13	((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)).tw,sh.
14	(electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$).tw,sh.
15	(pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh.
16	(peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh.
17	(retraction of publication or retracted publication).pt.
18	or/9-17
19	8 and 18
20	meta-analysis.pt.
21	meta-analysis.sh.
22	(meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh.
23	(systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.
24	(systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.

#	Searches
25	(quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.
26	(quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.
27	(quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh.
28	(methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.
29	(methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.
30	(integrative research review\$ or research integration).tw.
31	or/20-30
32	19 or 31
33	7 and 32
34	randomized controlled trial.pt.
35	controlled clinical trial.pt.
36	randomi?ed.ab.
37	placebo.ab.
38	clinical trials as topic.sh.
39	randomly.ab.
40	trial.ti.
41	or/34-40
42	humans.sh.
43	41 and 42
44	7 and 43
45	33 or 44
46	limit 45 to ed=20120101-20160406

Trefferzahl: 770 MEDLINE: 17 MEDLINE in Process

Cochrane Central Register of Controlled Trials 17.04.2016

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees
3	Germinoblastom* or Reticulolymphosarcom*
4	(hogkin* or hodkin* or hodgin*):ti,ab,kw
5	Hodgkin*
6	(malignan* near/2 (lymphogranulom* or granulom*))
7	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6)
8	#7 Publication Year from 2012 to 2016, in Trials

Trefferzahl: 465

5.2.1.2. Strahlentherapie

Für das Unterkapitel Strahlentherapie in den Kapiteln Therapie frühes Stadium und Therapie intermediäres Stadium wurde eine Update-Suche durchgeführt.

MEDLINE (OVID) 02.11.2016

#	Searches
1	*LYMPHOMA/
2	exp HODGKIN DISEASE/
3	Germinoblastom\$.tw,kf,ot.
4	Reticulolymphosarcom\$.tw,kf,ot.
5	Hodgkin\$.tw,kf,ot.
6	(malignan\$ adj2 (lymphogranulom\$ or granulom\$)).tw,kf,ot.
7	or/1-6
8	PROTON THERAPY/
9	(proton* adj3 (treat* or therap*)).tw,kf,ot.
10	PROTONS/tu [Therapeutic Use]
11	or/8-10
12	exp COHORT STUDIES/
13	cohort\$.tw.
14	controlled clinical trial.pt.

#	Searches
15	epidemiologic methods/
16	limit 15 to yr=1966-1989
17	exp CASE-CONTROL STUDIES/
18	(case\$ and control\$).tw.
19	12 or 13 or 14 or 16 or 17 or 18
20	EPIDEMIOLOGIC STUDIES/
21	exp CASE CONTROL STUDIES/
22	exp COHORT STUDIES/
23	Case control.tw.
24	(cohort adj (study or studies)).tw.
25	Cohort analy\$.tw.
26	(Follow up adj (study or studies)).tw.
27	(observational adj (study or studies)).tw.
28	Longitudinal.tw.
29	Retrospective.tw.
30	Cross sectional.tw.
31	Cross-sectional studies/
32	or/20-31
33	7 and 11 and (19 or 32)

Cochrane Central Register of Controlled Trials 02.11.2016

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees
3	Germinoblastom* or Reticulolymphosarcom*
4	(hogkin* or hodkin* or hodgin*):ti,ab,kw
5	Hodgkin*
6	(malignan* near/2 (lymphogranulom* or granulom*))
7	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6)
8	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees
9	(proton* near/3 (treat* or therap*))

#	Searches
10	MeSH descriptor: [Protons] explode all trees
11	#8 or #9 or #10
12	#7 and #11 in Trials

5.2.1.3. Rezidivtherapie

Auch für dieses Kapitel wurde auf eine spezifische Interventionssuche verzichtet, es wurde ausschließlich der Krankheitsfilter mit dem Studienfilter kombiniert. Allerdings wurde für diese Fragestellung auch nach nicht randomisierten Studien gesucht.

Die Suche vom 17.04.2016; insgesamt 611 Treffer in MEDLINE und 465 Treffer in CENTRAL. Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Es konnten 12 Studien identifiziert werden, für die Evidenztabelle erstellt und den Autoren zur Verfügung gestellt wurden.

Medline (OVID) (January 2012 to 12.04.2016)

#	Searches
1	*LYMPHOMA/
2	exp HODGKIN DISEASE/
3	Germinoblastom\$.tw,kf,ot.
4	Reticulolymphosarcom\$.tw,kf,ot.
5	Hodgkin\$.tw,kf,ot.
6	(malignan\$ adj2 (lymphogranulom\$ or granulom\$)).tw,kf,ot.
7	or/1-6
8	RECURRENCE/
9	recurrence*.tw,kf,ot.
10	relapse*.tw,kf,ot.
11	recrudescence*.tw,kf,ot.
12	(second-lin* or secondlin*).tw,kf,ot.
13	(third-lin* or thirdlin*).tw,kf,ot.
14	(pre-treated* or pre-treated*).tw,kf,ot.

#	Searches
15	rezidiv*.tw,kf,ot.
16	refractor*.tw,kf,ot.
17	(pregredient* or progredient*).tw,kf,ot.
18	or/8-17
19	randomized controlled trial.pt.
20	controlled clinical trial.pt.
21	randomi?ed.ab.
22	placebo.ab.
23	clinical trials as topic.sh.
24	randomly.ab.
25	trial.ti.
26	or/19-25
27	humans.sh.
28	26 and 27
29	(review or review,tutorial or review, academic).pt.
30	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane).tw,sh.
31	(scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh.
32	(psychlit or psyclit).tw,sh.
33	cinahl.tw,sh.
34	((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)).tw,sh.
35	(electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$).tw,sh.
36	(pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh.
37	(peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh.
38	(retraction of publication or retracted publication).pt.
39	or/30-38
40	29 and 39

#	Searches
41	meta-analysis.pt.
42	meta-analysis.sh.
43	(meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh.
44	(systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.
45	(systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.
46	(quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.
47	(quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.
48	(quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh.
49	(methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.
50	(methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.
51	(integrative research review\$ or research integration).tw.
52	or/41-51
53	40 or 52
54	"clinical trial".pt.
55	"clinical trial, phase i".pt.
56	"clinical trial, phase ii".pt.
57	clinical trial, phase iii.pt.
58	controlled clinical trial.pt.
59	"multicenter study".pt.
60	double-blind method/
61	clinical trials as topic/
62	clinical trials, phase i as topic/
63	clinical trials, phase ii as topic/
64	clinical trials, phase iii as topic/
65	controlled clinical trials as topic/
66	multicenter studies as topic/

#	Searches
67	(controlled adj3 trial*).kf,tw,ot.
68	(clinical adj2 trial*).tw,kf,ot.
69	((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*)).ti,ab.
70	or/54-69
71	7 and 18
72	71 and (28 or 53 or 70)
73	limit 72 to ed=20120101-20160412

Trefferzahl: 585 MEDLINE; 26 MEDLINE In-Process

Cochrane Central Register of Controlled Trials 17.04.2016

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees
3	Germinoblastom* or Reticulolymphosarcom*
4	(hogkin* or hodkin* or hodgin*):ti,ab,kw
5	Hodgkin*
6	(malignan* near/2 (lymphogranulom* or granulom*))
7	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6)
8	#7 Publication Year from 2012 to 2016, in Trials

Trefferzahl: 465

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

Die Suche erfolgte am 20.06.2016; insgesamt konnten 2026 Treffer in MEDLINE und 1450 Treffer in CENTRAL erzielt werden. Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE über OVID und die Cochrane Library inklusive CENTRAL, sowie die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Es konnten neun zusätzliche randomisiert kontrollierte Studien identifiziert werden, die zu dem bereits bestehenden Cochrane Review von Chen et al. (Chen 2011) für eine aktualisierte Meta-Analyse hinzugefügt und den Autoren zur Verfügung gestellt wurden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse finden Sie in der Anlage 12.2.2.

Medline (OVID) (Januar 2012 bis 20.06.2016)

#	Searches
1	exp GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE/
2	GnRH*.tw,kf,ot,nm.
3	(Gn-RH antagonist* or GnRH agonist*).tw,kf,ot.
4	(GnRH agonist* or GnRH agonist*).tw,kf,ot.
5	(GnRH analog* or GnRH analog*).tw,kf,ot.
6	(Gn-RH a or GnRHa).tw,kf,ot.
7	(gonadotropin-releasing hormone* or gonadotrophin-releasing hormone*).tw,kf,ot.
8	(gonadal toxicit* or gonadotoxic* or gonadoliberin*).tw,kf,ot.
9	luliberin*.tw,kf,ot.
10	factrel*.tw,kf,ot.
11	dirigestran*.tw,kf,ot.
12	(cetorelix or Cetrotide*).tw,kf,ot.
13	ganirelix.tw,kf,ot.
14	(abarelix or Plenaxis).tw,kf,ot.
15	antagon.tw,kf,ot.
16	degarelix.tw,kf,ot.
17	luteinizing hormone releasing hormon*.tw,kf,ot.
18	((lh fsh or lh or lhfs) adj releasing hormone*).tw,kf,ot.
19	(lhrh* or lh rh*).tw,kf,ot.
20	lhfsrh.tw,kf,ot.
21	lfrh.tw,kf,ot.
22	or/1-21
23	BUSERELIN/
24	buserelin*.tw,kf,ot,nm.
25	bigonist*.tw,kf,ot,nm.
26	(hoe766 or hoe 766).tw,kf,ot,nm.

#	Searches
27	(profact* or receptal* or suprecur* or suprefact* or tiloryth*).tw,kf,ot.
28	or/23-27
29	GOSERELIN/
30	goserelin*.tw,kf,ot,nm.
31	(ici 118630 or ici118630).tw,kf,ot,nm.
32	zoladex*.tw,kf,ot.
33	or/29-32
34	LEUPROLIDE/
35	leuprolide*.tw,kf,ot,nm.
36	(tap 144 or tap144).tw,kf,ot,nm.
37	enanton*.tw,kf,ot.
38	leuprorelin*.tw,kf,ot.
39	lupron*.tw,kf,ot.
40	or/34-39
41	NAFARELIN/
42	nafarelin*.tw,kf,ot,nm.
43	(rs 94991 298 or rs94991298).tw,kf,ot,nm.
44	synarel*.tw,kf,ot,nm.
45	or/41-44
46	TRIPTORELIN PAMOATE/
47	triptorelin*.tw,kf,ot,nm.
48	(triptorelin* adj2 pamoat*).tw,kf,ot.
49	(wy 42462 or wy42462).tw,kf,ot,nm.
50	(cl 118532 or cl118532).tw,kf,ot,nm.
51	decapeptyl*.tw,kf,ot.
52	trelstar*.tw,kf,ot.

#	Searches
53	(ay 25650 or ay25650).tw,kf,ot,nm.
54	("6-d-tryptophan-luteinizing hormone-releasing factor" or d-trp-6-lh-rh).tw,kf,ot,nm.
55	(lhrh, trp* or lhrh, tryptophyl*).tw,kf,ot,nm.
56	or/46-55
57	22 or 28 or 33 or 40 or 45 or 56
58	exp NEOPLASMS BY HISTOLOGIC TYPE/
59	exp NEOPLASMS BY SITE/
60	neoplas\$.tw,kf,ot.
61	tumo?r\$.tw,kf,ot.
62	(Krebs\$ or cancer\$).tw,kf,ot.
63	malignan\$.tw,kf,ot.
64	(carcino\$ or karzino\$).tw,kf,ot.
65	karzinom\$.tw,kf,ot.
66	sarcom\$.tw,kf,ot.
67	leuk#?m\$.tw,kf,ot.
68	lymphom\$.tw,kf,ot.
69	melano\$.tw,kf,ot.
70	metastas\$.tw,kf,ot.
71	(mesothelio\$ or mesotelio\$).tw,kf,ot.
72	carcinomatos\$.tw,kf,ot.
73	(gliom\$ or glioblastom\$).tw,kf,ot.
74	osteo?sarcom\$.tw,kf,ot.
75	(blastom\$ or neuroblastom\$).tw,kf,ot.
76	or/58-75
77	exp LYMPHOMA/
78	HEMATOLOGIC NEOPLASMS/

#	Searches
79	(lympho* adj2 (neoplasm* or malign* or tumo?r* or sarcom*)).tw,kf,ot.
80	(lymphea* adj2 (neoplasm* or malign* or tumo?r* or sarcom*)).tw,kf,ot.
81	(hemato\$ adj (malign\$ or neoplas\$)).tw,kf,ot.
82	(haemato\$ adj (malign\$ or neoplas\$)).tw,kf,ot.
83	HODGKIN DISEASE/
84	hodgkin*.tw,kf,ot.
85	germinoblastom*.tw,kf,ot.
86	reticulolymphosarcom*.tw,kf,ot.
87	(malignan* adj2 (lymphogranulom* or granulom*)).tw,kf,ot.
88	LYMPHOMA, NON-HODGKIN/
89	histiocy*.tw,kf,ot.
90	(nonhodgkin* or non-hodgkin*).tw,kf,ot.
91	mycos* fungo*.tw,kf,ot.
92	sezary.tw,kf,ot.
93	granulom*.ti.
94	burkit*.tw,kf,ot.
95	lymphosarcom*.tw.
96	reticulosarcom*.tw,kf,ot.
97	reticulum-cell sarcom*.tw,kf,ot.
98	or/77-97
99	57 and (76 or 98)
100	randomized controlled trial.pt.
101	controlled clinical trial.pt.
102	randomi?ed.ab.
103	placebo.ab.
104	clinical trials as topic.sh.

#	Searches
105	randomly.ab.
106	trial.ti.
107	or/100-106
108	humans.sh.
109	107 and 108
110	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).tw,kf,ot.
111	META-ANALYSIS.sh.
112	META-ANALYSIS.pt.
113	GUIDELINE.pt.
114	(consensus\$ or guideline\$).ti.
115	(synthesis\$ or overview\$ or review\$ or survey\$).ti.
116	(systemat\$ or critical\$ or methodolog\$ or quantitativ\$ or qualitativ\$ or literature or evidence or evidence-based).ti.
117	115 and 116
118	(or/110-114) or 117
119	(case\$ or report).ti.
120	(EDITORIAL or COMMENT or LETTER).pt.
121	119 or 120
122	118 not 121
123	99 and 109
124	99 and 122
125	123 or 124

Trefferzahl: 1575 MEDLINE; 451 MEDLINE In-Process

Cochrane Central Register of Controlled Trials 20.06.2016

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Gonadotropin-Releasing Hormone] explode all trees
2	GnRH*
3	gonadotropin-releasing hormone* or gonadotrophin-releasing hormone*
4	gonadal toxicit* or gonadotoxic* or gonadoliberin*
5	luliberin*
6	factrel*
7	dirigestran*
8	Cetrorelix* or Cetrotide*
9	Ganirelix*
10	Abarelix* or Plenaxis*
11	Antagon
12	Degarelix*
13	luteinizing hormone releasing hormon*
14	((lh fsh or lh or lhfs) near/2 releasing hormone*)
15	(lhrh* or lh rh*)
16	Lhfsrh*
17	Lfrh*
18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
19	MeSH descriptor: [Buserelin] explode all trees
20	buserelin*
21	bigonist*
22	(hoe766 or hoe 766)
23	(profact* or receptal* or suprecur* or suprefact* or tiloryth*)
24	#19 or #20 or #21 or #22 or #23
25	MeSH descriptor: [Goserelin] explode all trees
26	goserelin*
27	(ici 118630 or ici118630)
28	zoladex*
29	#25 or #26 or #27 or #28

#	Searches
30	MeSH descriptor: [Leuprolide] explode all trees
31	Leuprolide*
32	(tap 144 or tap144)
33	enanton*
34	leuprorelin*
35	lupron*
36	#30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35
37	MeSH descriptor: [Nafarelin] explode all trees
38	nafarelin*
39	(rs 94991 298 or rs94991298)
40	Synarel*
41	#37 or #38 or #39 or #40
42	MeSH descriptor: [Triptorelin Pamoate] explode all trees
43	triptorelin*
44	(triptorelin* near/2 pamoat*)
45	(wy 42462 or wy42462)
46	(cl 118532 or cl118532)
47	decapeptyl*
48	trelstar*
49	(ay 25650 or ay25650)
50	("6-d-tryptophan-luteinizing hormone-releasing factor" or d-trp-6-lh-rh)
51	(lhrh, trp* or lhrh, tryptophyl*)
52	#42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51
53	#18 or #24 or #29 or #36 or #41 or #52
54	MeSH descriptor: [Neoplasms by Histologic Type] explode all trees
55	MeSH descriptor: [Neoplasms by Site] explode all trees
56	neoplas*
57	(tumor* or tumour*)
58	(Krebs* or cancer*)
59	malignan*
60	(carcino* or karzino*)
61	karzinom*

#	Searches
62	sarcom*
63	(leukaem* or leukem* or leuc*)
64	lymphom*
65	melano*
66	metastas*
67	(mesothelio*or mesotelio*)
68	carcinomatos*
69	(gliom* or glioblastom*)
70	osteo*sarcom*
71	(blastom* or neuroblastom*)
72	#54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71
73	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees
74	MeSH descriptor: [Hematologic Neoplasms] explode all trees
75	(lympho* near/2 (neoplasm* or malign* or tumor* or tumour* or sarcom*))
76	(lympho* near/2 (neoplasm* or malign* or tumor* or tumour* or sarcom*))
77	(hemato* near/2 (malign* or neoplas*))
78	(haemato* near/2 (malign* or neoplas*))
79	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees
80	Germinoblastom*
81	Reticulolymphosarcom*
82	(malignan* near/2 (lymphogranulom* or granulom*))
83	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees
84	histiocy*
85	(nonhodgkin* or non-hodgkin*)
86	mycos* fungo*
87	sezary*
88	granulom*
89	burkit*
90	lymphosarcom*
91	reticulosarcom*

#	Searches
92	reticulum-cell sarcom*
93	#73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92
94	#53 and (#72 or #93)
95	#94 in Trials

Trefferzahl: 1450

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

Suche vom 06.06.2016; insgesamt 1445 Treffer in MEDLINE und 56 Treffer in CENTRAL. Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Es konnten 12 randomisiert kontrollierte Studien identifiziert werden, die zu dem bereits bestehenden Cochrane Review von Bergenthal et al. (Bergenthal 2014) für aktualisierte Meta-Analysen hinzugefügt und den Autoren zur Verfügung gestellt wurden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse finden Sie in der Anlage 12.2.1.

Medline (OVID) (Update zu dem existierenden Cochrane Review ab 29.01.2014 – 06.06.2016)

#	Searches
1	exp Exercise/
2	exp Exercise Movement Techniques/
3	Exercise Therapy/
4	exp "Physical Education and Training"/
5	Physical Fitness/
6	exp Sports/
7	sport\$.tw,kf,ot.
8	exp Walking/
9	walking\$.tw,kf,ot.
10	exp jogging/
11	jogging\$.tw,kf,ot.

#	Searches
12	exp swimming/
13	swimming\$.tw,kf,ot.
14	exp Bicycling/
15	(bicycling\$ or cycling\$).tw,kf,ot.
16	exp Gymnastics/
17	gymnastic\$.tw,kf,ot.
18	(calisthenic\$ or callisthenic\$).tw,kf,ot.
19	(resistan\$ adj2 (training\$ or exercise\$)).tw,kf,ot.
20	(pilates\$ adj5 exercise\$).tw,kf,ot.
21	(resistanc\$ adj2 (training\$ or exercise\$)).tw,kf,ot.
22	((aerobic\$ or isometric\$) adj2 exercise\$).tw,kf,ot.
23	(muscular\$ adj fitness\$).tw,kf,ot.
24	exertion\$.tw,kf,ot.
25	pilates\$.tw,kf,ot.
26	(physical\$ adj (activit\$ or fitness\$ or exercise\$)).tw,kf,ot.
27	(physical\$ adj (conditioning\$ or effort\$)).tw,kf,ot.
28	or/1-27
29	exp NEOPLASMS BY HISTOLOGIC TYPE/
30	exp NEOPLASMS BY SITE/
31	neoplas\$.tw,kf,ot.
32	tumo?r\$.tw,kf,ot.
33	(Krebs or cancer\$).tw,kf,ot.
34	malignan\$.tw,kf,ot.
35	(carcino\$ or karzino\$).tw,kf,ot.
36	karzinom\$.tw,kf,ot.
37	sarcom\$.tw,kf,ot.

#	Searches
38	leuk#?m\$.tw,kf,ot.
39	lymphom\$.tw,kf,ot.
40	melano\$.tw,kf,ot.
41	metastas\$.tw,kf,ot.
42	(mesothelio\$ or mesotelio\$).tw,kf,ot.
43	carcinomatos\$.tw,kf,ot.
44	(gliom\$ or glioblastom\$).tw,kf,ot.
45	osteo?sarcom\$.tw,kf,ot.
46	(blastom\$ or neuroblastom\$).tw,kf,ot.
47	or/29-46
48	randomized controlled trial.pt.
49	controlled clinical trial.pt.
50	randomi?ed.ab.
51	placebo.ab.
52	drug therapy.fs.
53	randomly.ab.
54	trial.ab.
55	groups.ab.
56	or/48-55
57	humans.sh.
58	56 and 57
59	28 and 47
60	28 and 47 and 58
61	limit 60 to ed=20140129-20140713
62	limit 60 to ed=20140129-20160606

Trefferzahlen: 1108 Medline; 337 Medline In-Process

Cochrane Central Register of Controlled Trials 06.06.2016

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Exercise Movement Techniques] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees
4	MeSH descriptor: [Physical Education and Training] explode all trees
5	MeSH descriptor: [Physical Fitness] explode all trees
6	MeSH descriptor: [Physical Exertion] explode all trees
7	MeSH descriptor: [Physical Endurance] explode all trees
8	physical therap* modalit*
9	physiotherap*
10	(human near/1 physical near/1 conditioning*)
11	(training near/1 program*)
12	(muscular* near/1 fitness*)
13	exertion*
14	(physical near/1 (activit* or behaviour* or behavior* or conditioning* or education* or exercis* or habit* or intervent))
15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
16	MeSH descriptor: [Gymnastics] explode all trees
17	gymnastic*
18	(calisthenic* or callisthenic*)
19	pilates*
20	(resistanc* near/2 (training* or exercise*))
21	(muscular* near/1 fitness*)
22	(physical* near/1 (activit* or fitness* or exercise*))
23	(physical* near/2 (condition* or effort* or train*))
24	MeSH descriptor: [Tai Ji] explode all trees
25	MeSH descriptor: [Yoga] explode all trees
26	(tai chi or tai ji or ji quan tai)
27	yoga*
28	(aerobic* near/1 train*)
29	stretching*

#	Searches
30	(#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29)
31	MeSH descriptor: [Sports] explode all trees
32	MeSH descriptor: [Running] explode all trees
33	MeSH descriptor: [Walking] explode all trees
34	MeSH descriptor: [Swimming] explode all trees
35	MeSH descriptor: [Bicycling] explode all trees
36	MeSH descriptor: [Dancing] explode all trees
37	MeSH descriptor: [Mountaineering] explode all trees
38	sport*
39	athletic*
40	running*
41	ambulation*
42	jogging*
43	swimming*
44	bicycling*
45	cycling*
46	mountaineer*
47	danc*
48	(ramble* or rambling*)
49	rowing*
50	#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49
51	#15 or #30 or #50
52	MeSH descriptor: [Hematologic Diseases] explode all trees
53	MeSH descriptor: [Hematologic Neoplasms] explode all trees
54	(hematolog* near/1 malignan*) or (hematolog* near/1 neoplas*) or (haematolog* near/1 malignan*) or (haematolog* near/1 neoplas*)
55	MeSH descriptor: [Bone Marrow Diseases] explode all trees
56	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees
57	MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees
58	(hogkin* or hodkin* or hodgin*)
59	lymphogranulomato*

#	Searches
60	lymphom*
61	histiocy*
62	granulom*
63	non-hodgkin*
64	nonhodgkin*
65	reticulosis
66	reticulosarcom*
67	(burkitt* near/1 (lymph* or tumo*))
68	brill-symmer*
69	plasm**ytom*
70	myelom*
71	sezary
72	(leukem* or leukaem*)
73	myelodysplas*
74	(aplast* near/1 (anem* or anaem*))
75	#52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74
76	#51 and #75
77	#76 Publication Year from 2014 to 2014, in Trials
78	#76 Publication Year from 2014 to 2016, in Trials

Trefferzahl: 56

5.2.1.5. Fragestellungen zur Nachsorge

Für diese Fragestellungen zur Detektion oder Vermeidung von Sekundärneoplasien und Langzeittoxizitäten wurde explizit nach Kohortenstudien und epidemiologischen Studien gesucht. Systematische Übersichtsarbeiten und randomisiert kontrollierte Studien konnten bereits über die oben erwähnten Studienfilter identifiziert werden, da ja stets auf einen Interventionsfilter verzichtet wurde.

Suche vom 12.04.2016; insgesamt 2994 Treffer in MEDLINE und 465 Treffer in CENTRAL. Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Es konnten 69 Studien identifiziert und den Autoren zur Verfügung gestellt werden. Außerdem wurde den Autoren das aktualisierte Cochrane Review von Franklin et al zur Verfügung gestellt, das mittlerweile publiziert wurde (Franklin 2017).

Medline (OVID) (January 2012 to 12.04.2016)

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

#	Searches
27	Cross sectional.tw.
28	Cross-sectional studies/
29	or/17-28
30	7 and 29
31	16 or 30
32	limit 31 to ed=20120101-20160417

Trefferzahl: 2829 MEDLINE; 165 MEDLINE In-Process

Cochrane Central Register of Controlled Trials 12.04.2016

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees
3	Germinoblastom* or Reticulolymphosarcom*
4	(hogkin* or hodkin* or hodgin*):ti,ab,kw
5	Hodgkin*
6	(malignan* near/2 (lymphogranulom* or granulom*))
7	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6)
8	#7 Publication Year from 2012 to 2016, in Trials

Trefferzahl: 465

5.3. Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach einem formalisierten Verfahren durch die Methodiker der Klinik 1 für Innere Medizin (Evidence-based Oncology) entsprechend den Kriterien der EbM. Die in den systematischen Suchrecherchen identifizierte Literatur wurde von methodisch tätigen Wissenschaftlern (PD Dr. Nicole Skoetz, Andrea Will, Tina Jakob, Marius Goldkuhle) in Evidenztabellen extrahiert, Unstimmigkeiten geklärt, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines dritten Experten (Prof. Dr. Andreas Engert). Das Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (siehe Tabelle 3) wurde verwendet, um die Art der Referenz festzustellen und in den Evidenztabellen entsprechend abgebildet.

Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decisionanalyses
1a	SR (with homogeneity of RCTs)	SR (with homogeneity)of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity)of Level 1 diagnostic studies; CDR" with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity)of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic Studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on splitsample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes Research
3a	SR (with homogeneity) of casecontrol studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor	Case-series (and poor	Case-control study, poor	Case-series or superseded	Analysis with no sensitivity analysis

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decisionanalyses
	quality cohort and casecontrol studies)	quality prognostic cohort studies)	or non-independent reference standard	reference standards	
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Weiterhin wurde die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz nach dem GRADE-Systems angewendet, um die jeweils gesamte Evidenz, die einer spezifischen Empfehlung zugrunde lag, standardisiert und formalisiert zu bewerten.

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

5.3.1. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-Schema (Guyatt 2008). Dazu wurden zunächst die Endpunkte für die jeweilige Fragestellung bei dem Kick-Off Meeting der originären Leitlinien und für neu hinzugekommene Schlüsselfragen bei der online-Umfrage priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen die als wichtig und patienten-relevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils das Vertrauen in die zugrundeliegende Evidenz mittels des GRADE-Systems ermittelt wurde. Für therapeutische Fragestellungen sind diese Endpunkte insbesondere das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Lebensqualität, und akute oder Langzeitnebenwirkungen und die behandlungsbedingte Mortalität.

Zur Abwertung des Vertrauensgrades führten folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika (Balshem 2011):

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

Folgende Charakteristika führten zur Aufwertung der Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers (Guyatt 2011)

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

Bedeutung der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group (www.gradepr.org):

Tabelle 4: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

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

5.4. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

5.4.1. Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wurde zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 5), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 5: Empfehlungsgrade

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

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

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

5.4.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe Abbildung 1), d.h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

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

Konsistenz der Studienergebnisse

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

Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

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

Nutzen-Risiko-Verhältnis

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

Ethische Verpflichtungen

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

Patientenpräferenzen

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

Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

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



Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

** : Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen (siehe NVL-Programm); Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

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

5.4.3. Verzicht auf „kann“-Empfehlungen

In dieser aktualisierten Leitlinie wurde, wenn klinisch und inhaltlich möglich, auf „kann“-Empfehlungen verzichtet, da diese nicht adäquat in der vierstufigen (jeweils stark oder abgeschwächt für oder gegen eine Massnahme) GRADE-Empfehlungsgraduierung abzubilden sind. Es wurden alle „kann“-Empfehlungen aus der ersten Leitlinienversion kritisch mit den jeweiligen Arbeitsgruppen diskutiert. So war zunächst durch die Arbeitsgruppen kritisch unter Hinzuziehung der Evidenzgrundlage, dem Nutzen-Risiko-Verhältnis, den Werten und Präferenzen der Patienten und den potentiell aufzuwendenden Ressourcen für die jeweilige Maßnahme zu prüfen, ob die entsprechende Empfehlung in eine „soll“- bzw. „sollte“- Empfehlung überführt werden konnte, was aber nicht immer der Fall war. Wenn derzeit keine Empfehlung aus der vorliegenden Evidenz zu der entsprechenden klinischen Forschungsfrage abzuleiten ist, wurde die „kann“- Empfehlung zu einem Statement

umformuliert. Alle Änderungsvorschläge wurden auf der finalen Konsensuskonferenz zur Konsentierung präsentiert.

5.4.4. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Die Leitlinienentwicklung für die S3-Leitlinie fand in Anlehnung an die AWMF-Empfehlungen zur Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie statt. Im Anschluss an die systematische Recherche wurde das verfügbare Wissen bewertet und über einen strukturierten interdisziplinären Konsens Handlungsempfehlungen abgeleitet. Der Prozess der Konsensusfindung wurde unter Beratung und Mitwirkung von zwei neutralen, in den Konsensustechniken geschulten und erfahrenen Moderatoren geführt. Eingesetzt wurden Techniken des nominalen Gruppenprozesses und der formalen Konsensuskonferenz. Letzte wurde primär als Präsenzmeeting abgehalten. In einer weiteren Sitzung wurden einzelne Empfehlungen in einem online-Meeting unter Moderation formal konsentiert.

Jede teilnehmende Fachgesellschaft/Organisation erhielt im Konsensusverfahren eine Stimme und das Mandat wurde schriftlich von der Organisation erteilt. Ausschließlich die benannten Mandatsträger waren in den Abstimmungsprozessen stimmberechtigt. Die übrigen Mitglieder der Steuergruppe und hinzu geladene Experten hatten lediglich beratende Funktion und waren nicht stimmberechtigt.

Eine Empfehlung galt ab einer Zustimmung von mindestens 75% als angenommen. Ab einer Zustimmung von mindestens 95% wurde der Konsens als starker Konsens bezeichnet. Siehe hierzu auch Tabelle 6.

Tabelle 6: Festlegung der Konsensstärke

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

5.4.4.1. Steuergruppen-Meeting

Das erste Steuergruppen-Meeting fand am 9.9.2015 in Köln statt. In dieser Sitzung wurdender Projektablauf präzisiert und die Schlüsselfragen für die Konsensus-Umfrage formuliert.

Als Auftakt der Sitzung erfolgte eine Einführung in die Thematik als Vortrag von Herrn Dr. Follmann vom Leitlinienprogramm Onkologie, danach wurden die Ergebnisse der Umfrage im Sommer 2014 von PD Dr. Skoetz vorgestellt.

Insgesamt wurde die Langversion der Leitlinie über 17.000 Mal, die Kurzversion über 11.000 Mal heruntergeladen. Bei der online-Umfrage im Sommer 2014 nahmen 218 Personen teil, überwiegend Fachärzte.

Themen die u.a. detaillierter dargestellt werden sollten:

- Strahlentherapie, ältere oder komorbide Patienten und PET/CT
- außerdem wird die Umsetzung der Leitlinie erschwert, da empfohlene Maßnahmen (PET/CT; fertilitätserhaltende Maßnahmen teilweise nicht von Krankenkasse erstattet werden).

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

- Prof. Dr. Dietlein (Köln, Nuklearmediziner)
- Prof. Dr. Eich (Münster, Strahlentherapeut)
- PD Dr. Bastian von Tresckow (Köln, Hämatologe)
- Prof. Dr. Schmidberger (Mainz, Radioonkologe, Strahlentherapeut)
- PD Dr. Rhiem (Köln, Gynäkologin)

Danach folgte die Diskussion zum Aktualisierungsbedarf je Kapitel, die folgend aufgeführt zu überarbeitende Empfehlungen führte (siehe 4.1 Schlüsselfragen je Themenkomplex).

Außerdem wurde angeregt, wenn möglich, Algorithmen der Behandlungsabläufe in der Leitlinie zu ergänzen, da das die Anwenderfreundlichkeit erhöhe.

5.4.4.2. **Kick-off / online-Umfrage zur Konsentierung der Empfehlungen**

Die Konsentierung der Schlüsselfragen erfolgte mittels einer online-Umfrage vom 17.12.2015 bis zum 17.1.2016, an der 11 Mandatsträger der obigen Fachgesellschaften (siehe 3.3 Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren) teilgenommen haben:

- Prof. Dr. Gerald Antoch, DRG;
- PD Dr. Ana Barreiros, DGE–BV DGO;
- Prof. Dr. Peter Borchmann, DGHO;
- Prof. Dr. Hans–Theodor Eich, DEGRO;
- Dr. Ulrike Holtkamp, DLH;
- Dr. Birgit Leibbrandt, ASORS;
- Prof. Dr. Ralph Naumann, AIO;
- Prof. Dr. Andreas Rosenwald, DGP;
- PD Dr. Jens Ulrich Ruffer, PSO;
- Prof. Dr. Heinz Schmidberger, ARO;
- Prof. Dr. Bettina Toth, DGGG.

Hierbei wurden die Schlüsselfragen je Themenkomplex wie von der Steuergruppe vorgeschlagen und die zunächst jeweils angestrebte Aufarbeitung der Evidenzgrundlage (De novo, Leitlinienadaptation oder primär Expertenkonsens) durch alle Mandatsträger konsentiert. De novo Recherche bedeutet in diesem Zusammenhang, dass nach systematischen Reviews und randomisiert kontrollierten Studien gesucht wurde. Insgesamt wurden alle Schlüsselfragen wie durch die Steuergruppe vorgeschlagen konsentiert.

5.4.4.3. **Konsensuskonferenz**

Die Konsensuskonferenz fand am 06.07.2017 in Köln statt und wurde von Herrn Markus Follmann moderiert.

Teilnehmer der Konsensuskonferenz:

Moderator:

- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc

Stimmberechtigte Mandatsträger:

- Prof. Dr. med. Gerald Antoch
- Prof. Dr. med. Peter Borchmann
- Prof. Dr. med. Andreas Buck
- Prof. Dr. med. Hans-Theodor Eich
- Prof. Dr. med. Dr. h.c. Andreas Engert
- Herr Rainer Göbel
- Prof. Dr. med. Christian Görg
- Prof. Dr. med. Dr. h.c. Martin-Leo Hansmann
- Dr. med. Ulrike Holtkamp
- Dr. med. Brigit Leibbrand
- Prof. Dr. med. Ralph Naumann
- PD Dr. med. Jens Ulrich Ruffer
- PD Dr. med. Jörg Stattaus
- Prof. Dr. med. Holger Strunk

Nicht stimm-berechtigte Teilnehmer:

- Frau Angela Aldin
- Dr. med. Christian Baues
- PD Dr. med. Boris Böll
- Dr. med. Sven Borchmann
- Dr. med. Lydia Bothe
- Dr. med. Paul Bröckelmann
- Frau Carolin Bürkle
- Dr. med. Dennis Eichenauer
- Dr. med. Markus Follmann
- Frau Josephine Franke
- Herr Michael Fuchs
- Herr Marius Goldkuhle
- Frau Linda Gregory
- Prof. Dr. med. Markus Hentrich
- Dr. med. Eva Hilgenfeld
- Frau Tina Jakob
- Prof. Dr. med. Carsten Kobe
- Herr Thomas Langer
- Dr. med. Horst Müller
- Dr. rer. nat. Laura Planko
- PD Dr. med. Kerstin Rhiem
- Dr. med. Stefanie Sasse
- PD Dr. med. Nicole Skoetz
- Frau Aynur Temur

- Dr. med. Corinna Trenker
- PD Dr. med. Bastian von Tresckow
- Herr Aaron Weigl

Entschuldigt:

- Prof. Dr. med. Hans-Henning Flechtner
- Prof. Dr. med. Michael Herold
- Prof. Dr. med. Jens Huober
- Prof. Dr. rer. medic. Patrick Jahn
- Prof. Dr. med. Ina Kopp
- PD Dr. med. Jörg Meerpohl
- Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald
- Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger
- Prof. Dr. med. Bettina Toth
- PD. Dr. med. Christoph Wyen

Verlauf der Konsensuskonferenz:

- Diskussion und Konsentierung der Empfehlungen der Kapitel
 - Diagnostik und Stadieneinteilung
 - Therapie des frühen Stadiums
 - Verhalten während/nach der Erkrankung
 - Nachsorge
 - Therapie des intermediären Stadiums
 - Therapie des fortgeschrittenen Stadiums

Zunächst wurde der Ablauf der Abstimmung generell erklärt und die Abstimmoptionen aufgezeigt. Bei der Abstimmung und Konsentierung der Empfehlungen bestand für die stimmberechtigten Mandatsträger die Möglichkeit der Enthaltung. Für maximale Transparenz wurde bei Empfehlungen, zu denen mindestens einer der Mandatsträger einen bedeutsamen Interessenkonflikt angab (z.B. Mitglied eines Advisory Boards zu einem Medikament, das in der Empfehlung adressiert wird) doppelte Abstimmungen geplant: einmal mit allen Mandatsträgern, ein weiteres Mal ohne die Mandatsträger mit entsprechenden bedeutsamen Interessenkonflikten. Die Interessenkonflikte aller an der Leitlinie Beteiligten wurden vorab per Formular abgefragt. Die Ergebnisse sind unter 12.1 tabellarisch gelistet. Letztendlich wurde zu keiner Empfehlung aufgrund von Interessenkonflikten eine Doppelabstimmung durchgeführt.

Die Empfehlungen wurden einzeln, wie von den Autoren vorgeschlagen, für alle sichtbar an die Wand projiziert und es wurde diskutiert, ob man direkt zur Abstimmung übergehen oder Änderungsvorschläge einbringen wollte. Wurden Änderungsvorschläge gemacht, wurden diese ebenfalls ausformuliert unter die ursprüngliche Empfehlung für alle sichtbar niedergeschrieben. Anschließend wurde durch den Moderator eindeutig signalisiert über welche Version abgestimmt wurde und die Abstimmung eröffnet. Es war möglich live zu verfolgen wie viele Mandatsträger abstimmten. So wurde die Abstimmung erst beendet, wenn alle ihre Stimme abgegeben hatten. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass zunächst die Version der Empfehlung zur Abstimmung gestellt wurde, die inhaltlich am weitesten von der Ursprungsversion abwich. Wenn wie in Tabelle 6 beschrieben mehr als 75% der Mandatsträger zustimmten, galt eine Empfehlung als angenommen. War dies nicht der Fall wurde die nächste Version der Empfehlung zur Abstimmung bereitgestellt, bis ein Konsens, teilweise durch erneute Diskussion und Umformulierung, gefunden wurde.

Um Zeit zu sparen und den inhaltlichen Ablauf der Konsensuskonferenz zu optimieren, wurde zuvor eine online-Vorabstimmung zu allen Empfehlungen durchgeführt. Empfehlungen, die im Rahmen dieser Vorabstimmung eine Zustimmung von >95% bei mindestens 66%iger Beteiligung der stimmberechtigten Mandatsträger erhielten und zu denen es keine inhaltlich relevanten Änderungsvorschläge gab, galten als vorab-konsentiert und mussten bei der Konsensuskonferenz nicht erneut diskutiert/abgestimmt werden. Ähnlich wurde mit Empfehlungen umgegangen, für die es in dieser Leitlinien-Aktualisierung keine Änderungen zur Ursprungsversion gab, d.h. für die keine neue Literatur und damit keine neue Evidenz gefunden wurde. Dies bezog sich hauptsächlich auf die Kapitel „Verhalten während/nach der Erkrankung“ und „Nachsorge“. Diese unveränderten Empfehlungen wurden auf der Konsensuskonferenz im Block zur Abstimmung bereitgestellt und nach Zustimmung der Mandatsträger, diese ohne erneute Einzelabstimmung zu übernehmen, als konsentiert in die aktualisierte Version der Leitlinie übernommen. Dieses Verfahren wurde allen Teilnehmern im Vorfeld der online-Abstimmung kommuniziert. Zudem erhielten alle Teilnehmer 10 Tage vor der Konferenz den aktuellen Leitlinientext und alle neu vorgeschlagenen Empfehlungen, bzw. auch die, für die sich kein Änderungsvorschlag ergab.

5.4.4.4. Konsentierung im DELPHI-Verfahren mittels online-Umfrage

Die in den Konsensuskonferenzen aus zeitlichen Gründen nicht vollständig konsentierten Kapitel „Diagnostik und Stadieneinteilung“, „Therapie von Subgruppen“, „Rezidivtherapie“ und „Nachsorge“ wurden über ein online-Abstimmungsverfahren abgestimmt (wie bereits beschrieben). Alle Mandatsträger erhielten hierfür alle zu konsentierenden Empfehlungen nach Kapiteln sortiert in einzelnen Umfragen. Zusätzlich wurden allen Beteiligten die Hintergrundtexte zu entsprechenden Kapiteln zur Verfügung gestellt. Die Teilnehmer konnten nun, wie bei der Konsensuskonferenz, einer Empfehlung zustimmen, diese ablehnen, sich enthalten oder sich aufgrund von Interessenkonflikten enthalten. Zusätzlich konnten Kommentare als Begründung hinterlassen werden. Änderungsvorschläge die im Zuge der online-Vorabstimmung gemacht wurden, standen bei der online-Konsentierung ebenfalls in ausformulierter Form zur Abstimmung bereit. Die Mandatsträger hatten drei Wochen Zeit online abzustimmen.

5.4.4.5. Online-Konferenz

Für 14 Empfehlungen, die zur online-Abstimmung bereitstanden, konnte kein Konsens durch mehrheitliche Zustimmung gefunden werden. Da diese 14 Empfehlungen gesteigertes Diskussionspotential aufwiesen, wurde entschieden, eine weitere Konferenz einzuberufen. Um den zeitlichen Rahmen und Aufwand für alle Mandatsträger möglichst gering zu halten und die Veröffentlichung der Leitlinie zügig voran zu bringen, wurde beschlossen die letzten 14 Empfehlungen im Rahmen einer online-Konferenz zu diskutieren und konsentieren.

Die online-Konferenz fand am 04.09.2017 statt und wurde von Frau Dr. Monika Nothacker moderiert. Zur Durchführung wurde die Software „GoToWebinar“ verwendet. Allen Teilnehmern wurde vorab eine Testeinwahl in den virtuellen Konferenzraum angeboten.

Teilnehmer der online-Konferenz:

Moderation:

- Dr. med. Monika Nothacker MPH
- Herr Thomas Langer

Stimmberechtigte Mandatsträger:

- Prof. Dr. med. Gerald Antoch
- Prof. Dr. med. Peter Borchmann
- Prof. Dr. med. Andreas Buck
- Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich
- Prof. Dr. med. Andreas Engert
- Prof. Dr. med. Christoph Dietrich
- Prof. Dr. med. Christian Görg
- Dr. med. Ulrike Holtkamp
- Prof. Dr. med. Jens Huober
- Dr. med. Birgit Leibbrand
- Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger

Nicht stimmberechtigte Teilnehmer:

- Frau Angela Aldin
- Frau Carolin Bürkle
- Dr. med. Dennis Eichenauer
- Dr. rer. nat. Dirk Eyding
- Frau Tina Jakob
- PD Dr. med. Nicole Skoetz
- Dr. med. Corinna Trenker
- PD Dr. med. Bastian von Tresckow
- Herr Aaron Weigl

Zu Beginn der online-Konferenz wurde eine Probeabstimmung durchgeführt, damit alle Stimmberechtigten sich mit dem Programm und der Abstimmfunktion vertraut machen konnten. Außerdem wurde wie bei der Konsensuskonferenz auf die Möglichkeit hingewiesen sich bei der Abstimmung aufgrund von Interessenkonflikten zu enthalten.

Während der online-Konferenz teilte Frau PD Dr. Nicole Skoetz ihren Bildschirm mit den anderen Teilnehmern, sodass jeder dasselbe Word-Dokument mit den abzustimmenden Empfehlungen sehen konnte. Umformulierungsvorschläge konnten live geäußert und verfolgt werden. Ebenso war eine von Frau Dr. Monika Nothacker (AWMF) moderierte Diskussion zu jeder Empfehlung möglich. Innerhalb von zwei Stunden wurden alle verbleibenden Empfehlungen konsentiert.

6. Ableitung der Qualitätsindikatoren

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) 2017).

Die Generierung der Qualitätsindikatoren (QI) wurde in folgenden Schritten durchgeführt:

6.1. Bestandsaufnahme

Bei der Suche nach bereits bestehenden internationalen und nationalen Qualitätsindikatoren erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums (2014 bis 07.11.2017). Weitere Einschränkungen bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgten nicht.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken: Medline über <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> & Cochrane über <http://www.cochranelibrary.com/>
- Webseiten von nationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten von internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und sind in der Anlage 1 aufgeführt.

Die Recherche führte zu keinen nationalen QI, aber 4 internationalen QI, die ebenfalls in das Dokument eingefügt wurden (siehe 6.3).

6.2. Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potentieller QI)

Soweit möglich, wurden im Vorfeld des Anwesenheitstreffens aus den starken Empfehlungen der Leitlinien-Aktualisierung (n=26) potentielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. In die Liste wurden auch die bereits bestehenden 12 QI aus der LL Version 1 (2013) integriert. Diese Liste und das Dokument mit den internationalen QI wurden den Mitgliedern der AG im Vorfeld des Anwesenheitstreffens zugesandt.

6.3. Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung)

Das Treffen der AG QI, die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe, je einem Vertreter der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems und des OL bestand, fand am 07.12.2017 statt. In dem Treffen wurde den Teilnehmern der Prozessablauf der QI-Erstellung sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert.

Bei den bestehenden QI aus der LL Version 2013 wurde auf Basis der ggf. im Aktualisierungsverfahren geänderten zugrundeliegenden Empfehlung entschieden, ob der QI bestehen bleiben soll oder nicht. Wenn der QI bestehen bleiben sollte, musste ggf. eine Änderung der QI-Definition erfolgen, wenn sich die zugrundeliegende Empfehlung im Aktualisierungsprozess verändert hatte (QI 5: BEACOPP eskaliert bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom: streichen der Zyklen-Anzahl BEACOPP; QI 7: Strahlentherapie bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom: streichen der Zyklen-Anzahl BEACOPP und der Größe des Resttumors). Außerdem wurden die Zähler- und Nenner-Definitionen der QI 1,5, 7 und 9 redaktionell angepasst, um sie mit dem Basisdatensatz der klinischen Krebsregister abbilden zu können.

Ergebnisse der Bewertung der bisherigen QI (2013):

7 der 12 QI wurden gestrichen:

- QI 3: Diagnostik und Stadieneinteilung: Stadieneinteilung: Zugrundeliegende Empfehlung entfällt
- QI 4: Therapie des frühen Stadiums: Kombinierte Strahlen-Chemotherapie, Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen, ergänzende Strahlentherapie: QI als nicht messbar eingestuft, Empfehlung eignet sich besser als Anforderung in einem Erhebungsbogen für zertifizierte Zentren als für einen QI
- QI 6: Therapie des fortgeschrittenen Stadiums: PET nach Chemotherapieabschluss; Dopplung mit neuem QI 6: PET/CT nach Chemotherapie bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom (neu 2018)
- QI 8: Therapie von Subgruppen: Therapieempfehlungen bei NLPHL: gestrichen wegen großen Erhebungsaufwand im Vergleich zum Nutzen (= Ausschlussgrund 3)
- QI 10 und QI 11: Verhalten während/ nach der Erkrankung: Supportivtherapie: Empfehlung eignet sich besser als Anforderung in einem Erhebungsbogen für zertifizierte Zentren als für einen QI und fehlender Hinweis auf Verbesserungspotential (= Ausschlussgrund 2)
- QI 12: Verhalten während/ nach der Erkrankung: Supportivtherapie: QI ist nicht messbar, weil die Bestrahlung der Blutprodukte nicht zu erfassen ist (= Ausschlussgrund 1)

Darüber hinaus wurde die unter Punkt 1.2 generierte Zusammenstellung aus den Empfehlungen der Leitlinie und der internationalen QI diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potentieller QI generiert werden könne. Folgende Ausschlusskriterien kamen bei diesem ersten Screening zur Anwendung:

Tabelle 7: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen QI

Nr.	1	2	3	4
Begründung	Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben)	Fehlender Hinweis auf Verbesserungspotential	Fehlende Verständlichkeit u/o großer Erhebungsaufwand in Verhältnis zu Nutzen	Sonstiges (mit Freitexteingabe in Liste der Empfehlungen)

Die Diskussion und primäre Sichtung der QIs ergab ein Set von 4 potentiellen QIs.

6.4. Bewertung

Das vorselektierte Set der 4 potentiellen QI wurde mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie durch das interdisziplinäre Gremium der AG QI bewertet. Jeweils mit dem unten abgebildeten Bogen erhielten die Bewertenden seitens der Krebsregister und des Zertifizierungssystems der DKG pro Indikatorvorschlag die Informationen zur Datenverfügbarkeit. Angenommen wurden die QI, bei denen mind. 75% der Teilnehmer die Kriterien 1,2,3 und 5 mit „Ja“ und das Kriterium 4 mit „Nein“ bewertet haben. Die Auswertung dieser Abstimmungen erfolgte durch einen Methodiker, der nicht am QI-Entwicklungsprozess teilgenommen hatte.

QI-Nr.	Möglicher Qualitätsindikator	Empfehlung	Angaben der S3 Leitlinie im Hinblick auf a) Qualitätsziel und b) Evidenzgrundlage
1.	Z		
	N		
<p>Information zur Datenverfügbarkeit (Stand 05/2017): [dies wird von den Registern und den Zentren ausgefüllt]</p> <p>Die Erfassung ist seitens der Klinischen Krebsregister über den einheitlichen Onkologischen Basisdatensatz und seiner Module gewährleistet: ja / nein</p> <p>Die Erfassung ist Teil des Zertifizierungssystems der DKG: ja / nein</p> <p>Ggf. welche Ergänzungen wären erforderlich?</p>			
			Nein
			Ja
1.	Kriterium: Der Qualitätsindikator erfasst für den Patienten relevante Verbesserungspotentiale.		
2.	Kriterium: Der Indikator ist klar und eindeutig definiert.		
3.	Kriterium: Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den Leistungserbringern beeinflusst werden kann.		

QI-Nr.	Möglicher Qualitätsindikator	Empfehlung	Angaben der S3 Leitlinie im Hinblick auf a) Qualitätsziel und b) Evidenzgrundlage
4.	Kriterium: Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?		
5.	Kriterium: Die Daten werden beim Leistungsbringer routinemäßig dokumentiert oder eine zusätzliche Erhebung erfordert einen vertretbaren Aufwand		

Zusätzlich bestand die Möglichkeit, zu den im Folgenden genannten Kriterien Kommentare abzugeben:

	Kommentar
Risikoadjustierung Können spezifische Merkmale von Patienten z.B. Alter, Komorbidität oder Schweregrad der Erkrankung die Ausprägung des QI beeinflussen?	
Implementierungsbarrieren Gibt es Implementierungsbarrieren, die es zu beachten gilt?	

6.5. Telefonkonferenz:

Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte am 19.12.2017 eine moderierte Telefonkonferenz, in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert wurden. Auf Basis der Bewertungen und der Diskussion wurde final ein Set von 9 QI konsentiert (5 QI von Version 1 und 4 QI aus der Aktualisierung Version 2).

Die Primärliste der potentiellen Qualitätsindikatoren inklusive der Ausschlussgründe, die o.g. Zusammenstellung der internationalen QI und die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat oder Office des Leitlinienprogramms Onkologie erhältlich.

7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Nach der Fertigstellung der Leitlinie wurde eine externe Kommentierung der Leitlinie und des Leitlinienreports vorgesehen. Beide Dokumente wurden zu diesem Zweck für vier Wochen online auf der OL-Homepage und der Website der DGHO eingestellt und konnten mittels Formblatt kommentiert werden. Alle an der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften wurden per E-Mail auf die Leitlinie aufmerksam gemacht und um Kommentare gebeten, welche an das Leitliniensekretariat zu richten waren. Sämtliche dort eingegangenen Kommentare wurden dokumentiert und klassifiziert (redaktionelle Änderungen; Änderungen die der Zustimmung der Mandatsträger bedürfen). Auf Anfrage werden alle Kommentare im Leitliniensekretariat einsehbar sein.

Zusätzlich wurde ein Review-Verfahren sowohl bei klinisch als auch bei methodisch anerkannten Experten durchgeführt, u.a. durch Vertreter des Onkologischen Leitlinienprogramms.

7.1. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Nach Abschluss der internen Begutachtung der Leitliniendokumente konnte die Leitlinie im Rahmen einer 6-wöchigen Konsultationsphase (21.12.2017 bis zum 05.02.2018) durch die Fachöffentlichkeit kommentiert werden. Hierzu wurde eine Konsultationsfassung der Leitlinie auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie eingestellt und über mehrere Verteiler und Newsletter der beteiligten Organisationen zur Kommentierung der Konsultationsfassung aufgerufen. Zeitgleich wurden die formale Zustimmung bzw. Stellungnahmen der an der Leitlinie direkt beteiligten Organisationen eingeholt

Insgesamt gingen im Rahmen der öffentlichen Konsultation 17 Kommentare von 6 Personen oder Organisationen ein. Die Kommentare wurden zunächst von Wissenschaftlern der Evidence based Oncology gesichtet und hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz klassifiziert. Anschließend wurden in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Kapitelautoren Empfehlungen zum Umgang mit den Kommentaren erstellt. Abschließend wurden die Kommentare, die Empfehlungen betrafen in pseudonymisierter Form mit der gesamten Leitliniengruppe vom 27.03.2018 bis 17.04.2018 diskutiert und konsentiert.

Inhaltliche Kommentare und die daraus resultierenden Änderungen mit Begründung ggf. auch bei Beibehaltung des ursprünglichen Textentwurfs können Tabelle 8 entnommen werden.

Das Layout betreffende und orthographische sowie syntaktische Kommentare wurden eingearbeitet und sind hier nicht gelistet.

Tabelle 8: Kommentare zur Konsultationsfassung der Leitlinie und Reaktionen der Leitliniengruppe

	Kommentar	Reaktion
1	<i>„Die Unterscheidung in EK 10.9a und 10.9b ist irrational und ohne Evidenz. Außerdem berufspolitisch das völlig falsche Signal. Eine Begründung der Statements fehlt im</i>	<i>Nach Rücksprache mit entsprechender Fachgesellschaft und dem Leitlinienprogramm</i>

	Kommentar	Reaktion												
	<p>Text komplett. ... [allen Patienten soll eine Anschlussrehabilitation angeboten werden]“.</p> <p>Die Empfehlungen:</p> <table border="1"> <tr> <td>10.9 a</td> <td>Anschlussrehabilitation < 65 Jahre</td> </tr> <tr> <td>EK</td> <td>Patienten <65 Jahren soll aktiv eine Anschlussrehabilitation angeboten werden.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Konsens</td> </tr> <tr> <td>10.9 b</td> <td>Anschlussrehabilitation > 65 Jahre</td> </tr> <tr> <td>EK</td> <td>Patienten >65 Jahren kann eine Rehabilitationsmaßnahme angeboten werden.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Konsens</td> </tr> </table>	10.9 a	Anschlussrehabilitation < 65 Jahre	EK	Patienten <65 Jahren soll aktiv eine Anschlussrehabilitation angeboten werden.		Konsens	10.9 b	Anschlussrehabilitation > 65 Jahre	EK	Patienten >65 Jahren kann eine Rehabilitationsmaßnahme angeboten werden.		Konsens	<p>Onkologie: Die Empfehlungen werden aus der jetzigen Version der Leitlinie gelöscht, der Hintergrundtext bleibt erhalten. Im 2. Update, dessen Bearbeitung Ende 2018 beginnt, werden die Empfehlungen in überarbeiteter Form wieder aufgenommen.</p> <p>Dieses Vorgehen wurde von den Mandatsträgern der Leitliniengruppe konsentiert.</p>
10.9 a	Anschlussrehabilitation < 65 Jahre													
EK	Patienten <65 Jahren soll aktiv eine Anschlussrehabilitation angeboten werden.													
	Konsens													
10.9 b	Anschlussrehabilitation > 65 Jahre													
EK	Patienten >65 Jahren kann eine Rehabilitationsmaßnahme angeboten werden.													
	Konsens													
2	<p>„Gibt es einen inhaltlichen Grund für die starke soll-Empfehlung zu Bevorzugung der IS-Strahlentherapie bei den frühen Stadien und die abgeschwächte sollte-Empfehlung bei den intermediären Stadien? Oder sollte dies angeglichen werden (Empfehlung 6.9 zu einer starken sollte-Empfehlung machen)?“</p> <table border="1"> <tr> <td>6.9</td> <td>Strahlentherapie Feld</td> </tr> <tr> <td>Empfehlungsgrad</td> <td>Im Anschluss an eine systemische Chemotherapie solltesoll eine „involved-site“ gegenüber einer „involved-field“ (IF-)RT bevorzugt angewendet werden.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(Specht 2014)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Starker Konsens</td> </tr> </table>	6.9	Strahlentherapie Feld	Empfehlungsgrad	Im Anschluss an eine systemische Chemotherapie sollte soll eine „involved-site“ gegenüber einer „involved-field“ (IF-)RT bevorzugt angewendet werden.		(Specht 2014)		Starker Konsens	<p>Nach Rücksprache mit den Leitlinien-Arbeitsgruppen wird die Empfehlung 6.9 inhaltlich an die Empfehlung 5.8 (IS-Strahlentherapie bei frühen Stadien) angepasst.</p> <p>Dieses Vorgehen wurde von den Mandatsträgern der Leitliniengruppe konsentiert.</p>				
6.9	Strahlentherapie Feld													
Empfehlungsgrad	Im Anschluss an eine systemische Chemotherapie sollte soll eine „involved-site“ gegenüber einer „involved-field“ (IF-)RT bevorzugt angewendet werden.													
	(Specht 2014)													
	Starker Konsens													
3	<p>Kapitel 11.3.5.</p> <p>11.3.5.a „im Rahmen der Nachsorge“ in : „therapiebegleitend und in der Nachsorge“</p> <p>Begründung: bereits während der Therapie können i.S.d. Fatigue-Prävention Gegenmaßnahmen, wie psychoonkologische Begleitung und auch leichte körperliche Aktivität/Bewegung umgesetzt werden</p>	<p>In Rücksprache mit Kommentatorin und der Arbeitsgruppe des Kapitels 10: Zu Beginn wird zusätzlich zur S3-Leitlinie Supportivtherapie auch auf die S3-Leitlinie</p>												

	Kommentar	Reaktion								
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="352 383 549 450">11.3.5 a</td> <td data-bbox="549 383 1098 450">Früherkennung Fatigue</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 450 549 584">Empfehlungsgrad A</td> <td data-bbox="549 450 1098 584">Patienten <i>sollen</i> im Rahmen der Nachsorge zum Vorliegen von Fatigue-Symptomen befragt werden.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 584 549 674">GRADE ⊕⊕⊕⊖ low</td> <td data-bbox="549 584 1098 674">(Daniels 2013, Daniels 2014, Behringer 2016, Kreissl 2016) Inzidenz Fatigue</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 674 549 730"></td> <td data-bbox="549 674 1098 730">Starker Konsens</td> </tr> </table>	11.3.5 a	Früherkennung Fatigue	Empfehlungsgrad A	Patienten <i>sollen</i> im Rahmen der Nachsorge zum Vorliegen von Fatigue-Symptomen befragt werden.	GRADE ⊕⊕⊕⊖ low	(Daniels 2013, Daniels 2014, Behringer 2016, Kreissl 2016) Inzidenz Fatigue		Starker Konsens	<p><i>Psychoonkologie verwiesen.</i></p>
11.3.5 a	Früherkennung Fatigue									
Empfehlungsgrad A	Patienten <i>sollen</i> im Rahmen der Nachsorge zum Vorliegen von Fatigue-Symptomen befragt werden.									
GRADE ⊕⊕⊕⊖ low	(Daniels 2013, Daniels 2014, Behringer 2016, Kreissl 2016) Inzidenz Fatigue									
	Starker Konsens									
4	<p>Gesammelte Kommentare zu allen PET/CT-Empfehlungen, die durch folgenden Satz auf die Kostenübernahme des PET/CTs eingehen: <i>*CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).</i></p> <p><i>„Ein „CAVE“ also ein „sich hüten (vor)“ in der Empfehlung, das solcherart vor der ausgesprochenen Empfehlung warnt, ist nicht verständlich.</i></p> <p><i>Die Information über den aktuellen Stand der Kostenerstattung der PET/CT in Deutschland wird im Hintergrundtext zu Kapitel 3.3. erläutert. Dies bietet sich auch für [die anderen Kapitel] an, wobei dann ein Verweis auf die bereits formulierten Erläuterungen auf Seite 40, Kapitel 3.3. ausreichend ist.“</i></p> <p>Vorschlag:</p> <p><i>Im Hintergrundtext:</i></p> <p><i>„Zur Kostenerstattung der PET/CT in Deutschland siehe Kapitel 3.3..“</i></p> <p>Die entsprechenden Empfehlungen: 3.3. b / 3.3. c / 3.4.1. a / 3.4.1. b / 5.3. / 6.3. / 7.1. b / 7.2. / 7.3. a / 7.3. b / 7.3. c / 7.4. a / 9.1.1. a / 9.1.1. b / 9.1.1. c / 9.1.2. a / 9.1.2. b / 9.1.3 /</p>	<p><i>Der CAVE-Hinweis zur Kostenübernahme des PET/CTs wurde vom Leitlinienprogramm Onkologie vorgeschlagen. Bereits vorab wurde festgelegt, dass sobald die Verhandlungen zur Kostenübernahme abgeschlossen sind, ein Amendment der Leitlinie ohne diesen CAVE-Hinweis veröffentlicht wird. Die Änderungsvorschläge hierzu werden deshalb hier nicht umgesetzt.</i></p>								
5	<p>Änderung des Hintergrundtextes in Kapitel 3.3.:</p> <p><i>Der Einsatz des PET/CT zum initialen Staging ist aus wissenschaftlicher Sicht unstrittig. Die Kostenübernahme durch die Krankenkassen ist in Deutschland allerdings nicht geklärt. Daher empfiehlt sich eine Einzelfall Abklärung vor der Durchführung des PET/CT.</i></p> <p>Zu:</p>	<p><i>Die Arbeitsgruppe von Kapitel 3 stimmt diesem Änderungsvorschlag zu.</i></p>								

	Kommentar	Reaktion
	<p><i>Der Einsatz des PET/CT zum initialen Staging ist aus wissenschaftlicher Sicht unstrittig. <u>Zu beachten ist, dass die Kosten für eine PET/CT von den gesetzlichen Krankenversicherungen derzeit nur im Einzelfall auf Antrag übernommen werden.</u></i></p> <p>Begründung:</p> <p><i>Private Krankenversicherungen zahlen die PET/CT Untersuchung, die Formulierung „Krankenkassen“ ist daher unzutreffend. Die Modalitäten der Kostenübernahme werden auf Ebene der einzelnen Krankenkasse geregelt, also sehr uneinheitlich. Die vorgeschlagene Änderung beschränkt sich darauf, den derzeitigen Sachverhalt zu schildern.</i></p>	
6	<p>Änderung des Hintergrundtextes in Kapitel 5.4.:</p> <p><i>Gegebenenfalls sind zusätzliche Untersuchungen (PET/CT (*CAVE Kostenübernahme); Kernspintomographie, Szintigraphie, Knochenmarkpunktion; Röntgenuntersuchung etc.) je nach ursprünglichem Befall und klinischer Notwendigkeit möglich.</i></p> <p>Zu:</p> <p><i>Gegebenenfalls sind zusätzliche Untersuchungen (PET/CT; Kernspintomographie, Szintigraphie, Knochenmarkpunktion; Röntgenuntersuchung etc.) je nach ursprünglichem Befall und klinischer Notwendigkeit möglich.</i></p> <p>Begründung:</p> <p><i>Die Information über den aktuellen Stand der Kostenerstattung der PET/CT in Deutschland wird im Hintergrundtext zu Kapitel 3.3. erläutert und in jedem der vorstehenden Kapitel wiederholt bzw. ein Verweis auf die ausführliche Erläuterung auf Seite 40, Kapitel 3.3. gegeben. Auf Seite 59 kann dann der rudimentäre Hinweis „CAVE Kostenübernahme“) ohne inhaltlichen Verlust entfallen, wie etwa auch auf Seite 64 oder Seite 111.</i></p>	<p><i>In Rücksprache mit dem Leitlinienprogramm Onkologie bleibt der CAVE-Hinweis im Hintergrundtext bestehen. Siehe auch Umgang mit Kommentar 4.</i></p>
7	<p>Änderung des Hintergrundtextes in Kapitel 6.1.:</p> <p><i>Gegebenenfalls sind zusätzliche Untersuchungen (18FDG-PET/CT, Kernspintomographie, Szintigraphie, Knochenmarkpunktion, Röntgenuntersuchung etc.) je</i></p>	<p><i>Die Arbeitsgruppe von Kapitel 6 stimmt dem Änderungsvorschlag zu.</i></p>

	Kommentar	Reaktion
	<p><i>nach ursprünglichem Befall und klinischer Notwendigkeit angezeigt.</i></p> <p>Zu:</p> <p><i>Gegebenenfalls sind zusätzliche Untersuchungen (PET/CT, Kernspintomographie, Szintigraphie, Knochenmarkpunktion, Röntgenuntersuchung etc.) je nach ursprünglichem Befall und klinischer Notwendigkeit angezeigt.</i></p> <p>Begründung:</p> <p><i>In Kapitel 3.4.1. Seite 43 wird erläutert, dass in dieser Leitlinie bei der PET/CT immer die Untersuchung mit dem Radiopharmakon F-18-FDG gemeint ist. „18FDG-“ kann daher ohne inhaltlichen Verlust entfallen.</i></p>	
8	<p><i>„Es werden Stadieneinteilungen erwähnt, die von Ann Arbor, die nach Cotswold modifiziert wurde und zusätzliche Risikofaktoren beinhaltet. Im Text ist dann mal von Lugano-Klassifikation die Rede, ohne dass diese näher erläutert wird. Die UICC TNM-Klassifikation erwähnt die Lugano-Klassifikation als Grundlage ihrer Klassifikation und empfiehlt deren Anwendung“.</i></p>	<p><i>In Rücksprache mit der Arbeitsgruppe: „Die Lugano Klassifikation ist ein Experten-Konsens, der keine Evidenz abbildet und von uns (und anderen) nicht strikt verwendet wird. Sie sollte daher nicht in der Leitlinie als System im Staging (und auch nicht als generelles System zur Beurteilung des Ansprechens) definiert werden.“</i></p>
9	<p><i>In Kapitel 10.09. „Der Begriff Anschlussheilbehandlung (Überschrift) ist antiquiert und muss <u>Anschlussrehabilitation</u> heißen.“</i></p> <p><i>„Für die Rehabilitation ist nicht nur das SGB V sondern auch das SGB VI relevant.“</i></p>	<p><i>Die Arbeitsgruppe von Kapitel 10 stimmt dem Änderungsvorschlag zu.</i></p>
10	<p><i>In Kapitel 3.5.</i></p> <p><i>Empfehlungen: 3.5a/c/d „mit dem Wort ‚soll‘ sind jeweils Kann- und keine Muss-Bestimmungen formuliert. Dies erscheint aus fachlichen Gründen zudem angesichts der Zertifizierungsanforderungen von Onkoziert für</i></p>	<p><i>Nach Rücksprache mit dem Onkologischen Leitlinienprogramm werden keine Änderungen vorgenommen. „Soll“</i></p>

	Kommentar	Reaktion
	<i>Onkologische Zentren unzureichend (vgl. hier 1.4.2: Jedem Patienten muss .. ort- und zeitnah ... [Nachweis erforderlich]. Das <u>Angebot muss niederschwellig erfolgen.</u>)“</i>	<i>entspricht der stärksten Empfehlungsform.</i>
11	<p>Kapitel 3.5</p> <p>Originaltext:</p> <p>Jedem Patienten mit Hodgkin-Lymphom sollte die Möglichkeit eines psychoonkologischen Gesprächs orts- und zeitnah angeboten werden und der Bedarf nach psychoonkologischer Betreuung geklärt werden. Das Angebot sollte niedrigschwellig erfolgen, z.B. mittels eines psychoonkologischen Screeningverfahrens (z.B. Disstress-Thermometer) (Richardson 2011).</p> <p>Kommentar: Zeile 13-15 (vgl. auch Zeile 21): „<i>Das Distress Thermometer als validiertes Messinstrument erfasst den Bedarf und enthält KEIN Angebot.</i>“</p>	<i>Dieser Kommentar wurde in einem anderen Kommentar (12) erneut aufgegriffen. Siehe Kommentar 12.</i>
12	<p>Kapitel 3.5</p> <p>Originaltext:</p> <p>Jedem Patienten mit Hodgkin-Lymphom sollte die Möglichkeit eines psychoonkologischen Gesprächs orts- und zeitnah angeboten werden und der Bedarf nach psychoonkologischer Betreuung geklärt werden. Das Angebot sollte niedrigschwellig erfolgen, z.B. mittels eines psychoonkologischen Screeningverfahrens (z.B. Disstress-Thermometer) (Richardson 2011). Dazu sollten alle Patienten von ärztlicher Seite frühzeitig über die Möglichkeiten psychoonkologischer Unterstützung im stationären und ambulanten Bereich informiert werden. Psychoonkologische Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patienten auszurichten. Zur Bedarfsfeststellung sollten neben dem klinischen Urteilsbild die von der Deutschen Krebsgesellschaft empfohlenen validierten Messinstrumente wie z. B. das bereits oben erwähnte Distress-Thermometer (Mehnert 2006), die HADS (hospital anxiety and depression scale) oder die psychoonkologische Basisdokumentation (PoBaDo) (Herschbach 2008), herangezogen werden. Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden. Die S3 Leitlinie Psychoonkologie gibt krankheitsübergreifend Empfehlungen zum Thema</p>	<p><i>Nach Rücksprache mit der Arbeitsgruppe: Ablehnung des Änderungsvorschlages.</i></p> <p><i>Begründung: Es wird in der Leitlinie sehr bewusst auf die Psychoonkologie-Leitlinie verwiesen und es macht wenig Sinn in der vorliegenden Leitlinie weiter über diesen Verweis hinauszugehen. Fachfremde Empfehlungen sollen in dieser Leitlinie nicht revidiert/korrigiert werden müssen. Der Text der Leitlinie bleibt so wie ursprünglich geschrieben bestehen.</i></p>

	Kommentar	Reaktion
	<p>Diagnostik und ermöglicht es somit ein umfassendes und bedarfsadaptiertes Angebot im Bereich der Psychoonkologie für den Patienten zu erstellen.</p> <p>Kommentar: Zeile 16/19: „ <i>Der bisherige Text regelt NICHT, wer/wie ein Angebot machen soll. Dies sollte sinnvollerweise mit der Bedarfserhebung mittels klinischem Urteil kombiniert werden.</i>“</p> <p>Daher sinnvolle Reihenfolge→</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Allg. Informationen und Angebot psychoonkologischer Unterstützung durch den Arzt</i> • <i>Validiertes Messinstrument zur Bedarfserhebung → Auswertung→ Bedarf JA/NEIN</i> • <i>Bedarf JA: klinisches Urteil durch eine/n entsprechend qualifizierte/n Psychoonkologe/in, der/die dann auch das entsprechende Angebot machen und die Behandlung durchführen sollte</i> <p>Umformulierungsvorschlag:</p> <p><i>Psychonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden. Dazu sollte jeder Patient mit Hodgkin-Lymphom von ärztlicher Seite frühzeitig über die Möglichkeit psychoonkologischer Unterstützung im stationären und ambulanten Bereich informiert werden. Standardmäßig sollte zur Klärung des individuellen Bedarfes nach psychoonkologischer Betreuung eines der von der Deutschen Krebsgesellschaft empfohlenen validierten psychoonkologischen Messinstrumente eingesetzt werden, wie z.B. das Distress-Thermometer (Mehnert 2006; Richardson, 2011), die HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), die psychoonkologische Basisdokumentation (PoBaDo) (Herschbach 2008) oder das Hornheider Screening-Instrument (Strittmatter, Mawick & Tilkorn, 2003). Falls das jeweilige Instrument einen Bedarf anzeigt, sollte ein/e Psychoonkologe/in durch persönliche Kontaktaufnahme mit dem Patienten ein klinisches Urteil bilden und ein entsprechendes Beratungs- bzw. Behandlungsangebot machen. Die dann folgenden psychoonkologischen Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patienten auszurichten. Weitere Informationen sind der S3 Leitlinie Psychoonkologie zu entnehmen, die krankheitsübergreifend Empfehlungen zum Thema Diagnostik gibt und es somit ermöglicht, ein umfassendes und bedarfsadaptiertes Angebot im Bereich der Psychoonkologie für den Patienten zu erstellen.</i></p>	

	Kommentar	Reaktion
13	<p>Kapitel 5.4. (letzter Abschnitt)</p> <p>Bitte um Ergänzung:</p> <p><i>„Insgesamt liegt jedoch wenig Evidenz zur Bestrahlung von Patienten mit Hodgkin Lymphomen mittels Protonen vor. Daher hat sich das Experten Panel der DEGRO auf eine Empfehlung verständigt. Lediglich im Falle paradoxer präkardialer Lymphome oder in Fällen, <u>bei denen durch eine appa-Technik eine relevante Überlappung des Zielvolumens und der Brustdrüsen vorliegt</u>, kann zur Verringerung der Dosisbelastung für Risikoorgane (Herz und weibliche Brust) eine Bestrahlung mit Protonen geprüft und bei besserer Schonung entsprechend den Kriterien der Empfehlung eine Bestrahlung mit Protonen durchgeführt werden.“</i></p>	<p><i>Die Arbeitsgruppe von Kapitel 5 stimmt dem Änderungsvorschlag zu.</i></p>
14	<p>Empfehlung 11.2g</p> <p>„Rückmeldung einer Hodgkin-Patientin zur Konsultationsfassung, die ich in Absprache mit ihr anonymisiert weitergebe. Der Sachverhalt, den sie beschreibt, betreffend Mammografie-Screening, erscheint mir bedenkenswert. Ihr Vorschlag ist, auch für Frauen ab 50 Jahren nach Hodgkin-Diagnose und -Therapie ein individualisiertes Screening zu empfehlen.“</p> <p><i>„Die Einladungen zum regulären Mammographie-Screening erhält jede Frau sowieso. Jede kann dann für sich entscheiden, ob sie an diesen Untersuchungen teilnimmt. Der Verweis in einer LL auf das Screening führt aber dazu, dass die Kostenübernahme für andere Untersuchungen, die für die Frau nach Bestrahlung sinnvoll sein könnten, wie z. B. ein MRT, von Krankenversicherungen abgelehnt werden. D. h., dass die Frau mit 49 Jahren noch als Hochrisikopatientin behandelt wird und zumindest in XXX im gleichen Programm wie Patientinnen mit erblichem Brustkrebs untersucht wird. Mit dem 50. Geburtstag fällt sie da raus – unabhängig von allen anderen Risikofaktoren wie Bestrahlung in der Pubertät oder hohe Gesamtdosis – und kann sich nur noch für zweijährliche Mammographien entscheiden.</i></p> <p><i>Bitte beachten Sie, dass die Patientinnen ein erhöhtes Brustkrebs-Risiko haben, weil sie bestrahlt wurden. Keiner weiß, welche Wirkung regelmäßige Mammographien bei diesen bestrahlten Patientinnen haben. Vielleicht haben sie bereits eine Sekundärneoplasie gehabt wegen der Bestrahlung. Oder zusätzlich andere Strahlenschäden. Vielleicht wollen sie einfach möglichst wenig weitere</i></p>	<p><i>In Rücksprache mit Leitlinienkoordination und Onkologischem Leitlinienprogramm kann der Änderungsvorschlag hier nicht mehr umgesetzt werden, allerdings wird auf das erneute Update der Leitlinie mit Beginn gegen Ende 2018 hingewiesen, bei dem der Vorschlag berücksichtigt wird. Begründet wird das Vorgehen damit, dass die zugrundeliegende Empfehlung so auf der Konsensuskonferenz bereits ausführlich diskutiert und von den Mandatsträgern konsentiert wurde.</i></p>

	Kommentar	Reaktion
	<i>Strahlung. Das ist aber egal. Mammographie-Screening oder nichts. Steht ja auch in der Leitlinie.“</i>	
15, 16, 17	<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>15) Annahme: Pat, < 60 Jahre mit fortgeschrittenem HL.</p> <p>Das Intererims-PET sei nun negativ nach 2 x BEACOPPesc. Demnach müsste er nun weitere 2 Zyklen BEACOPPesc gemäß HD18 bekommen (Absatz 7.1b).</p> <p>Bzgl. der konsolidierenden RTx wird im Absatz 7.3a und 7.3b nicht explizit auf die Patienten eingegangen, die ein negatives Interims-PET hatten und somit nur insg. 4 x BEACOPPesc bekommen haben.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Patienten weiterhin ein negatives PET-CT haben werden ist groß. Es wird nicht klar festgelegt, ob zusätzlich auch auf die konsolidierende CTx verzichtet werden soll, was ja eine weitere deutliche Reduktion der Therapieintensität für diese Patienten bedeuten würde (zuvor ja 6 x BEACOPP esc.).</p> <p>16) Im Fließtext wird später zudem ausgeführt: „Innerhalb Deutschlands gilt als Therapiestandard der Verzicht auf eine konsolidierende Bestrahlung bei negativem PET/CT nach mindestens 6 Zyklen BEACOPPeskaliert. Siehe hierzu auch Kapitel 1 7.3 „PET/CT nach 2 Chemotherapieabschluss“. (S. 80 Zeilen 48/49 – S. 81 Z 1/ 2)</p> <p>Demnach müssten die Patienten nach 4 x BEACOPPesk unabhängig vom PET-CT bestrahlt werden.</p> <p>17) Auch ist nicht explizit ausgeführt, warum wieder auf die RTx des Resttumors >1,5cm zurückgegriffen wird (zuvor >2,5 cm analog HD15). Und was wäre bei einem PET-positiven Resttumor von 2 cm nach 6x BEACOPPesk. (wäre es meiner hätte ich damit Probleme, ihn nicht zu bestrahlen...)</p>	<p><i>Zu 15) Nach Rücksprache mit der Arbeitsgruppe von Kapitel 7: Ablehnung.</i></p> <p><i>Begründung: In der S3 Leitlinie ist klar ausgeführt, dass die Indikation zur Bestrahlung PET-basiert erfolgt, nämlich bei PET-positiven Resten >1,5cm. Dass Patienten, die nach 2 Zyklen PET-negativ sind, größtenteils auch nach 4 Zyklen PET-negativ sind, stimmt, es gibt aber auch Ausnahmen. Die Indikation zur Radiatio richtet sich nach der Frage, ob nach Abschluss der Therapie stoffwechselaktives Restgewebe vorhanden ist. Dies ist in der aktuellen Version der Leitlinie ausreichend erklärt.</i></p> <p><i>Zu 16) Nach Rücksprache mit der Arbeitsgruppe: Ablehnung.</i></p> <p><i>Begründung: HD 18 hat gezeigt, dass es auch nach 4 Zyklen ohne RT bei negativem PET geht und der Standard in Deutschland wurde in der Vergangenheit immer durch die Studien für fortgeschrittene Stadien der GHSG bestimmt. Allerdings</i></p>

	Kommentar	Reaktion
		<p><i>kann man natürlich kritisieren, dass ein Studienergebnis nach wenigen Wochen schon den Standard bestimmt. Wenn nicht wird es das aber in Zukunft tun und da die LL nicht nur für 3 Wochen Bestand hat, sollte man es so belassen</i></p> <p><i>Zu 17) Nach Rücksprache mit der Arbeitsgruppe: Ablehnung.</i></p> <p><i>Begründung: PET-Positive Resttumor von 2cm würden ohnehin bestrahlt werden.</i></p>

8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Leitlinie wurde finanziell ausschließlich im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert. Insbesondere die Projektkoordination, die Evidenzsuche und -aufbereitung, sowie anfallende Reisekosten wurden über diese Finanzierung abgedeckt. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

An dieser Stelle möchten wir allen Fachexperten für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

Alle an der Leitlinie beteiligten Personen (Kordinator, Mandatsträger, Steuergruppenmitglieder, Autoren) legten schriftlich Sachverhalte und Beziehungen offen, die auf Interessenkonflikte hinweisen. Hierzu wurde das geltende Formblatt der AWMF verwendet. Die offengelegten Angaben sind in Kapitel 12.1 Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen tabellarisch zusammengefasst. Die Erklärung, inwiefern durch die jeweiligen Interessenskonflikte die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, erfolgte im Rahmen einer Selbsteinschätzung der Experten. Insgesamt gab die Mehrheit der an der Leitlinie Beteiligten an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Im Rahmen der Konsensuskonferenz wurde über das Vorgehen mit Interessenkonflikten diskutiert und festgelegt, dass bei Vorliegen von bedeutsamen Interessenkonflikten, die von der Steuergruppe vorab wie folgt festgelegt wurden: Aktienbesitz, Inhaber eines Patentes, Advisory Board Mitglied oder Drittmittelzuwendung über 50.000 € (z.B. zur Durchführung einer klinischen Studie) eine Doppelabstimmung durchgeführt werden sollte. Eine Abstimmung mit allen Mandatsträgern und eine Abstimmung mit Enthaltung derjenigen mit bedeutsamen Interessenkonflikten. Nach Prüfen der Erklärungen zu den Interessenkonflikten war dies jedoch nicht nötig, da keiner der anwesenden Mandatsträger bedeutsame Interessenkonflikte vorzuweisen hatte.

Die mögliche unangemessene Beeinflussung durch Interessenskonflikte wurde dadurch reduziert, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur durch Methodikerinnen der Klinik 1 für Innere Medizin (Evidence-based Oncology) erfolgte. Die formale Konsensbildung, interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie, sowie die öffentliche Begutachtung bilden weitere Aspekte zur Reduktion von Verzerrungen.

9. Verbreitung und Implementierung

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

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

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

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

Zur Verbesserung der Anwenderfreundlichkeit ist außerdem die Umsetzung der Leitlinien-Empfehlungen in Behandlungspfade vorgesehen und wurde bereits pilotiert. Dies soll die Implementierung in den Klinikalltag erleichtern. Außerdem ist geplant, die weiteren Aktualisierungen der Leitlinie auf einer jährlichen Basis – als sog. „living guideline“ bereitzustellen, um die Aktualität zu sichern.

Intensive Öffentlichkeitsarbeit mittels Beiträgen in Fachzeitschriften, Buchbeiträgen, Vorträgen auf Kongressen, Symposien, Schulungen und Fortbildungen wird die Verbreitung und Implementierung der Leitlinie unterstützen.

10. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades	51
---	----

11. **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	12
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	14
Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)	47
Tabelle 4: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE.....	49
Tabelle 5: Empfehlungsgrade	49
Tabelle 6: Festlegung der Konsensstärke	52
Tabelle 7: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen QI	60
Tabelle 8: Kommentare zur Konsultationsfassung der Leitlinie und Reaktionen der Leitliniengruppe	62

12. Anlagen

12.1. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

Tabelle 7: Potentielle Interessenkonflikte

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Angela Aldin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Prof. Dr. Gerald Antoch	Nein	Ja Siemens Medical Solutions	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DRG	Nein	Uniklinik Düsseldorf, Institut für Radiologie
Chiara Bänsch	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Dr. Christian Baues	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, Klinik für Strahlentherapie
Dr. Karolin Behringer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
PD. Dr. Boris Böll	Ja MSD, Baxalta	Ja Janssen, Takeda, MSD, Celgene Astellas	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, DGIM, BDI, DGIIN	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Prof. Dr. Peter Borchmann	Nein	Nein	Ja Forschungsförderung für klinische Studien	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Dr. Sven Borchmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, EHA, Marburger Bund	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Dr. Lydia Bothe	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin Agentur für medizinisches Marketing (bis 06/14)
Dr. Paul Bröckelmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Prof. Dr. Andreas Buck	Ja Eisai, Bayer, Surgiceye	Ja Siemens	Ja Mallinckroth	Ja Mitbegründer bei Surgiceye	Ja Geschäftsanteile bei Surgiceye (3,48%)	Nein	Ja Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	Nein	Universitätsklinikum Würzburg
Dr. Carolin Bürkle	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, GHSG Studienzentrale
Prof. Dr. Markus Dietlein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	Nein	Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Prof. Dr. Christoh Frank Dietrich	Ja Hitachi, Mindray	Ja Hitachi, Mindray, Supersonic, Novartis,	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO DGVS	Nein	Nein

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
		Pentax, Falk, Bracco, Siemens							
Prof. Dr. Hans Theodor Eich	Nein	Ja Accuray, Merck	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DEGRO	Nein	Uniklinik Münster, Klinik für Strahlentherapie
Dr. Dennis Eichenauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Prof. Dr. Andreas Engert	Ja Takeda/Millennium, Affimed	Ja Takeda/Millennium	Ja Takeda/Millennium, Affimed, BristolMyers Squibb	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Prof. Dr. Hans Henning Flechtner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Magdeburg, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Dr. Markus Follmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (FB Sprecher Leitlinien)	Ja EbM	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Josephine Franke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Michael Fuchs	Nein	Ja Amgen, Celgene, BMS, Takeda	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, EHA	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Rainer Göbel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Landeskrebsregister (BB, BE, MV, SN, ST, TH)
Prof. Dr. Christian Görg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.	Nein	Klinikum der Philipps-Universität, Zentrum für Innere Medizin, Marburg
Marius Goldkuhle	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	S3-Leitlinie CLL	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Prof. Dr. Dr. h.c. Martin-Leo Hansmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGP, IAP	Nein	Universitätsklinikum Frankfurt
Prof. Dr. Marcus Hentrich	Ja Amgen, Janssen, Celgene, Roche, Sanofi, Takeda, Gilead	Ja Amgen, Celgene, Takeda, Janssen, Novartis	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DKG, DGHO, ASCO, EBMT	Nein	Städtisches Klinikum München (bis 12/14) Rotkreuzklinikum München (ab 01/15)
Dr. Ulrike Holtkamp	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO	Nein	Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V., Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe
Prof. Dr. Jens Huober	Ja Novartis, Roche,	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGK, AGO, Deutsche	Nein	Uniklinik Ulm, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
	Pfizer, TEVA, Fesai	Novartis, Roche, Celgene, Genomic Health					Gesellschaft für Gynäkologie u. Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Senologie		Brust- und Genitalkrebszentrum
Dr. Patrick Jahn	Ja Bristol-Myers Squipp, Chugai, Norgine, Clinigen	Ja MSD, Helsinn	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja KOK (Konferenz der onkologischen Kranken- und Kinderkrankenpflege)	Nein	Universitätsklinikum Halle a. d. Saale
Tina Jakob	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Prof. Dr. Carsten Kobe	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Nicola Köhler	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	S3-Leitlinie CLL	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Dr. Stefanie Kreissl	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Dr. Jan Kriz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Bundesverband der deutschen Strahlentherapeuten	Nein	Uniklinik Münster, Klinik für Strahlentherapie

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Thomas Langer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin	Nein	Leitlinienprogramm Onkologie c/o Deutsche Krebsgesellschaft
Dr. Birgit Leibbrand	Ja Ärzttekammer Westfalen (Gutachtertätigkeit)	Nein	Ja Verein zur Förderung der Rehabilitationsforschung e.V.	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, DKG, dapo (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie)	Ja DRV Westfalen	DRV Westfalen, Münster Salzetalklinik Bad Salzuflen, Onkologische Rehabilitation
Jan Lüneberg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DLH Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe
Sascha Macherey	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	S3-Leitlinie CLL	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Dr. Horst Müller	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Prof. Dr. Ralph Naumann	Ja Amgen, Janssen-Cilag	Ja Celgene	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Mandatsträger für DGIO, DGHO, AIO	Nein	Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein gGmbH, Klinik für Innere Medizin
Dr. Monika Nothacker	Ja IQWiG,	Ja Dozentin QM-Kurs Ärztekammer	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsches Netzwerk	Nein	AWMF

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
	IQTIG	Niedersachsen, 2017, und Berlin School of Public Health, 2018, (beides EbM und Leitlinien) Vortrag österreichische Apothekerkammer (Leitlinien, 2015) und Berliner Urologische gesellschaft (2017)	DKH, gesamter Zeitraum im Rahmen des OL 2016-2018: DfG Forschungsprojekt leitlinienbasierte QI				evidenzbasierte Medizin DKG		
PD Dr. Kerstin Rhiem	Nein	Ja AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Krebsgesellschaft, AET	Nein	Uniklinik Köln, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs
Johannes Rosenbrock	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DEGRO	Nein	Uniklinik Köln, Strahlentherapie
Prof. Dr. Andreas Rosenwald	Ja Affimed, MorphSys AG	Ja Roche Pharma AG	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja KML (Kompetenznetz Maligne Lymphome, DGP (Deutsche Gesellschaft für Pathologie), EHA (European Hematology Association))	Nein	Uniklinik Würzburg, Institut für Pathologie

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Dr. Jörn Rüssel	Ja Amgen, Roche Pharma AG, Merck, Celgene, AstraZeneca, Serono	Ja AstraZeneca, Sanofi, GSK, Celgene, Amgen, Novartis, Merck, Serono	Nein	Nein	Ja Bayer AG	Nein		Nein	Uniklinik Halle a.d. Saale, Klinik IV für Innere Medizin, Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät (bis 30.04.2014)
Dr. Stephanie Sasse	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Prof. Dr. Heinz Schmidberger	Nein	Nein	Ja Drittmittel der Firma Varian (USA)	Nein	Nein	Nein	Ja DKG, DEGRO	Nein	Uniklinik Mainz, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
PD Dr. Nicole Skoetz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	S3-Leitlinie CLL; S3-Leitlinie Brustkrebs; S3-Leitlinie Supportivtherapie;	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
PD Dr. Jörg-Peter Stattaus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DRG, DKG	Nein	Bergmannsheil und Kinderklinik Buer, Abteilung für Radiologie
Prof. Dr. Bettina Toth	Ja MSD, Merck Serono, TEVA	Ja Mylan, TEVA, MSD, Merck Serono, Ferring	Ja Merck Serono, Finox, Biogenics	Nein	Nein	Nein	Ja DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und	Nein	Uniklinik Heidelberg, Universität Innsbruck (MUI)

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
							Geburtshilfe), DGGEF (Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Baden-Württembergische Reproduktionszentren e.V., IVF-Kommission (Landesärztekammer Baden-Württemberg)		
Dr. Corinna Trenker	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Nein	Klinikum der Philipps-Universität, Zentrum für Innere Medizin, Marburg
PD Dr. Bastian von Tresckow	Ja Novartis, Takeda	Ja Amgen, Celgene, Novartis, Takeda	Ja MSD, Novartis, Takeda	Nein	Nein	Nein	EHA, DGIM	GHSG	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Aaron Weigl	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	S3-Leitlinie CLL	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Dr. Simone Wesselmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja S-3 Leitlinie Mammakarzinom		Deutsche Krebsgesellschaft
Andrea Will	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	S3-Leitlinie CLL;	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
Dr. Christoph Wyen	Ja Abbie	Ja Abbie, Gilead, Janssen, Hexol, MSD	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin

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

2 = Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

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

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

5 = Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

6 = Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

7 = Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

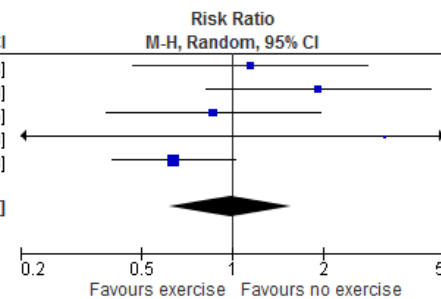
8 = Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

12.2. Ergebnisse aktualisierte Meta-Analysen

12.2.1. Sport bei Patienten mit hämatologisch malignen Erkrankungen Mortalität

moderate Qualität des Endpunktes, da wenige Ereignisse

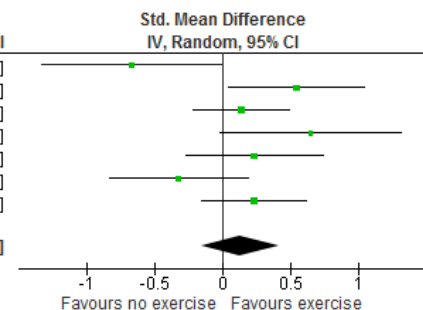
Study or Subgroup	physical exercise		no exercise		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Baumann 2010	8	32	7	32	18.9%	1.14 [0.47, 2.78]
Courmeya 2009	13	60	7	62	20.2%	1.92 [0.82, 4.48]
DeFor 2007	9	51	10	49	21.4%	0.86 [0.38, 1.95]
Jarden 2013	1	34	0	36	2.1%	3.17 [0.13, 75.28]
Wiskemann 2011	17	52	27	53	37.4%	0.64 [0.40, 1.03]
Total (95% CI)		229		232	100.0%	0.98 [0.62, 1.57]
Total events	48		51			
Heterogeneity: Tau ² = 0.09; Chi ² = 6.08, df = 4 (P = 0.19); I ² = 34%						
Test for overall effect: Z = 0.07 (P = 0.95)						



Lebensqualität

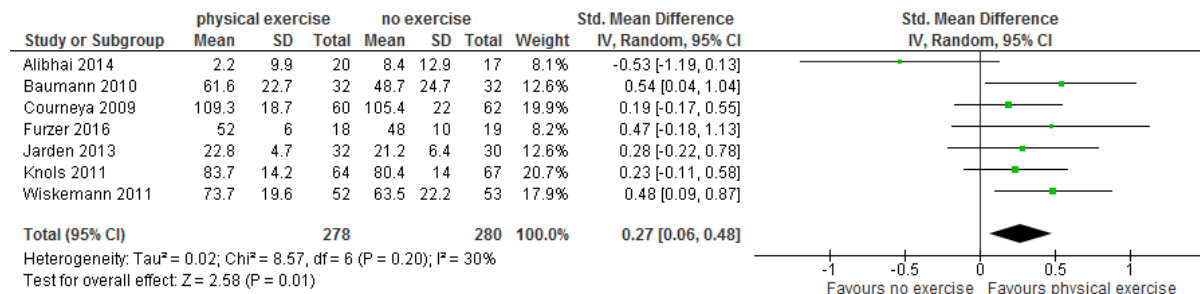
niedrige Qualität des Endpunktes, da wenige Patienten untersucht, potentiell hohes Risiko für Bias: Studien nicht verblindet

Study or Subgroup	physical exercise			no exercise			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Alibhai 2014	0.5	12.7	20	11.7	20.1	17	10.6%	-0.66 [-1.33, 0.00]
Baumann 2010	57.5	21.4	32	45.2	23.3	32	14.3%	0.54 [0.04, 1.04]
Courmeya 2009	151.4	21.7	60	148.1	25.7	62	18.4%	0.14 [-0.22, 0.49]
Furzer 2016	90.2	10.1	18	82.7	12.4	19	10.7%	0.65 [-0.02, 1.31]
Jarden 2013	85.2	14.2	32	81.2	19.6	30	14.3%	0.23 [-0.27, 0.73]
Streckmann 2014	58.3	25	30	66.3	23.9	31	14.2%	-0.32 [-0.83, 0.18]
Wiskemann 2011	61.7	22.2	52	57.1	17.3	53	17.5%	0.23 [-0.15, 0.61]
Total (95% CI)			244			244	100.0%	0.13 [-0.15, 0.41]
Heterogeneity: Tau ² = 0.08; Chi ² = 13.91, df = 6 (P = 0.03); I ² = 57%								
Test for overall effect: Z = 0.90 (P = 0.37)								



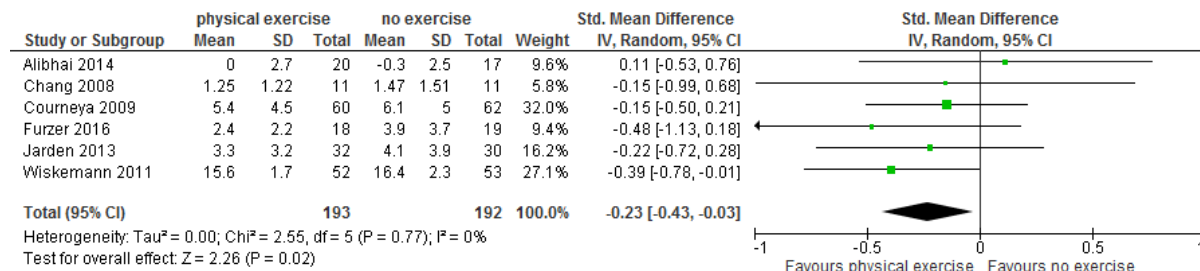
Körperliche Funktion

niedrige Qualität des Endpunktes, da wenige Patienten untersucht, potentiell hohes Risiko für Bias: Studien nicht verblindet



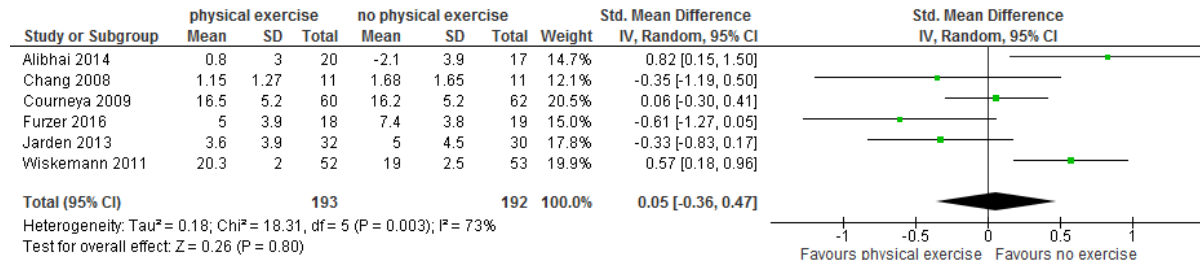
Depression

niedrige Qualität des Endpunktes, da wenige Patienten untersucht, potentiell hohes Risiko für Bias: Studien nicht verblindet



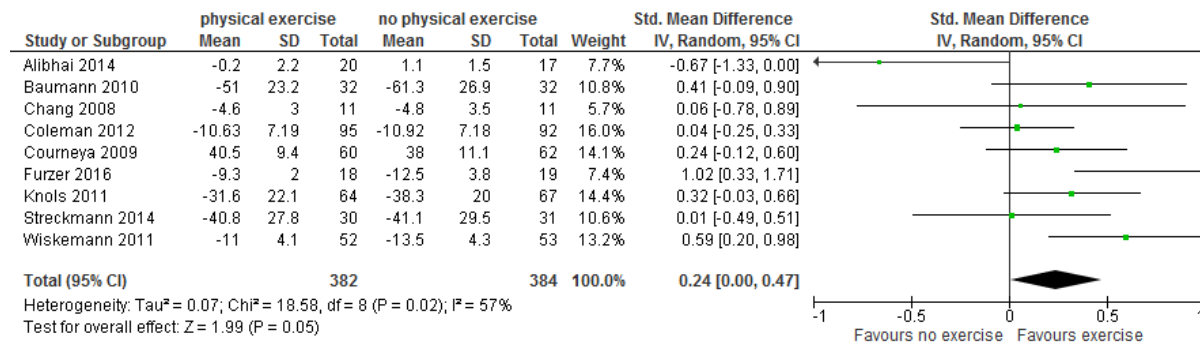
Angst

Sehr niedrige Qualität des Endpunktes, da wenige Patienten untersucht, potentiell hohes Risiko für Bias: Studien nicht verblindet, hohe Heterogenität



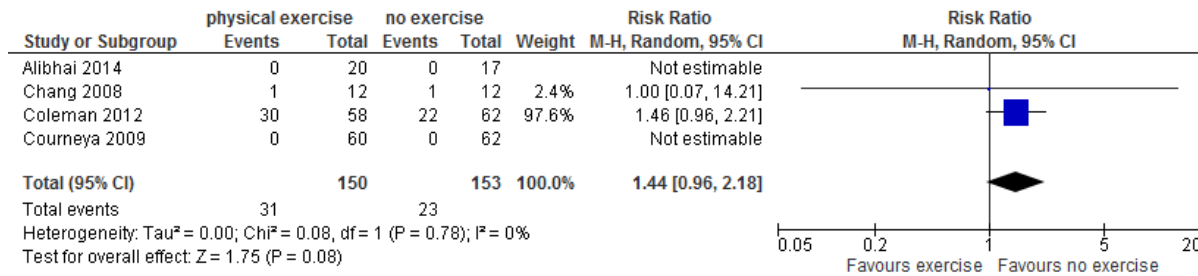
Fatigue

niedrige Qualität des Endpunktes, da wenige Patienten untersucht, potentiell hohes Risiko für Bias: Studien nicht verblindet



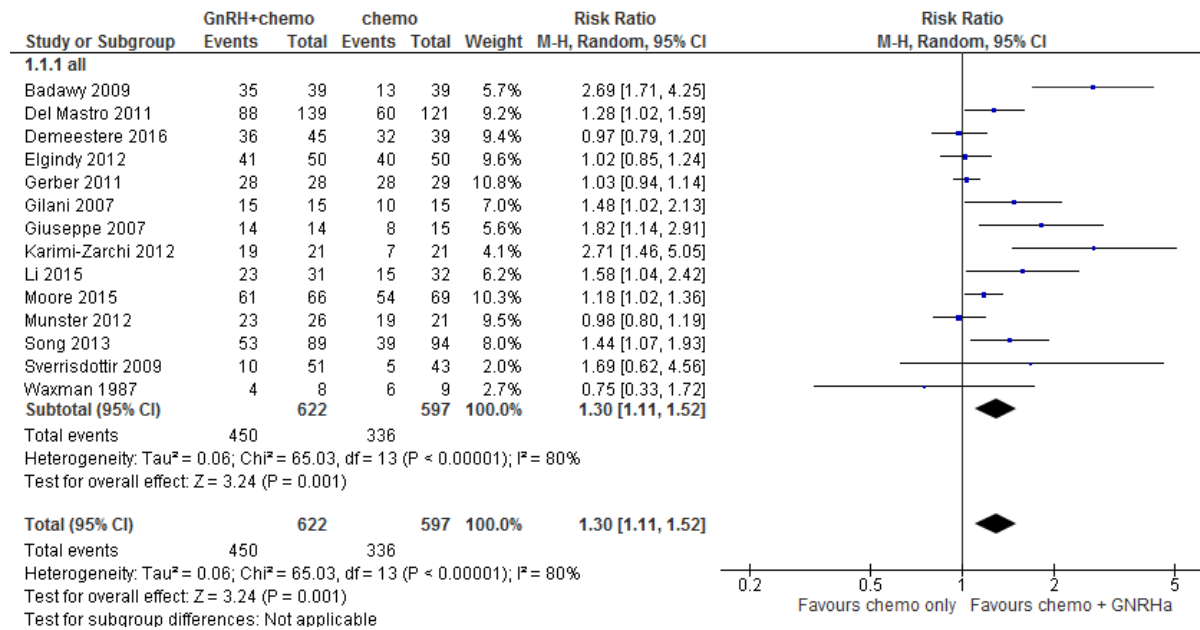
SAE

Sehr niedrige Qualität des Endpunktes, da sehr wenige Patienten untersucht, Baseline Imbalance



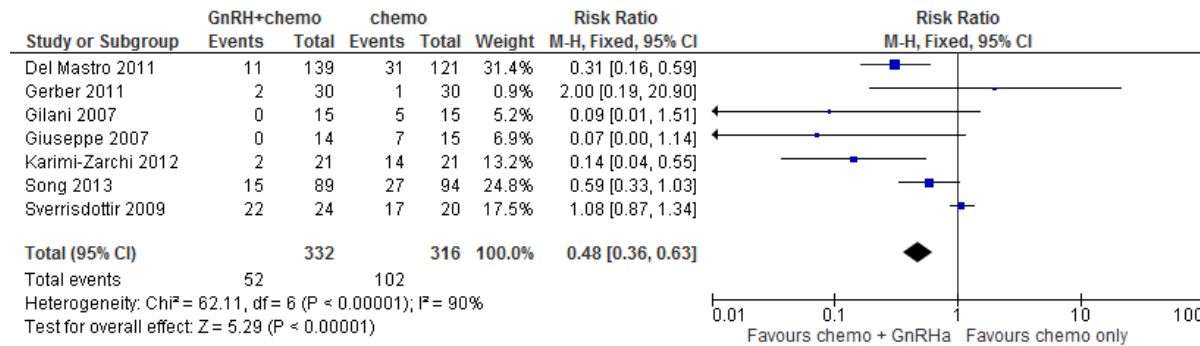
12.2.2. GnRHa und LHRH bei Frauen mit Krebs zur Fertilitätsprotektion Resumed Menses

niedrige Qualität des Endpunktes, da hohe Heterogenität, potentiell hohes Risiko für Bias: Studien überwiegend nicht verblindet



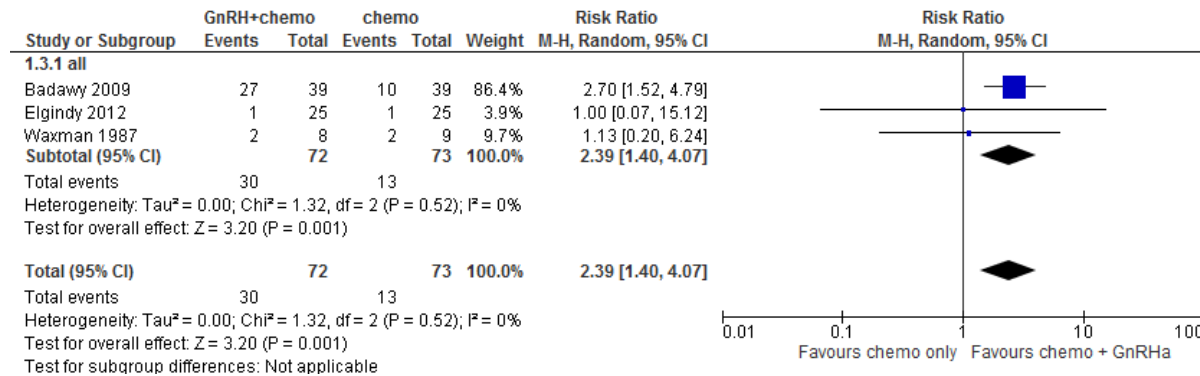
Amenorrhoe

niedrige Qualität des Endpunktes, da hohe Heterogenität, potentiell hohes Risiko für Bias: Studien überwiegend nicht verblindet



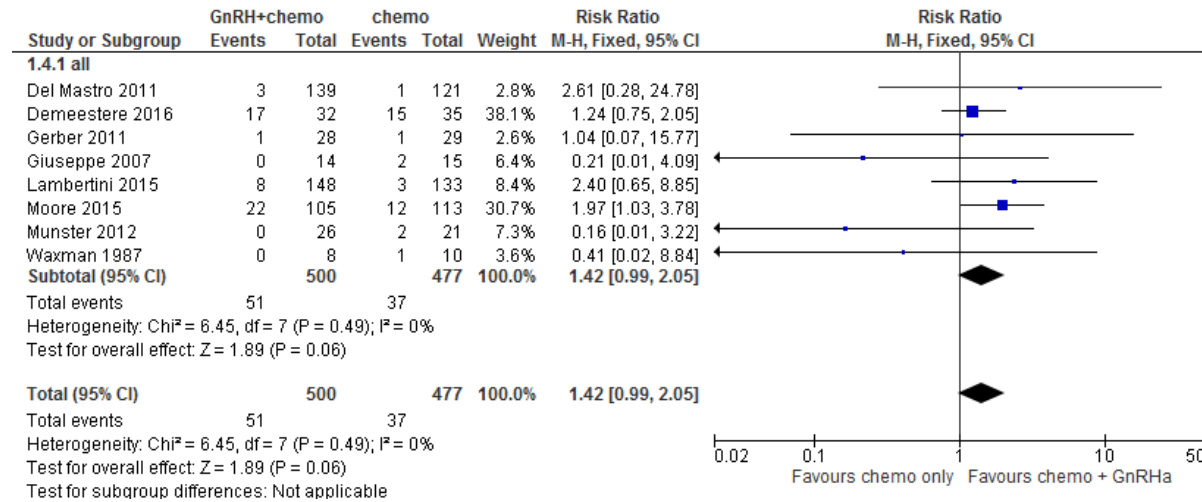
Ovulation

Sehr niedrige Qualität des Endpunktes, da sehr wenige Events, potentiell hohes Risiko für Bias: Studien überwiegend nicht verblindet



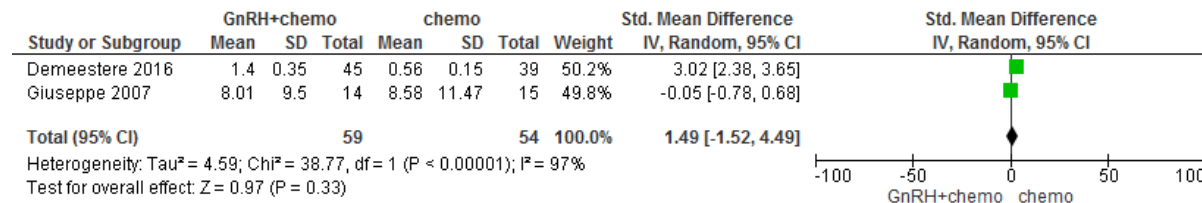
Schwangerschaft

Moderate Qualität des Endpunktes, da wenige Events
unverblindetes Studiendesign für Schwangerschaft zu vernachlässigen



AMH

Sehr niedrige Qualität des Endpunktes, da sehr wenige ausgewertet, Surrogatendpunkt (indirekte Evidenz)



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

12.3.1. Diagnostik und Stadieneinteilung

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Adams 2014)	SR 1a	Number of eligible studies: N=9 Number of pts: N=955	Arm A: FDG-PET/CT (N=955) „... only studies that used at least both BMB and follow-up FDG-PET/CT studies as reference standard were included... „	-Pts with newly diagnosed Hodgkin lymphoma	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Median follow-up time; not reported	Sensitivity Specificity	Sensitivity of FDG-PET/CT for the detection of bone marrow involvement: Range: 87,5%–100% Pooled estimate: 96,9% (95% CI: 95%–99%) Specificity of FDG-PET/CT for the detection of bone marrow involvement: Range: 86,7%–100% Pooled estimate: 99,7% (95% CI: 98,9%–100%) Area under the sROC curve: 0.9860 „The weighted summary	Financially supported by an Alpe d’HuZes/ Dutch Cancer Society Bas Mulder Award for TCK (author) and by a ZonMW AGIKO stipend for TCK.

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										proportion of FDG- PET/CT-negative patients with a positive BMB among all cases was 1.1% (95% CI= 0.6%-2.0%) ⁴	
(Adams 2015)	SR 1a	Included studies: N=10 Included pts N=1137	Arm A: Hodgkin lymphoma pts with complete remission status according to FDG-PET after completion of first-line therapy (N=1137)	-Hodgkin lymphoma pts with complete remission status according to FDG-PET after completion of first-line therapy	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Median follow-up time not explicitly reported	Disease relapse rate	Disease relapse rate during follow-up among all pts with complete remission status at end- of-treatment FDG-PET: 0-26,7% Weighted summary proportion: 7,5% (95% CI: 3,9%- 13,8%) (by random effects model due to heterogeneity (I2 = 88.3%))	Financially supported by an Alpe d'HuZes/ Dutch Cancer Society Bas Mulder Award for TCK (author)

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Bednaruk- Mlynski 2015)	Diagnostic test accuracy single studies	N=96	CT imaging PET/CT imaging	a) Patients with newly diagnosed HL b) Median age = 36 years (19-78 years old patients)	Not reported	The radiologist and nuclear medicine specialist were blinded to the original local-center assessment and were not aware of their mutual staging	Not reported	Not reported	Compariso n of initial computed tomograph y (CT) and positron emission tomograph y (PET)/CT in patients with HL to assess the role of baseline PET/CT in stage migration and treatment selection	The study indicated that PET/CT should be mandatory in the initial staging of HL	Not reported

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Borchmann 2017)	RCT phase 3	N=440 randomly assigned (1100 pat. enrolled)	All patients PET-2 positive (two courses of BEACOPP esc). Arm A: 1: 1 Standard treatment (add. six cycles of BEACOPP esc.) Arm B: six courses of BEACOPP esc plus rituximab.	Patients with Newly diagnosed advanced stage HL, aged 18 to 60	Yes	No, open label trial	Yes	Median: 33 months	PFS AE mortality	3-year PFS Arm A: 91,4% Arm B: 93% leucopenia Arm A: 95% Arm B: 96% severe infeci tions Arm A: 23% Arm B: 20% mortality Arm A: 3% Arm B: 5% treatment related mortality (infection)	Deutsche Krebshilfe, Swiss State Secretariat for Education, Research and Innovation (SERI); Roche Pharma.

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Engert 2012)	Randomised, N = 2182 open-label, multicenter, phase 3 non- inferiority trial (HD15 trial)		Arm A: 8 cycles of BEACOPPescalated (8×Besc group) Arm B: 6 cycles of BEACOPPescalated (6×Besc group) Arm C: eight cycles of BEACOPP14 (8×B14 group)	a) 18–60 years old b) Newly diagnosed advanced stage HL in Ann- Arbor stage IIB having large mediastinal mass or extranodal lesions, and all patients in stages III and IV	Yes	No (Unmasked study)	2126 patients were fell into ITT group	Yes (median follow up of 48 months)	Primary Endpoint: Non- inferiority of two less intensive regimens with respect to the primary efficacy endpoint, freedom from treatment failure	Arm A: one pat. Arm B: three pat. Treatment with 6 cycles of BEACOPPescalated followed by PET-guided radiotherapy was more effective in terms of freedom from treatment failure and less toxic than eight cycles of the same chemotherapy regimen	Deutsche Krebshilfe and the Swiss Federal Government

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy								
(Girinsky 2014)	Randomized EORTC/LYSA /FIL Intergroup H10 trial 2b	N = 135	CT and PET-CT procedures Prospective real- time quality assurance program Definition of initially involved lymph nodes FDG-avid lymph nodes FDG non-avid lymph nodes Delineation of initially involved lymph nodes Comparison of	a) Pat. with untreated clinical stages of I/II supradiaphrag matic HL b) Age = 15- 70 years (Median age = 32.2 years)	Yes	Not reported	Not reported	Not reported	Role of FDG-PET in the implementa tion of INRT in patients treated	Pre-chemotherapy FDG- PET lead to significantly better INRT delineation without the necessity of increasing radiation volumes	supported by Association pour la Recherche sur le Cancer (3154)

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			gross tumor volumes and clinical tumor volumes obtained with or without PET imaging data Statistical analyses								
(Hutchings 2006a)	Diagnostic test accuracy single studies	N=99	Depending on the stage and site of presentation, patients were given either chemotherapy alone or a combination of chemotherapy and radiotherapy. PET and CT scans	Inclusion Criteria: Patients with newly diagnosed HL Exclusion criteria: Diabetes mellitus, pregnancy and	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	The diagnostic accuracy of FDG-PET and FDG-PET/CT and their impact on the choice of treatment strategy	Higher staging accuracy of FDG-PET and FDG-PET/CT than of CT. In nodal regions, the sensitivity of FDG-PET and FDG-PET/CT seemed higher than that of CT (92% and 92% vs. 83%). FDG-PET and FDG-PET/CT were highly sensitive for evaluating organs (86% and 73%) while CT detected 37% of involved organs	Not reported

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				age under 18 years							
(Kobe 2014)	RCT 2b Pat. selected from GHSG HD 15	N = 739	a) CT imaging before and after chemotherapy b) Six to eight cycles of BEACOPP-based chemotherapy c) After chemotherapy, patients achieving PR with at least one involved nodal site of 2.5 cm in the maximal long axis diameter underwent PET scanning using FDG	a) Age 18 – 60 years b) HL in advanced stage with residues ≥ 2.5 cm after chemotherapy from a total of 2,126 patients treated in the HD15 trial	Not reported	Not reported	The 2126 patients enrolled into the GHSG HD15 was included in ITT	Not reported	Improving outcome prediction by integrating additional criteria derived by CT	Patients with HL who have PET-positive residual disease after chemotherapy and poor tumor shrinkage are at high risk of progression or relapse	Supported by Deutsche Krebshilfe

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Specht 2014)	Guideline									<p>“Salvage RT yields high response rates and high local control rates in refractory and relapsed HL (24) and in relapses after ASCT, where it can play an important role in the palliation of incurable HL [...].</p>	Not reported

12.3.1.1. Bewertung der Evidenz zum Kapitel Diagnostik und Stadieneinteilung

Literatur: Adams 2014

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

Literatur: Hutchings 2006, Bednaruk 2014

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
3.14. PET/CT - Staging	Diagnostic accuracy studies	test Sensitivität ¹	-	-	-	+2	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Spezifität ¹	-	-	-	+2	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

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

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

Literatur: Borchmann 2017, Engert 2012, Kobe 2014

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
3.15. PET/CT	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Progressionsfreies Überleben	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

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

12.3.2. Therapie des frühen Stadiums

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru- ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Adams 2015)	SR 1a	Included studies: N=10 Included pts N=1137	Arm A: Hodgkin lymphoma pts with complete remission status according to FDG-PET after completion of first-line therapy (N=1137)	-Hodgkin lymphoma pts with complete remission status according to FDG-PET after completion of first-line therapy	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Median follow-up time not explicitly reported	Disease relapse rate	Disease relapse rate during follow- up among all pts with complete remission status at end-of-treatment FDG-PET: 0-26,7% Weighted summary proportion: 7,5% (95% CI: 3,9%-13,8%) (by random effects model due to heterogeneity (I2 = 88.3%)	Financially supported by an Alpe d'HuZes/ Dutch Cancer Society Bas Mulder Award for TCK (author)
(Adams 2015a)	SR 1a	Included studies	Arm A: Interim FDG-PET	Hodgkin lymphoma pts	Not reported but not usual	Not reported	Not reported	Median follow-up time not explicitly	Sensitivity Specificity	Sensitivity 0,0%-81,5%	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
		N=10 Included pts N=1389	(N=1389)			but not usual		reported	PPV NPV	Pooled sensitivity: 70,8% (95% CI: 64,7%–76,4%) Specificity 72,2%–96,6% Pooled specificity 89,9% (95% CI: 88%–91,6%) PPV 0,0%–86% NPV 84,4%–98,6% Area under the sROC curve: 0,877 Heterogeneity in diagnostic ORs (I2 = 72,7)	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Adams 2015)	SR 1a	Included studies N=5 Included pts: N=727	Arm A: Pts with a posttreatment non-FDG-avid residual mass (N=727)	-Hodgkin lymphoma pts with a post- treatment non- FDG-avid residual mass after front-line therapy	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Median follow up not explicitly reported	Disease relapse rate	„The proportion of patients with a posttreatment non- FDG-avid residual mass who experienced disease relapse during follow-up ranged between 0.0%–13.8%“ Pooled disease relapse proportion: 6,8% (95%-CI: 2,6%–12,5%) (by random effects model due to heterogeneity across individual studies (I2 = 61.4%))	Financially supported by Alpe d’HuZes/Dutch Cancer Society Bas Mulder Award for TCK (author)

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Antoni 2013)	Prospective case series	N=13	Patients received 30 Gy radiotherapy in 15 fractions and a boost of 6 Gy in three fractions. Dosimetric plans for 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) and for intensity-modulated radiotherapy by helical tomography (IMRT-HT) were compared.	Female patients with newly diagnosed supradiaphragmatic stage IIA or IIB HL and treated by ABVD±BEACOP.	No	No	No	Median follow-up was 23 months.	Planned target volume (PTV) Target dosimetry Organ doses	PTV Median PTV was 970cm ³ (range: 512–2666cm ³). Mean dose 3D-CRT 100.6% IMRT-HT: 100% No statistical significant difference. Percent of PTV within 95% isodose 3D-CRT: 93.7% IMRT-HT: 95.8% No statistical significant difference. Target dosimetry “The conformity index was better for IMRT than for 3DCRT, at 1.2 and 2.4, respectively (p=0.001).” “The median	Not reported.

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										cover index was 0.8 (range: 0.4–0.8) for IMRT and 0.6 (range 0.7–0.9) for 3D-CRT (p=0.001).” Organ doses The mean average dose was significantly higher for 3DCRT than for IMRT in case of esophagus (24.6 vs. 21.5 Gy, p= 0.002), lung (12.4 vs. 9.7, p=0.003) and heart (13.9 Gy vs. 11.5 Gy, p=0.01). “For both breast volumes, the median maximal dose was significantly lower for IMRT than for	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Behringer 2014)	Open- label, multicenter , randomised trial	N=1710 „...72 patients were excluded from the ITT	Arm A: ABVD le, doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (N=566)	–„...pts with newly diagnosed, histologically proven, classic or nodular, lymphocyte	Yes „Pts were centrally randomly assigned (1:1:1:1) with	No „open- label“	Yes „...72 pts were A: 52 excluded from	Median follow-up: months	FFTF OS PFS	3D-CRT, at 35.3 Gy and 38.6 Gy, respectively (p = 0.001).“ “The mean average, maximum and minimal doses for [For thyroid gland] were not significantly different for 3D- CRT compared with IMRT, at 30.1 and 29.4 Gy, 37.2 and 37.1 Gy and 13.9 and 15.1 Gy, respectively.”	Deutsche Krebshilfe, Swiss State Secretariat for Education and Research

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
	1b	analysis. of the remaining 1638 patients, 1502 were qualified and 1392 were included in the per-protocol analysis“	Arm B: ABV Doxorubicin, bleomycin, vinblastine (N=198) Arm C: AVD doxorubicin, vinblastine, dacarbazine (N=571) Arm D: AV doxorubicin, vinblastine (N=167)	predominant Hodgkins lymphoma.“ -Median age: 39 years	a minimisation method to the four groups“		the ITT analysis“	B: 83 months C: 55 months D: 84 months	Complete remission Treatment-related toxic effects	„... there were no differences in OS between groups“ „... 20 patients in this trial had progressive disease, and 121 patients relapsed after having achieved complete remission“ Complete remission: A: 97,2% B: 95,5% C: 98.1% D: 88,6% At least on event: A: 33% B: 28% C: 26% D: 27%	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										„The difference in occurrence of adverse events between the ABVD and AVD groups was significant (p=0,02)“	
(Behringer 2015)	RCT 1b	N=1502 patients	1. ABVD arm: N=566, patients received two cycles of ABVD 2. ABV arm: N=198, patients received two cycles of ABV 3. AVD arm:	Patients with treatment-naïve, favorable early stage HL (I or II) or nodular lymphocyte-predominant HL (Ann Arbor stage IB-IIIB). Due to a high number of events rates recruitment stopped early in arms 2 and 4.	Yes,	No, open label trial	Yes, "All analyses were undertaken according to the intention-to-treat (ITT) principle, and sensitivity analyses	Arm 1: 52 months (median) Arm 2: 83 months Arm 3: 55 months Arm 4: 84 months	OS PFS Treatment-related mortality Secondary neoplasms QoL	OS 5-year OS (HR: ABVD vs. others) <i>Arm 1: 97.6%</i> <i>Arm 2: 94.1%</i> HR: 1.35 (95%CI: 0.61 to 2.96) <i>Arm 3: 97.6%</i> HR: 1.33 (95%CI: 0.67 to 2.63)	Study was funded by "Deutsche Krebshilfe and Swiss State Secretariat for Education and Research."

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			<p>N=571, patients received two cycles of AVD</p> <p>4. AV arm: N=167, patients received two cycles of AV</p> <p>All patients were treated with 30GY IFRT after chemotherapy.</p>				were done in qualified patients and a per-protocol analysis set."			<p><i>Arm 4: 98.1%</i></p> <p>HR: 1.02 (95%CI: 0.41 to 2.51)</p> <p>PFS</p> <p>5-year PFS (HR: ABVD vs. others)</p> <p><i>Arm 1: 93.5%</i></p> <p><i>Arm 2: 82.1%</i></p> <p>HR: 1.97 (95%CI: 1.15 to 3.38)</p> <p><i>Arm 3: 89.6%</i> HR: 1.49 (95%CI: 0.98 to 2.26)</p> <p><i>Arm 4: 78.9%</i> HR: 2.31 (95%CI: 1.34 to 3.96)</p> <p>Treatment related mortality</p> <p>"[...] deaths due</p>	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										<p>to toxic effects of first-line treatment did not occur in this study, and the only death caused by respiratory tract disease in patients receiving bleomycin took place more than 8 years after treatment and was due to pneumonia”</p> <p>Secondary neoplasms</p> <p>Not separately reported for different arms. 58 patients suffered from secondary malignancies.</p> <p>QoL</p> <p>QoL was not</p>	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Blank 2017) SR la		7 trials reporting on 2564 patients	Interventional group received chemotherapy and radiotherapy Control group received conventional chemotherapy Chemotherapy regimens: ABVD in five trials CVPP in one trial EBVP in one trial	Treatment- naïve stage I and II HL	Yes	No	Not sufficien tly reported	5 years for OS and PFS	Overall survival (mortality) Progression- free survival Treatment response Adverse events	A Mortality HR: 0.31 95%CI: 0.19–0.50 (without trial and after 5 years) PFS HR: 0.42 95%CI: 0.25–0.72 Complete response rate: RR: 1.08 95%CI: 0.93–1.25	UKK Köln, Klinik I für Innere Medizin, BMBF

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			Radiation therapy regimens:							Infection related mortality:	
			IFRT in three trials							RR: 0.33	
			EFRT in one trial							95%CI: 0.01–8.06	
			Mixed radiotherapy in one trial							Second cancer related mortality:	
			Subtotal node radiotherapy in one trial							RR: 0.53	
			Involved-node radiotherapy in one trial							95%CI: 0.07–4.29	
			Authors defined two different							Cardiac related disease mortality:	
										RR: 2.94	
										95%CI: 0.31–27.55	
										B	
										Mortality	
										HR: 2.12	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			cohorts for data analysis:							95%CI: 1.03–4.37	
			A: “Same number of chemotherapies in both arms”							PFS HR: 0.42 95%CI: 0.14–1.24	
			B: “Different number of chemotherapies in both arms”							Complete response rate: Not reported	
										Infection related mortality: RR: 6.90 95%CI: 0.36– 132.34	
										Second cancer related mortality: RR: 2.22 95%CI: 0.70–7.03	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										Cardiac related disease mortality: RR: 0.99 95%CI: 0.14-6.90	
(Canellos 1992)	RCT 1b	N=400 randomized 39 patients excluded	3 arm trial Arm 1: N=123 Six to eight cycles of MOPP mechlorethamine , vincristine, procarbazine, prednisone), depending on treatment response. Patients on MOPP were switched to ABVD-arm in case of a) no evidence for	Patients older than 16 years with histopathologic ally proven and untreated stage III A, III B, IV A oder IV B HL or patients with recurrent HL after initial radiation (>3 three months between radiation and recurrence).	Yes	Not reported	No	Median follow-up: 6 years	Treatment response Failure-free survival Overall survival Toxicity/AE	Treatment response CR Arm1: 67% Arm2: 82% Arm3: 83% P=0.006 (Arm 1 vs. Arm2+3) Arm 1 vs. Arm 2: Relative risk: 0.83 95%CI: 0.71-0.96)	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			complete response after six cycles or b) disease progression during therapy Arm 2: N=115 Six to eight cycles of ABVD, depending on treatment response. Arm 3: N=123 12 cycles of MOPP and ABVD given in alternation. (Patients without treatment response or progressive							PR Arm1: 24% Arm2: 13% Arm3: 10% Disease progression Arm1: 4% Arm2: 2% Arm3: 0% 5 year failure-free survival: Arm1: 50% Arm2: 61% Arm3: 65% P=0.02 (Arm 1 vs. Arm 2+3)	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			disease after four cycles were excluded)							Arm1 vs. Arm2: Relative risk: 0.69 95%CI: 0.47-1.02) P=0.006 5-year OS: Arm1: 66% Arm2: 73% Arm3: 75% P=0.28 (Arm 1 vs. Arm2+3)	
(Cella 2010)	Retrospective case series 4	N=10 patients	Retrospective construction of dosimetric advantages by a) a forward	Patients with supradiaphragmatic stage II HL undergoing postchemotherapy radiation with a planning target volume	-	-	-	-	Planned target volume Target dose Organ doses	PTV Mean PTV was 1,652cm ³ (95%CI: 1,191 to 2,112) <i>Mean dose</i>	Not reported.

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			planned intensity modulated Technique (FPIMRT) or b) conventional parallel-opposed field plan (AP-PA). Patients received a total dose of 30 Gy fractionated to 1.5 Gy per session.	>900m3.						AP-PA: 105% FPIMRT: 101% P<0.001 <i>Percent of PTV within 95% isodose</i> AP-PA: 95.9% FPIMRT: 96.8% P=0.05 Target dose Mean and maximal dose were significantly lower for FPIMRT technique, but minimal dose did not differ significantly between both techniques.	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
----------	----------------------------	-------------------	-------------	-------------------------------	--------------------	----------	-----	-----------	------------	---------------	--------------

Organ doses

Organ doses of both plans were comparable for heart, lung and breast. For spinal cord, the FIMRT technique significantly reduced the maximum dose and for the thyroid gland the FIMRT approach significantly reduced the minimum, maximum and average dose.

(Cella 2013)	Case Report	N=1	Simulation five treatment radiation techniques	One case of a female HL patient with solely supradiaphrag	N/A	N/A	N/A	N/A	Planned targeted volume (PTV)	"IMRT, TOMO and PRO plans generally reduced the OARs' dose and accordingly the	"This work was partially supported by grants from Italian Ministry for Education, University
--------------	-------------	-----	--	---	-----	-----	-----	-----	-------------------------------	--	--

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Engert 2003)	RCT 1b	N=1204 randomized	(anterior- posterior parallel opposed technique (AP- PA), forward intensity modulated technique (FIMRT), inverse intensity modulated technique (IMRT), Tomotherapy technique (TOMO) and proton technique (PRO)) in a clinical case based model.	matic tumor spread. Patients with stage I or II HL presenting with ≥1 risk factor.	Yes	No sufficient information	Yes	Median: 55 months	Target dose Organ dose Treatment response	related radio- induced toxicities” “IMRT and TOMO plans an increased risk of development of breast, and lung SMN compared with AP-PA and FIMRT techniques was estimated” “Only PRO plans seemed to reduce the risk of predicted SMN compared with AP- PA technique.” Treatment response: CR	and Research (MIUR) in the framework of FIRB (RBNE08YFN3 “MERIT”).” Supported in part by the Deutsche

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			each followed by 30Gy extended field radiotherapy +/- 10 Gy radiation to bulky disease after re-staging.	Patients with stage IIIA HL without evidence of any bulky risk factor.			N=1064 patients included		Freedom from treatment failure Overall survival Toxicity	Arm 1: 98.5% Arm 2: 97.2% PR Arm 1: 0.6% Arm 2: 0.4% Disease progression: Arm 1: 0.8% Arm 2: 1.9% 5-year freedom from treatment failure rates Arm 1: 85.8% Arm 2: 84.2% 5-year OS rates:	Krebshilfe and by the Swiss Group for Clinical Cancer Research.
			Arm 2: N=602 Two cycles of COPP and ABVD each followed by 30Gy involved field radiotherapy +/- 10 Gy radiation to bulky disease after re-staging	Risk factors included large mediastinal mass (at least one third of maximal thorax diameter), extranodal disease, massive splenic involvement (diffuse infiltrations or							

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				more than five focal lesions), elevated ESR (≥50 mm/h in patients without B symptoms; ≥30 mm/h in patients with B symptoms), and more than two lymph node areas of involvement						Arm 1: 90.8% Arm 2: 92.4% Toxicity of radiotherapy: Patients treated with EF radiotherapy (arm A) compared with IF radiotherapy (arm B), respectively, more often developed nausea (62.5% and 29.1%; P = .001), pharyngeal toxicity (49.1% and 40.5%; P = .001),	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										<p>leukopenia (49.1% and 33.3%; P _ .001), thrombocytopenia (16.7% and 5.5%; P _ .001), and gastrointestinal toxicity (17.5% and 4.1%; P _ .001).</p> <p>No significant difference between both arms regarding toxicity of esophagus, larynx and skin, anemia, pulmonary toxicity or infections.</p> <p>Toxicity of chemotherapy:</p>	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										“ no difference was observed between the two treatment arms.” Toxicity of radiotherapy: CR: complete remission PR: partial remission	
(Engert 2007)	RCT multicentre trial 1b	N=650 were randomly assigned N=627 patients	EFIF n=311 2xABVD + EFIF n=316	Newly diagnosed Histology- proven HL	Yes “Randomly assigned centrally at a ratio of 1:1”	No Blinding not possible because no placebo was used in	No For ABVD- toxicity 10% were not	87 months (n=23 patients were excluded from analysis;	OS CRR FFTF Toxicity Grade 3/4	OS: EFIF: 92% ; P=0.43 ABVD:94% ; P=0.43 CRR : EFIF:95% ;	Deutsche Krebshilfe Swiss Group for Clinical Cancer Research

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
		were randomised		IA-IIB without risk factors	Reported that randomisation was performed centrally Insufficient information available on allocation concealment to permit judgement	control group	included in analysis For RT- toxicity 13% in EFIF arm and 17% in ABVD- EFIF were not included in analysis	n=8 in treatment arm and n=22 dropped out)	TRD PFS CR	ABVD:94% P: nr FFTF: EFIF: 67% (95%CI, 61%-73%) ABVD: 88% (95%CI; 84%-92%; P<0.0001) ABVD-toxicity: leukopenia: 11% thrombopenia: 0.4% RT-toxicity: leukopenia 2.6 TRD: EFIF: 4.2% ABVD: 2.5%	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru- ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Engert 2010b)	RCT 1b	N=1190	A: 4xABVD +30Gy n=298 B: 4xABVD + 20Gy n=298 C: 2xABVD + 30Gy n=295 D: 2xABVD + 20Gy n= 299	Newly diagnosed untreated 16 to 75 years Favourable prognosis Confirmed histologic exami-nation No clinical risk factors	Yes “randomly assigned centrally in a 1:1:1:1 ratio” Reported that randomisatio n was performed centrally Insufficient infor-mation available on allocation conceal- ment to permit judgement	No Blinding not possible because no placebo was used in control group Insufficient infor-mation available on allocation conceal- ment to permit judgement	Yes Intentio n-to- treat principl e was used on the basis of the treatme nt actually receiv ed	Yes 77 months (B/D) 80 month (A/C)	FFTF OS PFS CR Toxicity	FFTF: A/B: 93%; P=0.39 C/D: 91.1%; P=0.39 A/C: 93.4%; P=0.39 B/D: 97.5% ; P=0.39 OS: A/B:97.1%; P=0.61 C/D:96.6%; P=0.61 A/C: 97.7%; P=0.61 B/D:97.5%; P=0.61 CR: A/B:96.5%; P=nr C/D:96,8%; P=nr A/C:99%; P=nr B/D:97.4%; P=nr	Deutsche Krebshilfe Swiss Federal Government

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										<p>Toxicity grade 3/4: A/B: 51.7%; C/D: 33.2%; P<0.001</p> <p>Secondary neoplasia: A/B: 4.5%; C/D: 4.7%</p> <p>TRD: A/B: 1.5%; C/D: 2.3%</p>	
(Filippi 2015)	Prospective case series 4	N=38 patients	Patients were divided in two groups according to two different radiation plans: 3D-CRT (3-dimensional conformal	Patients with early stage HL (I-IIA, only mediastinal or neck involvement) treated with ABVD followed by 30 Gy radiotherapy (Involved Node	Not reported.	-	-	-	Planned target volume (PTV) Organ dose	<p>PTV <i>Percent of PTV within 95% isodose</i></p> <p>3D-CRT: 94.99 VMAT: 93.00</p> <p>Organ equivalent</p>	Not reported.

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			radiation therapy), N=13 VMAT (volumetric modulated arc therapy), N=25	RT or Involved Side RT). Patients with axillary involvement have been excluded.						doses (mean) <i>Lung</i> 3D-CRT: 2.16 VMAT: 2.28 P=0.025 <i>Thyroid</i> 3D-CRT: 3.29 VMAT: 3.34 P=0.35 <i>Breast (female)</i> 3D-CRT: 0.22 VMAT: 0.22 P=0.72	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Girinsky 2006)	Not controlled	N=12	Prescription dose was 40Gy. Three radiation techniques have been compared: a) intensity modulated radiotherapy (IMRT), b) anterior and posterior field (AP) and c) 3 dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). Moreover five different treatment plans have been used for IMRT.	Patients with mediastinal HL previously treated with ABVD.	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Planned target volume (PTV) Organ dose	PTV <i>PTV<95%</i> AP: 6.9 3D-CRT: 6.4 IMRT: 2.9 Use of IMRT reduced PTV<95% significantly compared to AP (p=0.006) or in comparison with 3d-CRT (p=0.031). Organ dose (median) <i>Heart</i> AP: 7.8 Gy 3D-CRT: 9.1 Gy IMRT: 7.7 Gy	Not reported.

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
----------	----------------------------	-------------------	-------------	-------------------------------	--------------------	----------	-----	-----------	------------	---------------	--------------

Use of IMRT
reduced organ
dose significantly
compared to AP or
in comparison with
3d-CRT.

Lung

AP: 4.3 Gy

3D-CRT: 10.8 Gy

IMRT: 10 Gy

Breast

AP: 0.3 Gy

3D-CRT: 0.7 Gy

IMRT: 1.2 Gy

Use of IMRT
reduced organ
dose significantly
compared to AP or
in comparison with

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										3d-CRT. <i>Esophagus (mean)</i> AP: 33.3 Gy 3D-CRT: 31.6 Gy IMRT: 28.7 Gy Use of IMRT reduced organ dose significantly compared to AP or in comparison with 3d-CRT. <i>Spinal cord (mean)</i> AP: 27 Gy 3D-CRT: 23.5 Gy IMRT: 15.5 Gy Use of IMRT reduced organ dose significantly compared to AP or	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										in comparison with 3d-CRT.	
(Koeck 2012)	Prospective case series 5	N=20	Datasets of all have been recalculated using different algorithms for two a) intensity modulated radiotherapy (IMRT) or b) 3 dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). For 3D-CRT, calculation based on a) Pencil beam or b) Collapsed cone algorithm. For IMRT, calculation based	20 patients with mediastinal HL treated with chemotherapy followed by radiation.	-	-	-	-	Planned target volume Organ dose	PTV The average PTV was 1,705cm ³ (range: 979 to 3144). 3D-CRT: PTV (mean) Pencil beam: 29.89 Gy Collapsed cone: 29.68 Gy P=0.0012 Organ dose (mean) <i>Heart</i> Pencil beam: 18.22	Not reported.

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			on a) Pencil beam oder b) Monte Carlo algorithm.							Gy Collapsed cone: 17.94 Gy P=0.70 <i>Lung</i> Pencil beam: 10.30 Gy Collapsed cone: 10.62 Gy P<0.001 <i>Spinal cord</i> Pencil beam: 23.66 Gy Collapsed cone: 23.93 Gy P<0.001 Female right breast	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										Pencil beam: 1.80 Gy Collapsed cone: 1.84 Gy P=0.015 Female left breast Pencil beam: 2.96 Gy Collapsed cone: 3.17 Gy P=0.67 IMRT: PTV (mean) Pencil beam: 29.94 Gy Monte Carlo: 29.75 Gy	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										<p>P<0.001</p> <p>Organ dose (mean)</p> <p><i>Heart</i></p> <p>Pencil beam: 13.2 Gy</p> <p>Monte Carlo: 13.76 Gy</p> <p>P=0.07</p> <p><i>Lung</i></p> <p>Pencil beam: 12.63 Gy</p> <p>Monte Carlo: 12.77 Gy</p> <p>P=0.78</p> <p><i>Spinal cord</i></p> <p>Pencil beam: 19.41 Gy</p>	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Maraldo 2013)	Individual case- Control Study	N=27	Organ doses have been evaluated for	Patients with stage I-II mediastinal HL treated with	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Organ doses	Monte Carlo: 19.16 Gy P=0.10 Female right breast Pencil beam: 4.27 Gy Monte Carlo: 4.30 Gy P=0.84 Female left breast Pencil beam: 4.37 Gy Collapsed cone: 4.79 Gy P=0.064	The study "was supported by the Rigshospitalet

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
3b			INRT with 3 dimensional conventional radiotherapy (3D-CRT), volumetric modulated arc therapy (VMAT) or intensity modulated spot-scanned proton therapy (PT). These results have been further compared to mantle field radiation (MF).	involved-node radiotherapy (INRT) after chemotherapy. Cumulative dose was 30.6 Gy.						<i>mean dose)</i> 3D-CRT: 9.9 Gy VMAT: 10.1 Gy PT: 8.2 Gy MF: 27.2 Gy 3D-CRT vs. VMAT: P=0.335 3D-CRT vs. PT: P<0.0001 VMAT vs. PT: P<0.0001 <i>Lung (mean dose)</i> 3D-CRT: 8.6 Gy VMAT: 11.4 Gy PT: 7.3 Gy MF: 20 Gy	Scientific Committee."

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
----------	----------------------------	-------------------	-------------	-------------------------------	--------------------	----------	-----	-----------	------------	---------------	--------------

3D-CRT vs. VMAT:
P<0.0001

3D-CRT vs. PT:
P<0.0001

VMAT vs. PT:
P<0.0001

*Breast (females,
mean dose)*

3D-CRT: 3.0 Gy

VMAT: 7.5 Gy

PT: 1.1 Gy

MF: 20.1 Gy

3D-CRT vs. VMAT:
P=0.002

3D-CRT vs. PT:
P=0.003

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Radford 2015)	RCT Ib	N=420 randomized	All patients underwent 3 cycles of ABVD prior to study treatment and PET scan 15 days after third cycle of ABVD. PET positive patients were excluded. (N=145) PET negative patients were randomized: Arm 1: N=209 30 Gy involved-field radiotherapy Arm 2: N=211	Patients with stage IA or IIA HL and without mediastinal bulk. All patients underwent 3 cycles of ABVD prior to study treatment.	Yes, block randomization	No sufficient information	Yes	Median: 60 months	Prediction of PET-score	In comparison with PET score 5 : HR = 5.1 vs PET score 1, 95% CI: 2.1 to 11.9 HR = 3.2 vs PET score 2, 95% CI: 1.2 to 8.5 HR = 9.3 vs PET score 3, 95% CI: 2.8 to 31.3	Supported by Leukaemia and Lymphoma Research, the Lymphoma Research Trust, Teenage Cancer Trust, and the U.K. Department of Health

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			No further treatment							HR = 6.7 vs PET score 4, 95% CI: 1.4 to 31.3	
(Radford 2015)	RCT Ib	N=420 randomized	All patients underwent 3 cycles of ABVD prior to study treatment and PET scan 15 days after third cycle of ABVD. PET positive patients were excluded. (N=145) PET negative patients were randomized: Arm 1: N=209	Patients with stage IA or IIA HL and without mediastinal bulk. All patients underwent 3 cycles of ABVD prior to study treatment.	Yes, block randomizatio n.	No sufficient information	Yes Quote: “ We perform ed an intention- to- treat analysis that included the 420 patients who underwe nt	Median: 60 months	Disease progression Progression- free survival Mortality Overall survival	Disease progression: Arm 1: N=11 Arm 2: N=22 3-year progression-free survival: Arm 1: 94.6% (95%CI: 91.5-97.7) Arm 2: 90.8% (95%CI: 86.9-94.8) RR: 1.57 favoring Arm 1 P-value: 0.16	Supported by Leukaemia and Lymphoma Research, the Lymphoma Research Trust, Teenage Cancer Trust, and the U.K. Department of Health.

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru- ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			30 Gy involved- field radiotherapy Arm 2: N=211 No further treatment				randomi- zation			Mortality: Arm 1: N=8 Arm 2: N=4 3-year survival: Arm 1: 97.1% (95%CI: 94.8-99.4) Arm 2: 99.0% (97.6-100) RR: 0.51 (95%CI: 0.15-168) P-value: 0.27 RR= rate ratio	
(Raemaekers 2014)	RCT 2a	N=1950	I: Favorable risk (N=754) Standard treatment	Pts aged 15-70 years with previously untreated, stage 1 or 2	Yes	Not reported	Yes	Median follow-up: 4,5 years	PFS	Disease progression or relapse	Not reported

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			(N=371) (14% with positive FDG-PET scan) Experimental treatment (N=376) (11% with positive FDG-PET scan) II: Unfavorable risk (n=1196) Standard treatment (N=583) (23% with positive FDG-PET scan) Experimental treatment (N=595) (21% with positive FDG-PET scan) Standard treatment: ABVD	Hodgkin lymphoma with supra- diaphragmatic disease						A: 18,8% B: 7,7% Death A: 9,4% B: 4,1% First incidence of progression/ death A: 21,4% B: 9,5% 5-years PFS A: 77% B: 91% Grade 3/ 4 neutropenia A: 30,3% B: 53,5% Difference in 5- year OS was not significant	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			and involved node radiation therapy Experimental treatment: Treatment based on FDG-PET scan result Pts with positive PET scan (N=361) A. Standard ABVD (n=188) B. Escalated BEACOPP (N=142)								
(Sickinger 2015)	SR 1a	Included studies: N=3	A. Main experimental intervention PET-adapted treatment	„Individuals with a newly confirmed diagnosis of HL, with no age, gender or ethnicity	Yes „We included randomised controlled trials ...“	Not reported „... blinding was not reported, but given	Yes „... all studies were by intention to	Median follow-up: 4 years	OS PFS RR	OS: insufficient data available „PFS was shorter in participants with PET- adapted	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
		Included pts: N=1480	modification (N=1480) B. Main comparison Standard therapy for HL (N=1480)	restriction“		the study design it is likely that there was no blinding“	treat“		AEs TRM QoL	therapy (without radiotherapy) than in those receiving standard treatment with radiotherapy (HR 2.38; 95% CI 1.62 to 3.50; P value < 0.0001)“ „There were no significant statistical differences between A and B with regard to AEs, but the quality of evidence was low for this outcome“ „QoL, response rate and TRM were not reported in the trials“	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru- ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Specht 1998)	SR 1a	N=3662	8 trials of more vs less extensive RT (N=1974) 13 trials of ChT + RT vs RT alone (N=1688)	Pts with early-stage HL	Yes Allocation concealment: "Trials were included only if they were believed to have been randomized in a manner that precluded prior knowledge of the next treatment assigned."	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	Yes "All patients were evaluated according to the treatment assigned to them at randomization"	Follow-up periods are varying from trial to trial	Risk of treatment failure OS	More vs less extensive RT: Risk of treatment failure (resistant or recurrent disease) at 10 yrs (P < .00001): more extensive RT=31.3% less extensive RT=43.4% OS at 10 yrs: more extensive RT =77.1% less extensive RT=77.0% ChT + RT vs RT alone: Risk of treatment failure (resistant or recurrent disease)	"Supported by the United Kingdom Imperial Cancer Research Fund; the Danish Medical Research Council; the European Community's BIOMED program; and the United Kingdom Medical Research Council"

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Specht 2014)	Guideline									at 10 yrs (P < .00001): ChT+RT=15.8% RT alone=32.7% OS at 10 yrs: ChT+RT=79.4% RT alone=76.5%	Not reported
										"Salvage RT yields high response rates and high localcontrol rates in refractory and relapsed HL (24) and in relapses after ASCT, where it can play an important role in the palliation of incurable HL [...].	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Voong 2014)	Case series 4	N=9	Patients underwent involved site radiotherapy by two different approaches: a) intensity modulated radiotherapy (IMRT) or b) conventional anteroposterior and posteroanterior directed photo beam (AP-PA)	Female patients with early stage HL with mediastinal but without bilateral axillary involvement. All patients have been previously treated with 6 cycles of ABVD.	-	-	-	-	Planned target volume (PTV) Organ dose	PTV dose (mean) IMRT: 31.39 Gy AP-PA: 32.02 Gy P=0.01 Organ dose (mean) <i>Right breast</i> IMRT: 2.28 Gy AP-PA: 1.92 Gy P=0.26 <i>Left breast</i> IMRT: 2.42 Gy AP-PA: 2.38 Gy P=0.41 <i>Heart</i> IMRT: 11.52 Gy	“Cancer Center Support (core) Grant CA016672 to The University of Texas MD Anderson Cancer Center.”

Referenz	Design Evidenz- grad	Studien- größe	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										AP-PA: 14.26 Gy P=0.01 <i>Lung</i> IMRT: 9.25 Gy AP-PA: 11.31 Gy P=0.01 <i>Spinal cord</i> IMRT: 17.16 Gy AP-PA: 21.93 Gy P=0.01	

12.3.2.1. Bewertung der Evidenz zum Kapitel Therapie frühes Stadium

Literatur : Blank 2017

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
5.2. kombinierte Chemo-Strahlentherapie	SR	Gesamtüberleben	-	+1	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ moderate
		PFS	-	+1	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ moderate
		TRM	-	-	-	++2	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	-	-	-	++2	-	⊕⊕⊕⊕ low
	QoL							Nicht berichtet

1: bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien

2: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: Specht 1998

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
5.3. Keine alleinige Strahlentherapie	SR	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
5.3. Keine alleinige Strahlentherapie		TRM						Nicht berichtet
		Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low
		QoL						Nicht berichtet

1: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: Behringer 2015, Canellos 1992, Engert 2007, Engert 2010

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
5.4. Wahl der Chemotherapie	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		TRM	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
5.4. Wahl der Chemotherapie								

QoL

Nicht berichtet

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: Engert 2010

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
5.5. ABVD Zahl der Zyklen								

RCTs

Gesamtüberleben

-

-

-

-

-

⊕⊕⊕⊕ **high**

PFS

-

-

-

-

-

⊕⊕⊕⊕ **high**

TRM

-

-

-

++1

-

⊕⊕⊕⊖ **low**

Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)

-

-

-

++1

-

⊕⊕⊕⊖ **low**

QoL

Nicht berichtet

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur : Blank 2017, Sickinger 2015

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
5.7.Konsolidierende Strahlentherapie	SRs	Gesamtüberleben	-	+1	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ moderate
		PFS	-	+1	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ moderate
		TRM	-	-	-	++2	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	-	-	-	++2	-	⊕⊕⊕⊕ low
		QoL					Nicht berichtet	

1: bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien
 2: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: Engert 2010

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
5.9.Konsolidierende Strahlentherapie - Dosis	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		TRM	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle)	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
5.9.Konsolidierende Strahlentherapie – Dosis		durch Sekundärneoplasien)						
		QoL						Nicht berichtet

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: Antoni 2013, Cella 2010, Cella 2013, Girinsky 2006, Filippi 2015, Maraldo 2013, Koeck 2012, Voong 2014

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

1: sehr wenige Patienten untersucht

Literatur: Paumier 2011, Kriz 2015, Schneider 2014

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

1: sehr wenige Patienten untersucht

Literatur: Chera 2009, Hoppe 2014, Sachsmann 2015, Marado 2013, Toltz 2015, Horn 2016

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

1: sehr wenige Patienten untersucht

12.3.3. Therapie des intermediären Stadiums

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Adams 2015)	SR 1a	Included studies: N=10 Included pts N=1137	Arm A: Hodgkin lymphoma pts with complete remission status according to FDG-PET after completion of first-line therapy (n=1137)	-Hodgkin lymphoma pts with complete remission status according to FDG-PET after completion of first-line therapy	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Median follow-up time not explicitly reported	Disease relapse rate	Disease relapse rate during follow-up among all pts with complete remission status at end-of-treatment FDG-PET: 0-26,7% Weighted summary proportion: 7,5% (95% CI: 3,9%-13,8%) (by random effects model due to heterogeneity (I2 = 88.3%))	Financially supported by an Alpe d'HuZes/ Dutch Cancer Society Bas Mulder Award for TCK (author)
(Adams 2015a)	SR 1a	Included studies	Arm A: Interim FDG-PET	Hodgkin lymphoma pts	Not reported but not usual	Not reported	Not reported	Median follow-up time not explicitly reported	Sensitivity Specificity	Pooled sensitivity: 70,8% (95% CI:	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
		N=10 Included pts N=1389	(n=1389)			but not usual		reported	PPV NPV	64,7%–76,4%) Pooled specificity 89,9% (95% CI: 88%–91,6%) PPV 0,0%–86% NPV 84,4%–98,6% Area under the sROC curve: 0,877 Heterogeneity in diagnostic ORs (I2 = 72,7)	
(Adams 2015c)	SR 1a	Included studies N=5 Included pts:	Arm A: Pts with a posttreatment non-FDG-avid residual mass	-Hodgkin lymphoma pts with a post-treatment non-FDG-avid residual mass after front-line	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Median follow up not explicitly reported	Disease relapse rate	„The proportion of patients with a posttreatment non-FDG-avid residual mass who experienced	Financially supported by Alpe d’HuZes/Dutch Cancer Society Bas Mulder Award for TCK (author)

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
	Evidenz- grad	N=727	(N=727)	therapy						disease relapse during follow-up ranged between 0.0%–13.8% Pooled disease relapse proportion: 6,8% (95%–CI: 2,6%–12,5%) (by random effects model due to heterogeneity across individual studies (I2 = 61.4%))	
(Andre 2017)	Multicenter, phase III trial 2b	N=1950	(All pts. received two cycles of ABVD after which an ePET was performed) I. Favorable (F) (N=754):	Eligibility: Previously untreated pts. Age 15 to 70 years Classic supradiaphrag	Yes “[...] patients were randomly assigned upfront in a 1:1 ratio [...]”. A	Not reported	Yes “Primary efficacy analyses were conducted on the	Median follow-up: ePET positive group: 4.5 years ePET negative	Primary objective: Evaluate whether INRT could be omitted without loss of efficacy in ePET negative pts	Efficacy outcomes: a. 5-year PFS, % (95% CI) b. 5-year OS, % (95% CI) ePET positive:	Not for-profit sponsors reported First and last author not for-profit conflicted

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			<p>Arm A: CMT (standard)</p> <p>(ePET negative pts received one additional ABVD cycle followed by INRT)</p> <p>(N=371)</p> <p>Arm B: ePET response adapted treatment (experimental)</p> <p>(ePET negative pts. received two additional ABVD cycles + not radiotherapy)</p> <p>(N=376)</p>	<p>matic stage I and II HL</p> <p>F and U patients (according to EORTC criteria) were included</p>	<p>minimization technique was used for treatment allocation in the F and U groups separately, stratifying by in- stitution, Ann Arbor stage (I v II), and availability of baseline PET.”</p>		<p>intention-to-treat (ITT) principle in all patients with ePET result after the first two cycles of ABVD”</p>	<p>group:</p> <p>F: 5.0 years</p> <p>U: 5.1 years</p>	<p>after two cycles of ABVD</p> <p>Evaluated in F and U separately</p> <p>Secondary objective:</p> <p>Evaluate whether intensification with escalated doses BEACOPPesc after two cycles ABVD would improve outcome in ePET-positive patients</p>	<p>3/4 ABVD + INRT (n=192): a: 77.4 (70.4–82.9); b: 89.3 (83.4–93.2)</p> <p>2 ABVD + 2 BEACOPPesc + INRT (n=169): a: 90.6 (84.7–94.3); b: 96.0 (91.1–98.2)</p> <p>ePET negative:</p> <p>Treated per initial protocol (n=1059):</p> <p>F (n=465):</p> <p>3 ABVD + INRT (n=227): a: 99.0 (95.9–99.7); b: 100.0 (na)</p> <p>4 ABVD (n=238): a: 87.1 (82.1–90.8); b: 99.6 (97.0–99.9)</p>	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			<p>II. Unfavorable (N=1196):</p> <p>Arm C: CMT</p> <p>(ePET negative pts received two additional ABVD cycles followed by INRT)</p> <p>(N=583)</p> <p>Arm D: ePET response adapted treatment</p> <p>(ePET negative pts. received four additional ABVD cycles + not radiotherapy)</p> <p>(N=595)</p>							<p>U (n=594):</p> <p>4 ABVD + INRT (n=292): a: 92.1 (88.0–94.8); b: 96.7 (93.7–98.3)</p> <p>6 ABVD (n=302): a: 89.6 (85.5–92.6); b: 98.3 (96.0–99.3)</p> <p>Treated per safety amendment (n=505):</p> <p>F (n=185):</p> <p>3 ABVD + INRT: a: 98.9 (95.6–99.7); b: 100 (na)</p> <p>U (n=320):</p> <p>4 ABVD + INRT: a: 95.5 (92.5–97.3); b: 99.7 (97.7–100)</p>	

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Eich 2010)	RCT	N=1395	A: 4xABVD+ 30Gy IF-RT n=395 B: 4xABVD+ 20 Gy IFRT n=395 C: 4xBEACOPP +30Gy IFRT n=386 D: 4xBEACOPP + 20Gy IFRT n=394	16 to 75 years Newly diagnosed Early unfavorable HL	Yes "randomly assigned centrally by telephone according to the minimi- zation method"	Not reported	Yes	5 years	FFTF PFS OS TRT	FFTF: 85% B vs D: 5.7% difference; 95% CI, 0.1% to 11.3% (D more effective) A vs C: no difference B vs A: HR=1.39 95%CI, 0.98 to 1.97; P=0.06 PFS: 86% B vs A: HR=1.49; 95%CI, 1.04 to 2.15; P=0.03 OS: 84.5% TRT AB: 51.5%, P<0.001 CD: 73.8% P<0.001 neoplasia (2nd) AB: 7.4%,	Deutsche Krebshilfe e.V. Swiss Federal Government

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										CD: 7.5%	
										TRD: AB: 0.1% CD: 1%	
(Raemaekers 2014)	RCT 2a	N=1950	I: Favorable risk (N=754) Standard treatment (N=371) (14% with positive FDG-PET scan) Experimental treatment (N=376) (11% with positive FDG-PET scan) II: Unfavorable risk (N=1196) Standard treatment (N=583) (23%	Pts aged 15-70 years with previously untreated, stage 1 or 2 Hodgkin lymphoma with supra-diaphragmatic disease	Yes	Not reported	Yes	Median follow-up: 4,5 years	PFS	Disease progression or relapse A: 18.8% B: 7,7% Death A: 9,4% B: 4,1% First incidence of progression/ death A: 21,4% B: 9,5% 5-years PFS A: 77% B: 91% Grade 3/ 4	Not reported

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			with positive FDG-PET scan) Experimental treatment (N=595) (21% with positive FDG-PET scan) Standard treatment: ABVD and involved node radiation therapy Experimental treatment: Treatment based on FDG-PET scan result Pts with positive PET scan (N=361)							neutropenia A: 30,3% B: 53,5% Difference in 5- year OS was not significant	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Sasse 2017)	Updated follow-up data of 4 RCTs 2b	HD7: (N=627) HD8: (N=1064) HD10 (N=1190) HD11 (N=1395)	A. Standard ABVD (N=188) B. Escalated BEACOPP (N=142) Early-stage favorable disease: HD7 Arm A: EF-RT: 30 Gy EF-RT + 10 Gy IF-RT Arm B: CMT 2 cycles of ABVD + 30 Gy EF-RT + 10 Gy IF-RT 3. HD 10: Arm A: 2 cycles ABVD + 30 Gy IF-	HD7: Median age: 36 years (range: 16-75) >= 60 years: 63 pts. (10%) Male sex: 373 pts. (59%) 3. HD10: Median age: 36 years (range: 16-75) >= 60 years: 138 pts. (12%) Male sex: 726	Yes	Not reported	Not reported	Median follow-up: HD7:120 months HD8: 153 months HD10: 98 months HD11: 106 months	PFS OS	1. HD7: 15-year PFS: A: 52% vs. B: 73% (HR: e.V.) 0.5 (95% CI: 0.3 – 0.6; p<0.001)) 15-year OS: A: 77% vs. B: 80% (HR: 0.8 (95% CI: 0.6 – 1.2) 3. HD10: “Comparison of pooled chemotherapy and RT groups did not reveal any differences in	Supported by the German Cancer Aid (Deutsche Krebshilfe

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			RT	pts. (61%)						terms of efficacy"	
			Arm B: 4 cycles ABVD + 30 Gy IF- RT	2. HD8: Median age: 30 years (range: 16-75)						10-year PFS: C & B: 87% (HR: 1.0 (95% CI: 0.6 - 1.5; margin for inferiority: 2.2)	
			Arm C: 2 cycles ABVD + 20 Gy IF- RT	>= 60 years: 89 pts. (8%)						10-year OS: C & B: 94% (HR: 0.9 (95% CI: 0.5 - 1.6)	
			Arm D: 4 cycles ABVD + 20 Gy IF- RT	Male sex: 524 pts. (49%)						2. HD8:	
			Unfavorable disease:	4. HD11: Median age: 33 years (range: 16-75)						PFS: A & B: HR: 1.0 (95% CI: 0.8 - 1.2; margin for inferiority: 1.6)	
			(two alternating cycles of COPP and ABVD, then:)	>= 60 years: 101 pts. (7%)						10-year OS: A & B: HR: 0.9 (95% CI: 0.7 - 1.2)	
			Arm A: 30 Gy of EF-RT	Male sex: 684 pts. (49%)						4. HD11:	
			Arm B: 30 Gy of IF-RT							PFS: A & C: HR: 1.1 (95% CI 0.7 - 1.5; p=0.8)	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			4. HD11:							PFS: B & D: HR: 0.8 (95% CI: 0.6–1.1; p=0.1)	
			Arm A: 4 cycles ABVD + 30 Gy IF- RT							10-year PFS: B & A: Difference -8.3% (- 15.2% to - 1.3%)(HR: 1.5 (95% CI: 1.0–2.1; non- inferiority margin: 1.6)	
			Arm B: 4 cycles ABVD + 20 Gy IF- RT							10-year PFS: D non-inferior to C (HR: 1.0 (95% CI: 0.7–1.5; non- inferiority margin: 1.7)	
			Arm C: 4 cycles BEACOPPbaseline + 30 Gy IF-RT							“In OS [...] no significant differences or relevant trends could be observed between trial arms.”	
			Arm D: 4 cycles BEACOPPbaseline + 20 Gy IF-RT								

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Sickinger 2015)	SR 1a	Included studies: N=3 Included pts: N=1480	A. Main experimental intervention PET-adapted treatment modification (n=1480) B. Main comparison Standard therapy for HL (n=1480)	„Individuals with a newly confirmed diagnosis of HL, with no age, gender or ethnicity restriction“	Yes „We included randomised controlled trials ...“	Not reported „... blinding was not reported, but given the study design it is likely that there was no blinding“	Yes „... all studies were by intention to treat“	Median follow-up: 4 years	OS PFS RR AEs TRM QoL	OS: insufficient data available „PFS was shorter in participants with PET- adapted therapy (without radiotherapy) than in those receiving standard treatment with radiotherapy (HR 2.38; 95% CI 1.62 to 3.50; P value < 0.0001)“ „There were no significant statistical differences between A and B with regard to AEs, but the quality of evidence was low for this outcome“	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										„QoL, response rate and TRM were not reported in the trials“	

12.3.3.1. Bewertung der Evidenz zum Kapitel Therapie intermediäres Stadium

Literatur : Eich 2010, von Tresckow 2012, Sasse 2017

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.2. Kombinationsthe- rapie	RCTs	Gesamtüberlebe- n	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		TRM	-	-	-	++ ¹	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Langzeitnebenwi- rkungen	-	-	-	++ ¹	-	⊕⊕⊕⊖ low

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.2. Kombinationstherapie		(Sekundärneoplasien)						
		QoL						Nicht berichtet

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur : Eich 2010, von Tresckow 2012, Sasse 2017

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.3. Anzahl Zyklen	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		TRM	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊖ low
		QoL						Nicht berichtet

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur : von Tresckow 2012, Skoetz 2017

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.4. Wahl der Chemotherapie	SR, RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		TRM	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low
		QoL						Nicht berichtet

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur : Eich 2010, Sasse 2017

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.5. Kontraindikation /Ablehnung BEACOPP	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.5. Kontraindikation /Ablehnung BEACOPP		TRM	-	-	-	++ ¹	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	-	-	-	++ ¹	-	⊕⊕⊕⊕ low
		QoL						Nicht berichtet

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur : Eich 2010, von Tresckow 2012

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.6. Ergänzende Strahlentherapie - „2+2“	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		TRM	-	-	-	++ ¹	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Langzeitnebenwirkungen	-	-	-	++ ¹	-	⊕⊕⊕⊕ low

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.6. Ergänzende Strahlentherapie – „2+2“		(Sekundärneoplasien)						
		QoL						Nicht berichtet

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur : Eich 2010, Sasse 2017

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.7. Ergänzende Strahlentherapie – ABVD	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		TRM	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low
		QoL						Nicht berichtet

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur : Eich 2010, von Tresckow 2012, Blank 2017

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.8. Ergänzende Strahlentherapie	SR, RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		TRM	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low
		QoL						Nicht berichtet

1: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur : Adams 2015, Sickinger 2015, Andre 2017

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.10. PET/CT zur weiteren Therapieentscheidung	SRs, RCT	Gesamtüberleben	-	+1	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ moderate
		PFS	-	+1	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ moderate

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.10. PET/CT zur weiteren Therapieentscheidung		TRM	-	-	-	++ ²	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	-	-	-	++ ²	-	⊕⊕⊕⊕ low
		QoL						Nicht berichtet

1: bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien

2: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

12.3.4. Therapie des fortgeschrittenen Stadiums

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Adams 2015c)	SR 1a	Included studies: N=10 Included pts N=1137	Arm A: Hodgkin lymphoma pts with complete remission status according to FDG-PET after completion of first-line therapy (n=1137)	Hodgkin lymphoma pts with complete remission status according to FDG-PET after completion of first-line therapy	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Median follow-up time not explicitly reported	Disease relapse rate	Disease relapse rate during follow-up among all pts with complete remission status at end-of-treatment FDG-PET: 0-26,7% Weighted summary proportion: 7,5% (95% CI: 3,9%-13,8%) (by random effects model due to heterogeneity (I2 = 88.3%))	Financially supported by an Alpe d'HuZes/ Dutch Cancer Society Bas Mulder Award for TCK (author)

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Adams 2015b)	SR 1a	Included studies N=10 Included pts N=1389	Arm A: Interim FDG-PET (n=1389)	Hodgkin lymphoma pts	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Not reported	Median follow-up time not explicitly reported	Sensitivity Specificity PPV NPV	Sensitivity 0,0%–81,5% Pooled sensitivity: 70,8% (95% CI: 64,7%–76,4%) Specificity 72,2%–96,6% Pooled specificity 89,9% (95% CI: 88%–91,6%) PPV 0,0%–86% NPV 84,4%–98,6% Area under the	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										sROC curve: 0,877 Heterogeneity in diagnostic ORs (I2 = 72,7)	
(Adams 2015d)	SR 1a	Included studies N=5 Included pts: N=727	Arm A: Pts with a posttreatment non-FDG-avid residual mass (n=727)	Hodgkin lymphoma pts with a post- treatment non- FDG-avid residual mass after front-line therapy	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Median follow up not explicitly reported	Disease relapse rate „The proportion of patients with a posttreatment non- FDG-avid residual mass who experienced disease relapse during follow-up ranged between 0.0%–13.8%“ Pooled disease relapse proportion: 6,8% (95%-CI: 2,6%–12,5%) (by random effects model due to heterogeneity across individual studies (I2 =	Financially supported by Alpe d’HuZes/Dutch Cancer Society Bas Mulder Award for TCK (author)	

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										61.4%)	
(Barrington 2016)	Cohort study 2b	N=1214	All patients underwent first pre-therapeutic PET/CT scan and received 2 cycles ABVD chemotherapy. Then, patients were re-staged 15 days after the second cycle by second PET/CT scan. PET2 negative patients: Arm 1: 4 additional cycles of ABVD Arm 2: 4 cycles of AVD	Patients with stages IIB to IV HL and stage IIA HL with adverse features.	Yes	No	No	Trial was prematurely terminated	Re-Staging Agreements/ concordance rates between central and local readers	“RATHL and PETO stage were concordant in 938 (80%) patients. PET-CT upstaged 159 (14%) and downstaged 74 (6%) patients. Upstaging by extranodal disease in bone marrow (92), lung (11), or multiple sites (12) on PET-CT accounted for most discrepancies”	unding by Cancer Research UK (CRUK/07/033), the Associazione Angela Serra for Cancer Research (Modena, Italy), Larvik Kreftforening, Norway, and Cancer Australia’s Priority Driven CollaborativeCancerResearch Scheme

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung	
(Borchmann 2017)	RCT phase 3	N=440 randomly assigned (1100 pat. enrolled)	PET2 positive patients: Arm3: BEACOPP- escalated or BEACOPP-14 treatment	All patients PET- 2 positive (two courses of BEACOPP esc). Arm A: 1: 1 Standard treatment (add. six cycles of BEACOPP esc.) Arm B:	Patients with Newly diagnosed advanced stage HL, aged 18 to 60	Yes	No, open label trial	Yes	Median: 33 months	PFS AE mortality	3-year PFS Arm A: 91,4% Arm B: 93% leucopenia Arm A: 95% Arm B: 96% severe infeci tions Arm A: 23% Arm B: 20%	Deutsche Krebshilfe, Swiss State Secretariat for Education, Research and Innovation (SERI); Roche Pharma.

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			six courses of BEACOPP esc plus rituximab.							mortality Arm A: 3% Arm B: 5% treatment related mortality (infection) Arm A: one pat. Arm B: three pat.	
(Kriachok 2013)	RCT 1b	N=198	Arm 1: BEACOPP- 14, N=91 Arm 2: BEACOPP escalated, N=107	Patients with stage IIB HL with 1 unfavourable factor and stage III-IV HL.	Yes	No sufficient information available	No sufficien t informat ion available	No sufficient information available	Treatment response OS	Treatment response: Overall response rate Arm 1: 95.32% Arm2: 94.29%	Not reported

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										P>0.05 Complete response Arm1: 75.2% Arm2: 61.4% P>0.05 OS: 3-year OS: Arm 1: 100% Arm 2: 93.45% P>0.05 PFS: 3-year PFS: Arm 1: 93.45% Arm 2: 95.60%	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Liu 2012)	RCT 1b	N=33	Arm 1: BEACOPP, N=16 BEACOPP + radiation of large or residual tumors Arm 2: BEACOPP escalated, N=17 BEACOPP escalated	Patients with stage III or IV HL.	YES, 1:1	No sufficient information available	No sufficient information available	Medium follow-up was 12 months.	Treatment response Adverse events	P>0.05 Adverse events: Kriterien nicht genau definiert, daher zunächst nicht extrahiert. Complete response: Arm 1:50% Arm 2: 76.5% Adverse events: Significantly higher rates of neutropenia,	Not reported

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patientencharakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			+ radiation of large or residual tumors							nausea, vomiting in arm 2.	
Picardi (2014) Picardi (2014) Picardi (2014) Picardi (2014) Picardi (2014) Picardi (2014) Picardi (2014) Picardi (2014) Picardi (2014) ENREF_139	RCT 2a	N=300	Arm A: Fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography (n=150) Arm B: Combination of ultrasonography and chest radiography (n=150)	Pts with advanced-stage Hodgkin lymphoma who had responded completely to first-line treatment	Yes „... using a computerized randomization system“	No	No	Median follow-up: 60 months „The study was closed after a median follow-up time of 60 months, with a relapse rate of 27%“	Sensitivity Specificity PPV NPV Time to recurrence detection Radiation risks Costs	Sensitivity „Similar for the two follow-up approaches“ Identified relapses: A: 40/40 pts (100%) B: 39/40 pts (97,5%) „B radiography showed significantly higher specificity and PPV than did A“ Specificity A: 86% (95/110 pts) B: 96% (106/110 pts) PPV A: 73%	Supported by the Associazione Italiana contro le Leucemie (Napoli Section)

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Sickinger 2015)	SR 1a	Included studies:	A. Main experimental intervention	„Individuals with a newly confirmed diagnosis of	Yes „We included randomised	Not reported „... blinding	Yes „... all studies	Median follow-up: 4 years	OS PFS	(40/55 pts) B: 91% (39/43 pts) NPV A: 100% (95/05 pts) B: 99% (106/107) „Exposure to ionizing radiation was estimated to be 14.5 mSv for one A examination versus 0.1 mSv for one B examination“ „Estimated cost per relapse diagnosed with A was 10-fold higher compared with that diagnosed with B“	Sickinger 2015

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
		N=3 Included pts: N=1480	PET-adapted treatment modification (n=1480) B. Main comparison Standard therapy for HL (n=1480)	HL, with no age, gender or ethnicity restriction“	controlled trials ...“	was not reported, but given the study design it is likely that there was no blinding“	were by intention to treat“		RR AEs TRM QoL	„PFS was shorter in participants with PET- adapted therapy (without radiotherapy) than in those receiving standard treatment with radiotherapy (HR 2.38; 95% CI 1.62 to 3.50; P value < 0.0001)“ „There were no significant statistical differences between A and B with regard to AEs, but the quality of evidence was low for this outcome“ „QoL, response rate and TRM were not	

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Skoetz 2013)	SR 1a	Included trials: N= 14 Analysed pts: N= 9993	A. Comparator: ABVD B. Interventions: 1.MOPP 2.MOPP/ABV 3.C(M)OPP/ABVD 4.8*BEACOPP (baseline) 5. 8*BEACOPP (escalated) 6. Stanford V 7. C(M)OPP/EBV/CA D 8. 4*BEACOPP (escalated)+2-4*BEACOPP (baseline) 9. 8*BEACOPP-14	-Adult pts with newly diagnosed Hodgkin´s lymphoma at an advanced stage	Yes „We included randomised controlled trials ...“	No „None of the trials was blinded ...“	Not reported	Median follow-up: 5,9 years (IQR 4,9-6,7)	OS Secondary neoplasia Secondary leukaemia FFTF	„OS was highest in patients who received B.10. (HR 0,38, 95% CI: 0,20-0,75) Compared with a 5 year survival of 88% for A., the survival benefit for B.10. is 7% (95% CrI 3-10)—ie, a 5 year survival of 95%“	„No specific funding was provided for this project“

reported in the trials“

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			10. 6* BEACOPP (escalated)								
(Skoetz 2017)	Meta- analysis of RCTs 1 a	Five trials reporting on 3427 patients	Interventional group received ≥2 cycles of BEACOPP escalated +/- radiotherapy Control group received at least four cycles of ABVD +/- radiotherapy	Patients with previously untreated and histologically confirmed diagnosis of early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma.	Yes	No	Not sufficien tly reported	5 years for OS and PFS	Overall survival (mortality) Progression- free survival Adverse events QoL	Mortality:: HR: 0.74 95%CI: 0.57-0.97 PFS HR: 0.54 95%CI: 0.45-0.64 Treatment related mortality RR: 2.15 95%CI: 0.93-4.95 Secondary malignancies RR: 1.00	Federal Ministry of Education and Research, Germany

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										95%CI: 0.68-1.48	
										AML or MDS	
										RR: 3.90	
										95%CI: 1.36-11.21	
										Secondary amenorrhoea/infertili- ty	
										RR: 1.37	
										95%CI: 0.83-2.26	
										QoL	
										Not reported.	
										Adverse events (WHO III°-IV°)	
										Not reported	

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Zinzani 2016)	RCT 1b	N=512	All patients received two cycles of ABVD before re-staging with PET scan PET positive patients: four cycles IGEV (salvage therapy), potentially followed by BEAM-conditioned bone marrow transplantation PET negative patients: four additional cycles of ABVD	Pat. with untreated local stage IIB-IV HL and at least one bidimensionally measurable target lesion.	Yes	No, open label trial	Yes	Median: 27 months	Treatment response Disease progression PFS OS Adverse events	Treatment response: No sufficient report on response rates of all groups. Disease progression PET+ patients: N=21 PET- patients: N=73 PFS 2-year PFS PET+ patients: 76% PET- patients: 81% OS	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			Arm 1: -no additional radiation Arm 2: additional radiation therapy							Not separately reported for both arms Adverse events: only reported for patients on therapy with	

12.3.4.1. Bewertung der Evidenz zum Kapitel Therapie fortgeschrittenes Stadium

Literatur: Borchmann 2017, Engert 2012, Skoetz 2013

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
7.2. Wahl der Chemotherapie	SR, RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		TRM	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Langzeitnebenwirkungen	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
7.2. Wahl der Chemotherapie		(Sekundärneoplasien)						
		QoL						Nicht berichtet

1: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: Borchmann 2017b

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
7.3. Zahl der Zyklen	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		TRM	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen (Tod durch Sekundärneoplasien)	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊖ low
		QoL						Nicht berichtet

1: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: Borchmann 2017b

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
7.4. PET/CT zur Therapieentscheidung	RCT	Gesamtüberleben	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊕ moderate
		PFS	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊕ moderate
		TRM	-	-	-	++2	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Langzeitnebenwirkungen (Tod durch Sekundärneoplasien)	-	-	-	++2	-	⊕⊕⊕⊕ low
		QoL					Nicht berichtet	

1: PET Fragestellung nicht randomisiert beantwortet

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

Literatur: Engert 2012

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

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

Literatur: Kobe 2008, Hutchings 2009, Engert 2012

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

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

Literatur: Engert 2012

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
7.8. Lokale Strahlentherapie	RCT	Gesamtüberleben	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		PFS	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		TRM	-	-	+1	++ ²	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		Langzeitnebenwirkungen (Tod durch Sekundärneoplasien)	-	-	+1	++ ²	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		QoL						Nicht berichtet

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

2: sehr wenige Ereignisse insgesamt aufgetreten

Literatur: Vijayakumar 1992, Brincker 1994

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
7.9. Dosis additive Strahlentherapie	Analyse	Dose-response Analyse	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊕ moderate

1: Analyse bei alleiniger Strahlentherapie, heute nicht mehr Therapiestandard

12.3.5. Therapie von Subgruppen

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Engert 2010b)	RCT 1b	N=1190	A: 4xABVD +30Gy n=298 B: 4xABVD + 20Gy n=298 C: 2xABVD + 30Gy n=295 D: 2xABVD + 20Gy n= 299	Newly diagnosed untreated 16 to 75 years Favourable prognosis Confirmed histologic exami- nation No clinical risk factors	Yes “randomly assigned centrally in a 1:1:1:1 ratio” Reported that randomisation was performed centrally Insufficient infor-mation available on allocation conceal- ment to permit judgement	No Blinding not possible because no placebo was used in control group Insufficient infor-mation available on allocation conceal- ment to permit judgement	Yes Intention -to-treat principle was used on the basis of the treatment actually received	Yes 77 months (B/D) 80 month (A/C)	FFTF OS PFS CR Toxicity	FFTF: A/B: 93%; P=0.39 C/D: 91.1%; P=0.39 A/C: 93.4%; P=0.39 B/D: 97.5% ; P=0.39 OS: A/B:97.1%; P=0.61 C/D:96.6%; P=0.61 A/C: 97.7%; P=0.61 B/D:97.5%; P=0.61 CR: A/B:96.5%; P=nr C/D:96,8%; P=nr A/C:99%; P=nr B/D:97.4%; P=nr Toxicity grade 3/4: A/B: 51.7%; C/D: 33.2%; P<0.001	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristika	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
----------	-----------------------	--------------	-------------	-------------------------------	----------------	----------	-----	-----------	------------	---------------	--------------

Secondary neoplasia:

A/B: 4.5%;

C/D: 4.7%

TRD:

A/B: 1.5%;

C/D: 2.3%

(Zallio 2016)	RCT 2a	N=54	<p>Arm A: VEPEMB (vinblastine, cyclophosphamide, procarbazine, prednisone, etoposide, mitoxantrone, bleomycin) (n=27)</p> <p>Arm B: Standard ABVD (n=27)</p>	<p>–Untreated HL pts –Median age 72 years</p>	Yes „randomly assigned (...) at a 1:1 ratio using a computer-generated random sequence“	No „Open-label“	Yes „PFS and OS analyses were carried out in the intention to treat population“	Median follow-up: 76 months	PFS OS	<p>5-year PFS A: 48% B: 70% (adjusted HR: 2,19; 95% CI 0,94–5,10)</p> <p>5-year OS A: 63% B: 77% (adjusted HR: 1,67; 95% CI 0,69–4,03)</p> <p>Overall treatment-related mortality: 4%</p>	Not reported
---------------	-----------	------	--	---	--	--------------------	--	-----------------------------	-----------	---	--------------

12.3.5.1. Bewertung der Evidenz zum Kapitel Therapie von Subgruppen

Literatur: Engert 2010

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
8.2 Empfehlung ältere Patienten, frühes Stadium	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		TRM	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊖ low
	QoL						Nicht berichtet	

1: sehr wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten

12.3.6. Rezidivtherapie

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Adams 2015d)	SR 1a	Included studies N=5 Included pts: N=727	Arm A: Pts with a posttreatment non- FDG-avid residual mass (n=727)	-Hodgkin lymphoma pts with a post- treatment non-FDG- avid residual mass after front-line therapy	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Not reported but not usual	Median follow up not explicitly reported	Disease relapse rate	„The proportion of patients with a posttreatment non-FDG- avid residual mass who experienced disease relapse during follow-up ranged between 0.0%- 13.8%“ Pooled disease relapse proportion: 6,8% (95%- CI: 2,6%-12,5%) (by random effects model due to heterogeneity across individual studies (I2 = 61.4%))	Financially supported by Alpe d’HuZes/Dutch Cancer Society Bas Mulder Award for TCK (author)
(Adams 2016)	SR 1a	Included studies: n=14 Included patients: not separately	Main experimental intervention Prognostic value of pretransplant FDG- PET	“in refractory/rel apsed Hodgkin lymphoma treated with salvage	Unclear No sufficient report on study design of included	Unclear No sufficient report on study design of	Unclear No sufficient report in included	Range of median follow-up: 20.1-45 months	Prediction of treatment failure by pretranspla nt FDG-PET	Prediction of treatment failure by pretransplant FDG-PET: Treatment failure (5 studies)	“This work was financially supported by an Alpe d’HuZes/ Dutch Cancer

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
		reported.	Main comparison Effect of pretansplant FDG- PET adapted therapy	therapy, HDT, and autologous SCT were eligible for inclusion."	studies.	included studies	patients.		Effect of FDG-PET adapted therapy	Sensitivity: 67.2% (95%CI: 58.2-75.3) Specificity: 70.7% (95%CI: 64.2-76.5) P=0.285, no threshold effect Death (2 studies) Sensitivity: 74.4% (95%CI: 58.8-86.5) Specificity: 58% (95%CI: 49.3-66.3) Effect of FDG-PET adapted therapy PFS FDG-PET negative status after extend lines of salvage therapy: 91% FDG-PET negative status	Society Bas Mulder Award for T.C.K."

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Akpek 2001)	Cohort study 2b	N=157	N=53 alloSCT N=104 autoBMT	Pts with relapsed/refr actory HL	No	No	Yes	Median: 5.1 years (range 1 to 13.8)	EFS OS Toxicity	after standard therapy: 92% Patients who did not acquire FDG-PET negative status: 46% Probability of EFS: 26% HR 1.32, P=0.16 (allo vs auto) Probability of relapse: 53% (allo), 60% (auto), HR 0.91, P=0.76 Probability of OS: 30% (allo), 37% (auto), HR 1.6, P=0.2 Toxicity: TRM Sensitive: Allo: 8/32% Auto: 16/24%	Support in part by National Institutes of Health; Grant no. P01CA15396

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										AML: N=3 death: N=2 Resistant: Allo: 15/53% Auto: 11/28% AML:0	
(Alvarez 2006)	Retrospektive analyse 3b	N = 40	Arm A: reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation (allo-RIC)	-Diagnosis of primary refractory HL or relapsed HL -age <=65 years -availability of an HLA-compatible sibling or an HLA-compatible unrelated donor Characteristic	No	No	Not reported	Median follow-up: 260 days (range: 9-1516)	Survival OS Event-free survival PFS Transplant related mortality (TRM) GVHD-incidence	OS at 2 years: Sensitive disease at allo-RIC (SD)(n=20): 63% Resistant disease at allo-RIC (RD)(n=20): 35% EFS at 2 years: SD (n=20): 50% RD (n=20): 0% PFS at 2 years: SD (n=20): 55% RD (n=20): 10%	Not reported

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Anderlini 2008)	Cohort study 2b	N=58	Fludarabine-melphalan as preparative regimen N=25 RIC alloSCT from MRD	pts with relapsed/refractory HL s: -Median age: 31 (range: 16-53) -Male sex: 24 pts. (60%)	No	No	Yes	Median: 24 (range 4 to 78)	TrRM GvHD	-Cumulative incidence of 100-day TRM: 12.5% (95% CI: 5%-28%) -Cumulative incidence of 1-year TRM: 25% (95% CI: 13%-43%) -18 pts. (45%) developed acute GVHD at a median of 21 days (range 7-69 days) after transplantation TrRM: Overall: 15% MRD:13%, MUD:16%, P=0.7 GvHD in 100 days: MRD:12%, MUD: 39%, P=0.04 Fludarabine-melphalan is associated with	nr

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			N=33 RIC and alloSCT from MUD							significant reduction in TrRM Death: N=22/38% TRM day 100: 7% TRM 2 yrs: 15%	
(Bachanova 2015)	Retrospective, comparative study 3b	N = 1593	Arm A: MUD (n=1176) Arm B: MMUD (n=275) Arm C: UCB (n=142)	-pts. >= 18 years -non-HL or HL who underwent transplant with an 8/8 allele HLA MUD, 1 Ag or allele MMUD and UCB transplanted in the US between 2000 and 2010	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Median follow-up: 55 months A: 57 months (range: 6-129) B: 65 (12-125) C: 25 months (6-73)	Primary OS after HCT Secondary PFS Relapse Non-relapse mortality Grade II-IV GVHD and chronic GVHD	OS: A: 43% (95% CI: 40-46) B: 37% (32-43) C: 41% (33-50) PFS: A: 33% (95% CI: 30-36) B: 30% (25-35) C: 31% (23-39) Relapse A: 33% (95% CI: 30-36)	Study related conflicts of interest not reported Working group non- and for-profit supported

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										B: 25% (20–30) C: 30% (22–38) Non-relapse mortality A: 35% (95% CI: 32–38) B: 44% (39–50) C: 37% (28–46)	
(Balzarotti 2016)	RCT 1b	N=80 “Forty patients were allocated to the IGEV treatment arm and 40 to the B-IGEV arm. Two patients withdrew consent before initiation of	Arm I: B-IGEV 4 cycles of a) bortezomib (1.3mg/m ²) i.v. on 1.,4., 8. Day b) ifosfamide (2000mg/mq) and MESNA uroprotection i.v. on 1.–4. Day c) gemcitabine	“ [...] the diagnosis of HL relapsed after or refractory to first-line chemotherapy and/or radiotherapy. [...] An FDG-PET scan was recommende	YES “ Patients were then randomized, in 1:1 ratio [...]”	NO “ We conducted an open-label, randomized , phase II multicenter study [...]”	“Overall, 66/76 (87%) patients received four courses of therapy as planned. Ten patients did not complete	Median follow-up: 26 months	Response to induction treatment PFS OS Aes	Response to treatment: “ The CR proportion was significantly higher in relapsing (65%) than in refractory (25%) patients (p 0.001). Complete response: I: 39% (95%CI: 24–55%)	Unclear No report on financial funding

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
		treatment, one patient was lost to follow-up after the first course, and histology was shifted to non-HL in the other. Therefore, 76 patients were evaluable for this analysis (38 in B-IGEV and 38 in the IGEV arm, respectively)."	(800mg/mq) i.v. on 1. And 4. Day d) vinorelbine (25mg/mq) i.v. on 1. Day e) prednisone (120mg) i.v. on 1.-4. Day f) G-CSF (300µg/day) i.v. on 7.-12. Day Arm II: IGEV 4 cycles of a) ifosfamide (2000mg/mq) and MESNA uroprotection i.v. on 1.-4. Day b) gemcitabine (800mg/mq) i.v. on	on d at baseline and after the first two courses of therapy, and it was mandatory after the fourth course of therapy." „ All cases had refractory or relapsed disease after first line therapy, mostly ABVD/ABVD-like (73 cases) or BEACOPP/MO PPABVD-			the induction program because of disease progression (n¼7), or SD (n¼2); one case was lost at follow-up.		II: 53% (95%CI: 37-69%) Partial response: I: 16% II: 13% Objective response ratio: I: 55% (95%CI: 38-71%) II: 66% (49-80%) „ By analyzing the results of therapy in the two treatment groups, no significant differences were found between the two arms in terms of ORR or CR proportion“		

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			1. And 4. Day	like (seven cases).“						PFS	
			c) vinorelbine (25mg/mq) i.v. on 1. Day	„ Overall, 65 patients collected						2-year PFS	
			d) prednisone (120mg) i.v. on 1.- 4. Day	PBSC with B- IGEV or IGEV: 46 (20 B- IGEV; 26						I: 56% (95%CI: 38-71%) II: 58% (95%CI: 40-72%) P=0.476	
			e) G-CSF (300µg/day) i.v. on 7.-12. Day	underwent a single autologous transplant, 10 (5 B-IGEV; 5 IGEV) a double autologous transplant, seven a tandem auto- allotransplant and two were not						OS 2-year OS I: 93% (95%CI: 73-98%) II: 81% (95%CI: 64-90%) P=0.071	
										“ The PET status after B- IGEV or IGEV was the only significant variable influencing both PFS and	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				transplanted due to rapidly progressing disease.“ Median age: 36.4 years						OS survival (Table 3). Two-year PFS of PET negative patients was 77% (95% CI: 57-89%) vs 40% (95% CI: 24-55%) in positive patients (p=0.002; Figure 2A). Two-year OS of PET negative versus positive patients was 100% (95% CI: 100-100%) vs 76% (95% CI: 58-87%), p=0.001; Figure 2B).” Aes Aes ≥3. Grade	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
----------	----------------------------	--------------	-------------	-----------------------------------	----------------	----------	-----	-----------	------------	---------------	--------------

Neutropenia

I: n=59

II: n=56

P= 0.572

Thrombocytopenia

I: n=60

II: n=41

P= 0.009

Anemia

I: n=12

II: n=18

P= 0.409

Neutropenic fever

I: n=3

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
----------	----------------------------	--------------	-------------	-----------------------------------	--------------------	----------	-----	-----------	------------	---------------	--------------

II: n=1

P= 0.361

Infection

I: n=1

II: n=1

P= 1.0

Nausea/vomiting

I: n=0

II: n=0

P=

Neuropathy

I: n=1

II: n=1

P= 1.0

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Bednaruk-Mlynski 2015)	DTA	N=96	CT imaging PET/CT imaging	a) Patients with newly diagnosed HL b) Median age = 36 years (19-78 years old patients)	Not reported	The radiologist and nuclear medicine specialist were blinded to the original local-center assessment and were not aware of their mutual staging	Not reported	Not reported	Comparison of initial computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET)/CT in patients with HL to assess the role of baseline PET/CT in stage migration and treatment selection	The study indicated that PET/CT should be mandatory in the initial staging of HL	Not reported
(Borchmann 2017)	Prognostic multivariable	No. of trials 9 No of pts.: 656	23 potential risk-factors (RfP)	-Pts. With relapsed/refractory HL undergoing	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Median follow-up: 60 months	Primary PFS	"Majority of RfP had significant impact on PFS with HRs ranging from	This study was financially supported by Millennium

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
	modeling 2a			an ASCT					Secondary OS	1.39 to 2.22" Significant and non-redundant RFs for PFS (via multivariable analysis): Stage IV disease Time to relapse <= 3 months ECOG performance status >=1 Bulk >=5cm Inadequate response to salvage chemotherapy	Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited. Authors partly for-profit conflicted
(Burroughs 2008)	Cohort study 2b	N=152	N=90 non-myeloablative + alloHSCT from MRD N=38 non-myeloab-	Pts with relapsed/refractory HL	No	No	Yes	Median: 25 months	OS PFS Incidence of PD	MRD: OS: 53% PFS: 23% PD: 56% MUD: OS: 58%	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			lative + alloHSCT from MUD N=24 non-myelo- ablative + alloHSCT from HLA-haplo- identical related						Non- relapse mortality	PFS: 29% PD: 63% HLA-identical: OS: 58% PFS: 51% PD: 40% NRM: lower for HLA, P=0.02 NRM: N=60	
(Canellos 1992)	RCT 1b	N=400 randomized 39 patients excluded	3 arm trial Arm 1: N=123 Six to eight cycles of MOPP mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisone),	Patients older than 16 years with histopatholog- ically proven and untreated stage III A, III B, IV A oder IV B HL or patients with recurrent HL after initial	Yes	Not reported	No	Median follow-up: 6 years	Treatment response Failure-free survival Overall survival Toxicity/AE	Treatment response CR Arm1: 67% Arm2: 82% Arm3: 83% P=0.006 (Arm 1 vs.	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			depending on treatment response. Patients on MOPP were switched to ABVD-arm in case of a) no evidence for complete response after six cycles or b) disease progression during therapy	radiation (>3 three months between radiation and recurrence).						Arm2+3) Arm 1 vs. Arm 2: Relative risk: 0.83 95%CI: 0.71-0.96) PR Arm1: 24% Arm2: 13% Arm3: 10% Disease progression Arm1: 4% Arm2: 2% Arm3: 0% 5 year failure-free survival: Arm1: 50%	
			Arm 2: N=115 Six to eight cycles of ABVD, depending on treatment response.								
			Arm 3: N=123 12 cycles of MOPP								

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			and ABVD given in alternation. (Patients without treatment response or progressive disease after four cycles were excluded)							Arm2: 61% Arm3: 65% P=0.02 (Arm 1 vs. Arm 2+3) Arm1 vs. Arm2: Relative risk: 0.69 95%CI: 0.47-1.02) P=0.006 5-year OS: Arm1: 66% Arm2: 73% Arm3: 75% P=0.28 (Arm 1 vs. Arm2+3)	

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Castagna 2009)	Outcome research 2c	N=24	A: IGEV as first-line salvage and FDG-PET as baseline B: IGEV as first-line salvage and FDG-PET after 2 nd course of IGEV C: IGEV as first-line salvage and FDG-PET after 4 nd course of IGEV	Pts with relapsed/refractory HL treated with IGEV	No	No	Yes	24 months	Predictive interim value of FDG-PET after HDCT PFS OS	PET-: 58%, all but one pts remained in CR PET+: 42%, 90% of PET+ relapsed after HDCT PFS: PET-: 95% PET+: 10%, P<0.001 OS: PET-: 93% PET+: 32%, P=0.024 Interim PET can predict outcome after HDCT	Yes, funding provided, but not reported
(Chen 2017)	Multicenter, single-arm phase II	N=210	Arm A: Pembrolizumab Cohorts: i.ASCT and	-age >=18 years -measurable disease	Not applicable	No	Not reported	Median follow-up 10.1 months (range: 1 to	Primary ORR (by BICR	ORR by BICR: 69% (95% CI: 62.3-75.2) (i. 73.9% (61.9-83.7); ii. 64.2 % (52.8-74.6); iii.	Supported by Merck

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
4	study		subsequent BV (n=69) ii. salvage chemotherapy and BV, and this ineligible for ASCT bc. Of chemo resistant disease (n=81) iii. ASCT but had not received BV after transplantation (n=60)	-ECOG performance status of 0 and 1 -adequate organic function		independent central review (BICR)		15 months	Safety Secondary ORR (investigator assessed) CRR (by BICR and investigator assessed) PFS (by BICR and investigator assessed) DOR (by BICR and investigator assessed) OS (by BICR and investigator assessed)	70% (56.8–75.2) “With a median of 13 treatment cycles, the most common treatment-related AEs (TRAEs) were hypothyroidism (12.4%) and pyrexia (10.5%).” “ORR by investigator review was similar to ORR by BICR” CRR by BICR: 22.4% (95% CI: 16.9–28.6) (i. 21.7% (12.7–33.3); ii. 24.7% (15.8–35.5); iii. 20.0% (10.8–32.3)	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Chen-Liang 2015)	SR 2a	No. of studies: 6 No. of pts.: 302	Arm A: Brentuximab vedotin	Pts. with HL, SALCL, B-cell lymphomas, and T-cell lymphomas	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	<p>ORR (300 pts.; 6 studies):</p> <p>Pooled proportion: 0.61 (95% CI: 0.44–0.79; $p < 0.05$)</p> <p>CRR (high heterogeneity ($I^2 = 87.6\%$):</p> <p>Pooled proportion: 0.38 (95% CI: 0.23–0.53; $p < 0.05$)</p> <p>PRR ($I^2 = 56.8\%$):</p> <p>Pooled proportion: 0.25 (95% CI: 0.17–0.33; $p < 0.05$)</p> <p>“Overall, brentuximab vedotin was generally well-tolerated by patients reported in the included studies; adverse effects also occurred, but most of them were considered</p>	Non-profit supported

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										manageable.”	
(Crump 1993)	Cohort study 2b	N=73	Pre-treatment with: MOPP, ABVD, or MOPP/ABV Salvage with chemo-therapy and radiation High-dose etoposide, melphalan, and ABMT, 3 months after transplantation	Pts with relapse after front-line Pts without remission after front-line	No	No	Yes	Median: 30 months	DFS Response Toxicity	DFS: 38.6% CR rate: 75% Toxicity: no SAE/AE (III/IV) Deaths: N= 7	Support by grants from the National Cancer Institute of Canada and the Medical Research Council of Canada
(Devillier 2012)	Retrospective analysis 3b	N = 111	Comparison 1: (Remission status at PET evaluation): A. CR (PET-negative group) (n=85) vs. B. PR (PET-negative	Pts. with treatment sensitive relapsed and/or treatment refractory HL who underwent	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Median follow-up after first ASCT: 36 months	Not reported	5-year OS: 81% 5-year PFS: 64% 5-year PFS in A vs. B: 79% vs. 23% (p<0.001) 5-year OS in A vs. B:	Not reported

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			group) (n=26) Comparison 2: C. Single ASCT (n=47) vs. D. tandem ASCT (n=67)	high-dose therapy followed by ASCT Pts. with classical HL Primary relapsed and/or refractory HL Median age at ASCT: 33 years (range: 17-71)						90% vs. 55% (p<0.001) A: 5-year PFS in C (n=35) vs. D (n=50): 75% vs. 87% (p=0.05) A: 5-year OS in C (n=35) vs. D (n=50): 84% vs. 93% (p=0.049) B: 5-year PFS in C (n=12) vs. D (n=14): 0% vs. 43% (p=0.034) B: 5-year OS in C (n=12) vs. D (n=14): 47% vs. 56% (p=0.838)	
(Gauthier 2017)	Retrospe ctive analysis 3b	N = 98	Arm A: HAPLO (n=34) Arm B: MMUD (n=27) Arm C: CB (n=37)	Pts. with HL who underwent a allo-SCT from an alternative HLA.mismatched donor	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Median follow-up: 31 months (range: 3- 79) A: 21 (9- 52)	Not reported	Univariate analysis: 3-year OS A: 75%; B: 73%; C: 80% (P=0.57) 3 year CIR:	Not reported

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				<p>Median age at diagnosis: <25: 53 pts. (53%); >= 25: 46 pts. (47%)</p> <p>Median age at transplant: <28: 46 pts. (47%); 52 pts. (53%)</p> <p>Male sex: 59 pts. (60%)</p>				<p>B: 32 (7-69) C:36 (3-79)</p>		<p>A: 25%; B: 25%; C: 36% (P=0.52)</p> <p>3-year NRM: A: 9%; B: 18%; C: 11% (P=0.45)</p> <p>3-year EFS: A: 66%; B: 56%; C: 53% (P=0.59)</p> <p>"43 pts. (43%) presented with acute GvHD (aGvHD). Grade 2-4 aGvHD and grade 3-4 aGvHD were reported in 32 (32%) and 10 (10%) pts., respectively. The day-100 CI of grade 2-4 aGvHD was 34% in the whole cohort, 28%, 27% and 45% in A, B and C groups, respectively (P = 0.16). The day-100 CI of grade 3-4 aGvHD was 11% in the whole cohort, 3, 9 and 21% in A, B and</p>	

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										C groups, respectively (P = 0.06)."	
(Gallamini 2015)	RCT 1b	N=773	<p>PET2 negative patients:</p> <p>Arm 1: 4 cycles of ABVD</p> <p>Arm 2: 4 cycles of ABVB + radiation</p> <p>PET2 positive patients:</p> <p>Arm 3: 4 cycles BEACOPP escalated + 4 cycles BEACOPP baseline</p> <p>Arm 4: 4 cycles BEACOPP escalated + 4 cycles BEACOPP baseline</p>	<p>Patients with stage IIB-IVB HL.</p> <p>All patients underwent first pre-therapeutic PET/CT scan and received 2 cycles ABVD chemotherapy. Then, patients were re-staged after the second cycle by second PET/CT scan.</p>	Yes	No	No sufficient information available.	Median: 1044 days	<p>Treatment response</p> <p>OS</p> <p>FFS? (vielleicht failure free survival)</p> <p>Adverse events</p>	<p>PET2 positive patients:</p> <p>Complete response: 74.2%</p> <p>Partial response: 4.5%</p> <p>Progression/relapse or other: 21.3%</p> <p>PET2 negative patients:</p> <p>Complete response: 95.4%</p> <p>Partial response: 0.76%</p> <p>Progression/relapse or other: 3.84%</p> <p>OS:</p> <p>PET2 positive patients:</p>	Not reported

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Gajewski 1996)	Retro- spective analysis of cancer registry 2c	N=100	+ Rituximab HLA-identical sibling bone marrow transplants	HL pts	No	No	No	Median follow-up 43 months	GVHD Relapse rate Survival rate	86% PET2 negative patients: 95% 4 year FFS: PET2 positive patients: 62% PET2 negative patients: 85% Adverse events: N=5 grade 4/5 adverse events 100-day probability of acute GvHD 35% (95% CI, 26% to 46%) 3-year probability of: chronic GVHD	nr

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
	Evidenz- grad								Disease free survival rate	45% (95% CI, 31% to 59%) Relapse 65% (95% CI, 50% to 78%) Survival 21% (95% CI, 14% to 30%) 3-year disease-free survival rate 15% (95% CI, 9% to 24%)	
(Gordon 2013)	RCT 1b	N=854	Arm 1: ABVD, N=395 six to eight cycles of ABVD Arm 2: Stanford V, N=399 doxorubicin,	Patients with untreated local stage I-IIA/B HL with massive mediastinal adenopathy or stage III or IV HL.	Yes	No Open label trial	Yes Comparisons between treatment groups were conducted according to	Median follow-up: 6.4 years	Treatment response FFS (failure free survival) OS Adverse events	Treatment response: Arm 1: -CR: 72.7% -PR: 7.6% -Stable disease: 8.4% -Progression: 0.3%	Public Health Service Grants, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			bleomycin , vinblastine, vincristine, mechlorethamine, etoposide prednisolone prophylactic antibiotics patients with bulky disease received radiation	Other criteria: Age of 16 and over ECOG Performance status 0-2 Disease-free of prior invasive malignancies for >5 years with the exception of curatively- treated basal cell or squamous cell carcinoma of the skin or carcinoma in situ of the cervix White blood cell (WBC) at least			the intent-to- treat principle among eligible patients with a stratified log-rank test			Arm 2: -CR: 68.7% -PR: 7.5% -Stable disease: 10.5% -Progression: 2.0% 5-year FFS: Arm 1: 74% Arm 2: 71% P= 0.32 HR: 0.93 (ABVD over Stanford V; after more than 2 years) OS 5-year survival Arm 1: 88%	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				<p>4,000/mm³, (unless documented bone marrow involvement)</p> <p>Platelet count at least 100,000/mm³ (unless documented bone marrow involvement)</p> <p>Bilirubin no greater than 5.0 mg/dL</p> <p>Creatinine no greater than 2.0 mg/dL</p> <p>Ejection fraction determination recommended if over age 50 and/or have a history</p>						<p>Arm 2: 88%</p> <p>HR: 0.97, 95%CI: 0.65- 1.43, p= 0.86</p> <p>Adverse events</p> <p>Statistical significant more grade 3 lymphopenia (p<0.001), grade 3 or 4 leukopenia(p<0.001), grade 3 and 4 sensory or motor neuropathy (p<0.001 and p=0.006), in Stanford V group.</p>	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Hutchings 2006b)	DTA	N=99	Depending on the stage and site of presentation, patients were given either chemotherapy alone or a combination of chemotherapy and radiotherapy. PET and CT scans	Inclusion Criteria: Patients with newly diagnosed HL Exclusion criteria: Diabetes mellitus, pregnancy and age under 18 years	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	The diagnostic accuracy of FDG-PET and FDG-PET/CT and their impact on the choice of treatment strategy	Higher staging accuracy of FDG-PET and FDG-PET/CT than of CT. In nodal regions, the sensitivity of FDG-PET and FDG-PET/CT seemed higher than that of CT (92% and 92% vs. 83%). FDG-PET and FDG-PET/CT were highly sensitive for evaluating organs (86% and 73%) while CT detected 37% of involved organs	Not reported
(IQWiG 2016)	Dossierb									“Brentuximab ist ein Medikament zur	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
	ewertung									Behandlung des HL und damit ein sogenanntes Orphan Drug [...]. Für diese gilt [...] der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt."	
(Jabbour 2007)	Retro- spective analysis 2c	N=211 FIs before ASCT	PET scans (n=68), Gallium scans (n=144) before HDT+ASCT	Relapsed/ refractory HL	nr	nr	Yes	Median 2.8 yrs	Prognostic value of functional imaging FI with PFS FI with OS CR	CR=51% PR=41% Stable or progressive disease=7% 3-year PFS-rate: negative FI: 69% positive FI: 23%, P<0.0001 3-year OS-rate: negative FI: 87% positivs FI: 58%, P<0.0001 3-year PFS (pts only in PR):	nr

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										negative FI: 51% positive FI: 27%, P<0.0001 Pretransplant FI status predicts outcome. Positive FI confers a poor prognosis	
(Jerusalem 2003)	Cohort study 2b	N=36	2 F-FDG PET at the end of treatment	Patients with histological verified HL after the end of polychemo-therapy and/or RT	No	No	Yes	2-3 years after the end of polychemo-therapy and/or radio-therapy 1 month after treatment CT and F-FDG PET	Events detected by F-FDG PET Diagnostic success by clinical examination/laboratory findings or CT compared with F-FDG PET	5 events were correctly identified early by F-FDG PET Diagnostic success: Residual tumour or relapse was never first diagnosed based on clinical examination, laboratory findings or CT F-FDG PET studies incorrectly suggested possible relapse in 6 other patients, but the	nr

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
								Thereafter F-FDG PET studies every 4-6 months		confirmatory PET was always negative	
(Josting 2005)	Cohort study 2b	N=100 (from 4,754)	Pts treated with salvage radio- therapy at pro- gression or relapse	Pts with relapsed or primary progressive HL	No	No	Yes	Median: 52 months	FF2F OS	FF2F (5-yr): 28% OS (5-yr): 51% Toxicity: too little data provided	Grant from the Bundes- ministerium für For-schung und Techno- logie (BMFT); Deutsche Krebs-hilfe
(Josting 2010)	RCT 1b	N=241	HDCT n=119 SHDCT-HDCT n=122	histological confirmed relapsed HL	Yes "patients were centrally randomly assigned" "random assignment was stratified	No "No masking of centres" „Interim analysis were performed	Yes For TOT: A (5%) and B (10%) missing	42 months median	FFTF CR PFS OS TOT grade 3/4	FFTF 71% vs. 65% (P=0.557) CR: 83% vs 84% PFS 72% vs. 67% (P=0.505)	Deutsche Krebs-hilfe; Kompe- tenznetz-werk Maligne Lympho-me Bundes- minister-ium

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
					with respect to center, type/ stage of relaps and age”	by an independent statistician”				OS 87% vs. 80% (P=0.816) TOT 86% vs 98% anemia: 52% vs. 70% thrombopenia: 89% vs. 93% leukopenia: 87% vs. 89%	für Bildung und Forschung
(Karuturi 2016)	Phase II randomized, single-center trial 1b	N=20 “A total of 20 patients were enrolled, with 10 assigned to each arm.“	Arm I: BICE 1.5mg/m ² bortezomib, ifosfamide, carboplatin, and etoposide Arm II: ICE ifosfamide, carboplatin, and etoposide	“[...] patients with first relapse or refractory classical HL who had received a front-line anthracycline -containing regimen.” “[...] 45% had primary refractory disease (six in the BICE	YES “A Bayesian adaptive algorithm was anticipated to be used with the randomization of the first 20 patients between ICE and BICE following a “1:1”	No sufficient information available.	No sufficient information available.	Median follow-up: 29.9 months (range: 6.1 to 38.9 months)	Treatment response (CR, PR, Overall response rate) PFS OS PET scan response	Treatment response: ORR: BICE: 70% ICE: 60% CR: BICE: 30% ICE: 10% p-value: 0.58 PET negativity:	No sufficient information available.

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				arm and three allocation in the ICE arm)."	ratio and thereafter proceeding to randomize patients in favor of the treatment arm that was yielding the better response rates"				(Evaluation after three cycles)	BICE: 30% ICE: 60% PFS-rate -at 12 months: BICE: 0.5 (95%CI: 0.27-0.93) ICE: 0.7 (95%CI: 0.47-1.00) -at 24 months: BICE: 0.3 (95%CI: 0.12-0.77) ICE: 0.6 (95%CI: 0.36-1.00) p-value: 0.18 OS-rate -at 24 months: BICE: 0.7 (95%CI: 0.47-1.00) ICE: 0.89 (95%CI: 0.71-1.00)	

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
	Evidenz- grad										
p-value: 0.32											
(Kriz 2013)	RCT 1b	N=2182	Arm 1: BEACOPP escalataed 8 –eight cycles of BEACOPP escalated + 30Gy radiation in case of ≥ 2.5 cm lesions during re- staging with PET scan Arm 2: BEACOPP escalataed 6 –six cycles of BEACOPP escalated + 30Gy radiation in case of ≥ 2.5 cm lesions during re- staging with PET scan	Patients with de novo HL in advanced stages. + 30Gy radiation by ≥ 2.5 cm lesions during re-staging with PET scan	Yes	No sufficient information available.	No sufficient informatio n available.	No sufficient information available.	FFS OS	FFS: 5-year FFS: Arm 1: 84.4% Arm 2: 89.3% Arm 3: 85.4% OS Arm 1: 91.9% Arm 2: 95.3% Arm 3: 94.5% (unklar welcher Zeitraum zu grunde lag)	Not reported

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Kornblit 2013)	RCT 1b	N=85	Arm 3: BEACOPP-14 -eight cycles of BEACOPP-14 + 30Gy radiation in case of ≥2.5cm lesions during re-staging with PET scan TBI: N=44 2 Gy total body irradiation following hematopoietic cell transplantation with PBSC. TBI-FLU: N=41 30 mg/m ² /day fludarabine on	"[...] patients with hematological malignancies treatable by allogeneic HCT who were not curable by high-dose conditioning with autologous stem cell	YES "The randomization was performed at the FHCRC and was stratified balanced over time for institution, disease risk	No sufficient information available.	No sufficient information available.	Median follow-up: 5 years	Disease progression PFS OS Adverse events	Disease progression at 3 years: TBI: 55% TBI-FLU: 40% (HR, .55 ,95% CI, .3 to 1.0]; P=0.06) 3-year PFS rate:	" Research funding was provided by the National Institutes of Health, Bethesda, MD, grants, CA078902, HL036444, and CA015704."

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			days -4, -3 and -2 before 2 Gy total body irradiation following hematopoietic cell transplantation with PBSC.	support and ineligible for high-dose allogeneic HCT because of age or comorbidities .” “ The hematological malignancies allowed were aggressive non-Hodgkin lymphomas (NHLs); low-grade NHL with <6 months’ duration of complete remission (CR) between courses of therapy; mantle cell lymphoma;	(indolent versus aggressive) [6], and a history of prior high-dose HCT.”					TBI: 36% TBI-FLU: 53% (HR, .56 ,95% CI, .3 to 1.0]; P=0.05) 3-year OS rate: TBI: 54% TBI-FLU: 65% (HR, .57 ,95% CI, .3 to 1.1]; P=0.09) Grade III or IV AE: TBI: 32% TBI-FLU: 34%	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				chronic lymphocytic leukemia (CLL) that did not meet the National Cancer Institute's Working Group criteria for CR, partial remission, or relapse within 12 months after FLU or other nucleoside analogue-containing therapy; failed FLU-cyclophosphamide-rituximab therapy, had 17p deletion; progressed to							

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				prolymphocytic leukemia or T cell CLL or prolymphocytic leukemia; Hodgkin lymphoma (HL) that had at least failed frontline therapy and were ineligible for or had failed high-dose conditioning with autologous stem cell support; multiple myeloma (MM) that was chemotherapy sensitive after failed							

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				high-dose conditioning with autologous stem cell support; acute myeloid leukemia (AML) or acute lymphoblastic leukemia beyond first CR; chronic myeloid leukemia (CML) beyond the first chronic phase after myelosuppressive therapy; myelodysplastic syndrome (MDS) or myeloproliferative disease							

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
	Evidenz- grad			after myelosuppressive therapy; or Waldenstrom's macroglobulinemia after failing 2 courses of therapy."							
(Lee 2010)	Outcome research 345 records of HL from the cancer registries of Dana- Farber Cancer Institute and	N=192	PET/CT scans CT Scans	Adult patients with classic HL in first remission, no history of other active malignancy pts with surveillance imaging for patients in first remission	No Allocation con- cealment: insufficient information available on allocation con- cealment to permit judgement	No Blinding not possible because no placebo was used in control group	No Retrospec- tive analysis	Median: 31 months (range, 6 to 66 months)	Positive predictive value (PPV) of surveillance PET/CT and CT scans in event detection costs of surveillance scans	PPV (P=0.73): PET/CT = 22.9% CT=28.6% Detected events: n=16 (12 recurrent HL, 4 secondary Malignancies) False positive scan: PET/CT=approx. 7.8% (37 of 474)	Not reported

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Linch 1993)	RCT 1b	N=40	A: BEAM+ ABMT n=20	High risk disease	Yes: "Patients were randomly	nr	nr A: n=1 withdrew	Median:34 months	EFS PFS	radiation exposures of surveillance scans CT=approx. 3.1% (10 of 321) (P=0.009) Radiation exposures per scan: PET/CT=39.65 mSv (95% confidence interval [95% CI], 37.7- 41.6) CT=33.64 mSv (95% CI, 30.74-36.54) Costs to detect a single event= approx. \$100,000	nr A vs B showed significant differences in favor of A:

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			B: mini-BEAM n=20		assigned by means of a central sealed card system"			before treatment and was included in OS, but excluded from PFS		EFS: p=0.025 PFS: P=0.005	
(Milpied 1996)	Outcome research 2c	N=90	(HLA)-identical sibling allogeneic bone marrow transplant (AlloBMT) autologous transplant (ASCT)	HL pts with relapsed or resistant disease who received a transplan- tation	No	No	No	AlloBMT: median = 31 months ASCT: median = 26 months	The 4-year actuarial probabili- ties of: survival / PFS / relapse / non- relapse mortality Toxicity GVHD	The 4-year actuarial probabilities of: survival: alloBMT: 25% ASCT: 37% PFS: alloBMT: 15% ASCT: 24% Relapse: alloBMT: 61% ASCT: 61%	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Mocikova 2010)	Cohort study, retrospective 2b	N=113	327 PET scans were evaluated in 113 pts (237 PET and 90 PET/CT studies)	HL pts at the end of therapy after first-line treatment	No	No	No	Median: 34 months (range 3 to 109 months)	Relapse / progression of disease during follow-up in relation to PET results	<p>Non-relapse mortality: alloBMT: 48% ASCT: 27%</p> <p>Toxic death rate at 4 years: significantly higher for alloBMT (P =0.04)</p> <p>Acute GVHD associated with a significantly lower risk of relapse, but also with a lower overall survival (OS) rate</p> <p>NPV of CT and PET comparable: 91.2% versus 90.4%, statistically not significant</p> <p>CT (pts in CR) (n=57): 1. PET positive: n=7 (6.2%) (Follow-up:0%)</p>	Ministry of Public Health, Czech Republic

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										progression or relapse, 6.2% no relapse) 2. PET negative: n=50 (44-2%) (Follow-up:4.4% relapse, 1.8% second tumors, 38% no relapse) <u>CT (pts in partial remission/ stable disease) (n=56):</u> 1. PET positive: n=12 (10.6%) (Follow-up:4.4% progression or relapse, 6.2% no relapse) 2. PET negative: n=44 (38.9%) (Follow-up:3.5% relapse, 35.4% no relapse)	

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										<p>Correctly identified tumor by follow-up PET scans in n=94 PET-negative pts:</p> <p>1. Regular scans (N=67): 6 of 155 PET scans true PET positive (3.9%)</p> <p>2. Scans for clinically suspected relapse (N=27): 5 of 27 PET scans (18.5%) true PET positive</p>	
(Moskowitz 2010)	Non-RCT 2c	N=105	Evaluation with both CT and functional imaging after salvage therapy Risk adapted salvage therapies: pts with no or one	Transplant eligible patients with relapsed or primary refractory HL (biopsy confirmed)	No	No	No	Median: 7 years of surviving patients	Treatment related mortality EFS in relation to prognostic groups	<p>TRM: 0%</p> <p>Data suggest that normalisation of functional imaging pre-ASCT predicts outcome</p> <p>Detected risk factors: No risk factors: n=19</p>	

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			risk factor: standard-dose ICE Pts with two: augmented ICE Pts with three: high-dose ICE with stem cell support HDCT and ASCT: pts with chemo- sensitive disease						Signifi- cance of pre- transplant functional imaging	(18%) One risk factor: n=28 (27%) Two risk factors: n=43 Three risk factors: n=15 (14%) EFS: Compared to historical controls therapy eliminated difference in EFS between the three prognostic groups	
(Moskowitz 2015)	RCT 1b	N=329	Arm A: Brentuximab vedotin group (n=165) Arm B: Placebo (n=164)	-Pts with unfavourable -risk relapsed or primary refractory classic Hodgkin's lymphoma who had undergone	Yes	Yes	Yes	„... median observation time of 30 months...“	PFS OS Safety	PFS HR in A compared to B significantly improved (HR: 0,57, 95% CI 0,40- 0,81 , p=0,0013) Median PFS: A: 42,9 months B: 24,1 months	Seattle Genetics and Takeda Pharmaceutical s International

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				autologous stem-cell transplantation	number sequence“					OS Dead at time of analysis: A: 28/ 167 pts (17%) B: 25/ 160 pts (16%) „Interim analysis of overall survival showed no significant difference between treatment groups,“ Aes Most frequent AE in A: peripheral sensory neuropathy (94/ 167 pts (56%) in A vs 25/ 160 pts (16%) in B) Neutropenia (58 pts (35%) in A vs 19 pts (12%) in B)	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Moskowitz 2015)	Non-RCT 3	N=46	All pts received 2 cycles of brentuximab vedotin followed by PET scans (n=45) I. Positive on PET (n=33): 30 pts. received two/ 2 pts. received one cycle(s) of augmented ICE followed by PET (2) scans Ia. Positive on PET (2) (n=10) treated according to treating physician (all referred for HDT/ASCT (high-dose therapy and autologous stem-cell therapy)	-Median age: 31 years (31-65 years) -Male gender: 25 pts. (56%) -Pts. with relapsed or refractory HL who had failed one previous doxorubicin-containing chemotherapy regimen	No	No	Yes	Median post-transplantation follow-up: 20.1 months (IQR 15.5-25.1 months)	“Primary outcome for the study was to determine the proportion of pts. in II and Ib” Secondary outcomes: -OS -EFS -Toxic effects of treatment	OS at two years: 95% (95% CI 88-100) EFS at 2 years: -All pts.: 80% (95% CI 68-92) -Ia: 46% (95% CI 14-78; p=0.007) -Ib: 91% (95% CI 79-100) -II: 92% (95% CR 76-100) AEs related to brentuximab vedotin: -Typically grade 1 or 2 and included fatigue, hyperglycaemia, rash, and sensory neuropathy -28 SAEs SAEs during augICE	Seattle Genetics

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Morschhaus er 2008)	Cohort study 2b	N=245	Ib. Negative on PET (2) (n=22) → HDT/ ASCT II. Negative on PET (n=12) → HDT/ ASCT N=150 poor-risk pts: HD chemo- therapy plus ASCT1 (N=137), ASCT2 (N=105) N=95 inter- mediate-risk pts: HD chemo- therapy, ASCT1 (N=92)	Pts with primary refractory disease, relapse, no prior ASCT	No	No	Yes	Median: 51 months (range 20 to 110 months)	FF2F OS Toxicity	treatment: 26 Poor risk (ASCT1): FF2F: 46% OS: 57% Poor risk (ASCT2), chemosensitive: FF2F: 64%, P=0.005 OS: 75%, P=0.002 Intermediate risk FF2F: 73% OS: 85%	Support by grants from Amgen, Neuilly, and Chugai, Suresnes

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
----------	------------------------	--------------	-------------	-----------------------------------	----------------	----------	-----	-----------	------------	---------------	--------------

Toxicity:
 Death rate (poor risk):
 4%
 Death: N=2
 (intermediate risk pts)

(Palmer 2011)	Retro- spective analysis 3	N=90	PET scan following salvage ChT within 14 weeks of transplantation (pre-PET) and/or PET scan 6-14 weeks following trans-plantation (post-PET)	Pts who underwent either auto-SCT for relapsed or refractory HL or aggressive NHL (including all NHL except grade I-II follicular lymphoma)	No	No	No	Median follow-up =3.3 years, (range of 0.13-12.0 years)	Predictive value of pre-PET and post-PET and scans	Positive pre-PET scan did predict PFS and may help identify pts who would benefit from innovative post transplant therapies Post-PET scan did not predict PFS or OS in multivariate analysis	nr
(Petrausch 2010)	Retro- spective analysis	N=134	FDG-PET/CT after first-line treatment	Pts with HL in complete remission	No	No	No	Mean follow-up time of	PPV of FDG-PET/CT	Positive predictive value of FDG-PET/CT 0.98	nr

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
3	of hospital records			after first-line treatment, with at least one FDG- PET/CT during follow-up				patients without recurrence from the end of first-line treatment until last negative FDG- PET/CT scan (n = 92) = 38.72 months (4.8 to 203 months)	Relapse during follow-up Recurrence determined by FDG- PET/CT Significant risk factors for relapse	Relapse during follow-up: n=42 Recurrence determined by FDG-PET/CT: N=10 in asymptomatic group (n=83) N=32 in symptomatic group (n=51) Significant risk factors for relapse: Morphological residual mass (P = 0.0005, HR 3.4, 95% CI 1.7-6.6) symptoms (P < 0.0001, HR 4.9, 95% CI 2.4-9.9) Group of pts without relapse during follow-up: Pts with initial early-	

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										stage disease and without a residual mass	
(Ramzi 2015)	RCT 1b	N=44	GDP: N=22 gemcitabine 1000 mg/m ² on days 1 and 8; dexamethasone 40 mg/V on days 1 to 4, and cisplatin 75mg/m ² . EHSAP: N=22 Etoposide 40mg/m ² on days 1 to 4, methylprednisolone 500mgIV on days 1 to 4, cytarabine 2000mg/m ² on day 5, and cisplatin	Patients with recurrent HL after initial protocol of ABVD.	YES "Patients with inclusion criteria were randomly assigned into two treatment groups: GDP and ESHAP (block randomization)."	No sufficient information available.	No sufficient information available.	Not reported	Treatment response	CR: GDP: 27.3% EHSAP: 31.8% 50%-response: GDP: 31.8% EHSAP: 18.2% No-response: GDP: 40.9% EHSAP: 50%	"This study was supported by Shiraz University of Medical Sciences (proposal No: 90-5788) [...]"

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			25mg/m ² on days 1 to 4. Courses were repeated every 3 weeks.								
(Rancea 2013)	SR 1a	No. of studies: 3 No. of publications: 14 No. of pts.: 398	Intervention: A: Any HDCT followed by ASCT Considered controls: • B: Different chemotherapy regimens without ASCT C: Different HDCT regimens (sequential or conventional; SHDCT) before ASCT	Pts. With primary refractory or first relapse histologically confirmed HL without restrictions on age, gender or ethnicity	Yes “We included RCTs [...]”	No “No trial reported information about blinding [...]”	Partly “Two of the three trials [...] stated that they had performed analyses according to the ITT principle”	Median follow-up • BNLI trial: 34 months • HDR1: 83 months HDR2: 42 months	Primary: OS Secondary: PFS ORR, CRR, PRR TRM AEs	1. A vs. B: OS: favoring: HR 0.67 (95% CI: 0.5–1.07; p=0.1; 157 pts.) PFS: favoring A: HR 0.55 (95% CI: 0.35–0.86; p=0.009; 157 pts.) 1. A vs. C: OS: no difference: HR 0.93 (95% CI: 0.5–1.74; p=0.816; 241 pts.) PFS: favoring A: HR 0.87 (95% CI: 0.58–1.30; p=0.505; 241 pts.)	Internal sources of support: Dept. I of Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Reece 1995)	Cohort study 2b	N=30	High-dose BCNU, etoposide (VP16- 213) with/without cisplatin plus ASCT (bone marrow, N=19), PBSC (N=8), or both (N=3)	Pts who failed CR after first- line	No	No	Yes	Median 3.6 years (range 0.2 to 8.2 years)	PFS Toxicity	Probability of developing nr progression: 49% PFS: 42% Actuarial OS at 5 years: 60% Toxicity: Non-relapse mortality: 18% Deaths: N=4 2nd malignancies: 0	
(Robinson 2009)	Cohort study 2b	N=285	RIC alloSCT	Pts who have undergone RIC alloSCT	No	No	Yes	Median: 26 months (range 3 to 94 months)	PFS OS GvHD	PFS: RR 2.1, P<0.001 OS: RR 1.8, P<0.001 N=159 have died GvHD N=132, 47%	NR

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Ruffer 2005)	Retro- spective analysis 2b	N=107	ChT or ChT+RT as salvage treatment Salvage therapies: 69% COPP/ ABVD like regimens; 21% BEACOPP; 3% other regimens; 7% RT alone	Pts with early stage favourable HL who relapsed after EFRT	No	No	No	Median follow-up after relapse = 45 months	Treatment outcome Prognostic factors	OS: 89% Freedom from second treatment failure: 81% Prognostic factors for freedom from second treatment failure: Age (P<0.0001), B symptoms (P=0.05), salvage chemo-therapy (P=0.03) Prognostic factors for OS: Age (P<0.0001), B symptoms (P=0.03), extranodal involvement (P=0.02)	nr
(Santoro 2000)	Cohort study	N=23	Gemcita-bine	Pts with relapse/	No	No	Yes	Median: 10.7 months for	Response	Response (N=22) CR:N=2/9%	nr

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
	2b			refractory disease				OS (range 4 to 34.7+)	Toxicity	PR: N=7/30% ORR: N=39% Toxicity (N=23): TRM: N=0 SAE: N=1	
Santoro 2007	Cohort study 2b	N=91	Salvage regime: IGEV	Pts with relapsed/refractory HL	No	No	Yes	nr	Response Toxicity Stem cell mobilization	Response: 53.8% CR 27.5% PR Low toxicity High mobilization potential	Yes, supported, but not reported
(Schmitz 2002)	RCT 1b	N=117 chemosensitive patients	A: Dexamethasone-BEAM n=56 B: HDCT + BEAM-HSCT n=61	Received ChT for advanced HL	Yes	nr	No	39 months	Findings in chemo-sensitive patients:	FFTF 34% vs 55%, P=0.019 OS 68%, no significant	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				Biopsy- proven relapsed HL 16 to 60 years					FFTF (at 3 years) OS (at 3 years) TOT CR	difference in groups (P=0.405) TOT TRD: 11% vs 2% secondary leukemia: 0% vs 2% CR: 55% of N=117	
(Sibon 2016)	Non-RCT 2b N=245		Groups: A: Intermediate-risk (n=95) (one risk factor at first relapse ; eligible for single ASCT) B: Poor-risk (n=150) (primary refractory HL or >=2 risk factors; eligible for tandem	Pts. with biopsy-proven HL Primary refractory or relapsed HL Age <60 years Median age at inclusion: 32 years (Range:	No	Not reported	Yes "Analyses were performed on an ITT basis and per-protocol"	Median follow-up: 10.3 years (A: 10.1; B: 10.4)	Primary: FF2F (freedom from second failure) Secondary: OS	10-year FF2F: A: 64% (95% CI: 54-74) B: 41% (95% CI: 33-49) 10-year OS: A: 70% (95% CI: 61-80) B: 47% (95% CI: 39-55)	Not reported

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Specht 2014)	Guideline		ASCT)	11-60)						<p>“Salvage RT yields high response rates and high local control rates in refractory and relapsed HL (24) and in relapses after ASCT, where it can play an important role in the palliation of incurable HL [...].</p>	Not reported
(Sucak 2011)	Retro-spective analysis 3	N=43	FDG PET pre- and/or post ASCT	Pts with relapsed/ refractory HL	No	No	No	Pts were followed at least 6 months after ASCT	Predictive value of FDG-PET/CT following salvage ChT within 6 weeks of ASCT and	<p>FDG-PET positivity : Before ASCT: n=26 after ASCT: n=13 Pts with negative PET scan before or after ASCT had significantly better outcomes (OS, PFS)</p>	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Sureda 2012)	Non-RCT N = 92	2 cycles of DHAP (n=92) →CR, PR or SD ((excluded: n=14) →reduced intensity ASCT (n=78)	Pts. With biopsy proven classical HL with: <ul style="list-style-type: none">• Primary refractory disease after two lines of chemotherapy• Relapses after a short CR (>12 months)	No	No	Yes	Median follow-up pts.: 48 months (Range: 24-84) from trial entry in the whole population of pts."	Primary: NRM rate at 100 days: 8% (95% CI: 6-11) NRM (Non-relapse mortality) at 1 year post transplant: 15% (95% CI: 13-17) Secondary: PFS at 4 years: 18% (95% CI: 15-21) OS at 1 year: 64% (95% CI: 60-69) OS at 4 years: 4% (95% CI: 3-5)	at first month after ASCT Pre- and post-ASCT FDG-PET positivity independently associated with PFS Post-ASCT FDG-PET independent factor for OS	Not reported	

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				<ul style="list-style-type: none"> • Multiply relapsed pts. • Pts. Who relapsed after an ASCT Aged: 18– 65 years ECOG performance status 0–2 Median age: 28 years (range: 13– 54)					PFS OS	CI: 37–45)	
(Tresckow 2013)	RCT 1b	N=41	Panobinostat arm, N=27	Patients with HL after autologous stem cell transplant	YES 2:1 randomization	YES Double blind trial.	No sufficient information	Trial was prematurely terminated	AE	Grade 3 or 4 Aes: Panobinostat: 65.4%	Not reported.

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			45mg panobinostat three times a week.	with "early relapse (<12 months) [or] multiple relapses [or] stage III/IV disease or hemoglobin <10,5 g/dl at relapse prior to transplant."	n.		available.		Disease progression	Placebo: 41.7%	
(Younes 2012)	Non-RCT N = 102 2b		Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg, intravenous, every 3 weeks Max.: 16 cycles (if: no disease progression; no prohibiting toxicity)	Pts. with relapsed or refractory HL after high-dose CT and auto-SCT Histologically documented CD30-positive Hodgkin's Reed-Sternberg cell by central	No	No	No	Not reported	Primary ORR by IRF (independent review facility) Secondary Duration of response by IRF CRR by IRF	ORR 75% (95% CI: 64.9-82.6) (CR: 34% (95% CI: 25.2-44.4)) Median time to OR: 5.7 weeks (range: 5.1-56) Median duration of OR: 6.7 months (95% CI: 3.6-14.8) Median duration of CR:	Supported by Seattle Genetics For-profit conflicted authors (including first- and last author)

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				pathology review Age >=12					PFS by IRF OS Incidence and severity of AEs	20.5 months (95% CI: 10.8-NE) Median PFS: 5.6 months (95% CI:5.0-9.0) Median OS: 22.4 months (95% CI: 21.7-NE)	
(Zinzani 2007)	Cohort study 2b	N=151	N=57 pts with N=94 with aggressive NHL)	Pts after front-line treatment underwent PET scans during follow-up	No	No	No	PET scans for restaging were performed 1 month after the end of ChT and 3 months after completion of RT	Suspicion of lymphoma relapse based on positive mediastinal PET scanning and histological confirmation Diagnostic accuracy of	Suspicion of lymphoma relapse based on positive mediastinal PET scanning: n=30 (21 HL and 9 NHL) (20%) Histology of these cases (n=30): 1. Confirmations: n=17 (10 HL and 7 NHL) (57%) 2. Non-confirmations: n=13 benign or unrelated neoplastic conditions (43%)	nr

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Zinzani 2009)	Prospective Cohort study 2b	N=421: N=160 HL N=183 NHL N=78 IFNHL	Serial FDG-PET at 6, 12, 18, 24 months	Pts with lymphoma who achieved first complete remission	No	No	Yes	PET scans at 6, 12, 18, and 24 months	Value of serial FDG-PET in patients with CR	FDG-PET is a valid tool for follow-up of patients with HL and NHL	Partly by BolognaAIL
									SUV _{max} values Patients with positive PET scan underwent CT scanning and surgical biopsy	SUV _{max} values: significantly higher among patients who had signs of relapse (17 true positive) than among those who stayed in remission (13 false positive)	

12.3.6.1. Bewertung der Evidenz zum Kapitel Rezidivtherapie

Literatur: Hutchings 2006, Zinzani 2007, Zinzani 2009, Lee 2010, Mocikova 2010, Petrusch 2010, Bednaruk 2014

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

1: "The lack of a satisfactory diagnostic gold standard limits the reliability of accuracy calculations"
 2: wenige Patienten in den Einzelstudien eingeschlossen

Literatur: Jerusalem 2003, Zinzani 2007, Mocikova 2010, Lee 2010

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

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

Literatur: Jerusalem 2003, Zinzani 2009

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.2. Rezidiv, PET/CT Verlaufsuntersuchungen	Diagnostic accuracy studies	test Sensitivität single	-	-	+1	++2	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Spezifizität	-	-	+1	++2	-	⊕⊕⊕⊕ very low

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

Literatur: Adams 2016, Brockelmann 2017

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.4. PET/CT vor Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation	Diagnostic accuracy meta-analysis	test Sensitivität meta-	-	-	-	+1	-	⊕⊕⊕⊕ moderate
		Spezifizität	-	-	-	+1	-	⊕⊕⊕⊕ moderate

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

Literatur: Jabbour 2007, Castagna 2009, Moskowitz 2010, Mocikova 2011, Devillier 2012, Moskowitz 2012, Bröckelmann 2017

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.5. PET/CT vor Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation	Diagnostic accuracy studies	test Sensitivität	-	-	+1	+2	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Spezifität	-	-	+1	+2	-	⊕⊕⊕⊕ low

1: indirekte Evidenz für den Endpunkt Therapiewechsel
 2: Werte für Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Vorhersage eines Todesfalls unpräzise geschätzt

Literatur: Sucak 2011, Palmer 2011

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.6. PET/CT nach Hochdosischemotherapie und autologer Transplantation	Diagnostic accuracy studies	test Sensitivität	-	++1	-	+2	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Spezifität	-	++1	-	+2	-	⊕⊕⊕⊕ very low

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

Literatur: Rancea 2013

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.7.Patientenauswahl für eine Transplantation	Systematic review	Gesamtüberleben	-	-	-	+1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	+1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	+2	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen						Nicht berichtet
		Lebensqualität						Nicht berichtet

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

Literatur: Schmitz 2002, Brockelmann 2017

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.10. Salvage-Therapie	RCT, prognostic factor analysis	Gesamtüberleben	-	-	-	+1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	+2	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen						Nicht berichtet
		Lebensqualität						Nicht berichtet

1: insgesamt kleine Patientenzahl
2:sehr wenig behandlungsbedingte Todesfälle

Literatur: Josting 2002

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.11.Salvage - Therapie	Prospektive Studie	Gesamtüberleben						Nicht berichtet
		Progressionsfreies Überleben	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊖ very low

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.11.Salvage – Therapie		Behandlungsbedingte Mortalität ²	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Lebensqualität						Nicht berichtet

1: Ansprechrate statt PFS gemessen
 2: insgesamt kleine Patientenzahl, keine Todesfälle aufgetreten

Literatur: Santoro 2007

Empfehlung 9.12. Salvage Therapie	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Prospektive Studie	Gesamtüberleben						Nicht berichtet
		Progressionsfreies Überleben	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Behandlungsbedingte Mortalität ²	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Lebensqualität						Nicht berichtet

1: Ansprechrate statt PFS gemessen
 2: insgesamt kleine Patientenzahl, keine Todesfälle aufgetreten

Literatur: Josting 2010

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.13.Hochdosische motherapie nach Salvage-Therapie	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	+1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	+1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	+2	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Lebensqualität						Nicht berichtet

1: insgesamt kleine Patientenzahl

2:sehr wenig behandlungsbedingte Todesfälle

Literatur: Rancea 2013, Josting 2010

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.14. Transplantation nach Salvage-Therapie	Systematic review, RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	+1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	+1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.14. Transplantation nach Salvage-Therapie		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	+ ²	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Langzeitnebenwirkungen						Nicht berichtet
		Lebensqualität						Nicht berichtet

1: insgesamt kleine Patientenzahl
2: sehr wenig behandlungsbedingte Todesfälle

Literatur: Moskowitz 2012

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.15. Progress nach Salvage-Therapie	Prospektive Studie	Gesamtüberleben	-	-	-	+ ¹	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		Ereignisfreies Überleben	-	-	-	+ ¹	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Nicht berichtet
		Nebenwirkungen	-	-	-	+ ¹	-	⊕⊕⊕⊖ very low
	Lebensqualität						Nicht berichtet	

1: insgesamt sehr kleine Patientenzahl

Literatur: Chen 2017

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.17.Pembrolizumab	Prospektive Studie	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Nicht berichtet
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Lebensqualität					Nicht berichtet	

Literatur: Linch 1993, Schmitz 2002

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.18. Progress nach Salvagetherapie – Alternative Empfehlung	RCTs	Gesamtüberleben	-	-	+ ¹	+ ²	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	+ ¹	+ ²	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	+ ¹	+ ³	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Langzeitnebenwirkungen						Nicht berichtet
		Lebensqualität					Nicht berichtet	

1: Frage nach Konditionierung nicht randomisiert untersucht

2: insgesamt kleine Patientenzahl

3:sehr wenig behandlungsbedingte Todesfälle

Literatur: Crump 1993, Reece 1995

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.19. Konditionierungsschema vor autologer Transplantation	Beobachtungsstudie	Gesamtüberleben	-	-	-	+ ¹	-	⊕⊕⊕⊕ very low

Empfehlung 9.19. Konditionierungsschema vor autologer Transplantation	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	+ ¹	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	+ ¹	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Nebenwirkungen						Nicht berichtet
		Lebensqualität						Nicht berichtet

1: insgesamt kleine Patientenzahl

Literatur: Morschhauser 2008, Devillier 2012, Sibon 2016

Empfehlung 9.20. Konsolidierung mit Doppeltransplantation bei Hochrisiko-Rezidiv	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Beobachtungsstudie	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Langzeitnebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Lebensqualität						Nicht berichtet

Literatur: Moskowitz 2015, IQWiG 2016

Empfehlung 9.21. Therapie eines Hochrisiko-Rezidivs	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	++ ¹	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.21. Therapie eines Hochrisiko-Rezidivs		Behandlungsbedingte Mortalität						Nicht berichtet
		Nebenwirkungen	-	-	-	+ ²	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Lebensqualität						Nicht berichtet

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

Literatur: Moskowitz 2015, IQWiG 2016

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.22 Brentuximab vedotin	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	++ ¹	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Behandlungsbedingte Mortalität						Nicht berichtet
		Nebenwirkungen	-	-	-	+ ²	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	Lebensqualität						Nicht berichtet	

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

Literatur: Josting 2010, Specht 2014

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.23.Konsolidierung mit Bestrahlung	RCT	Gesamtüberleben	-	-	+ ¹	+ ²	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	+ ¹	+ ²	-	⊕⊕⊕⊖ low

Empfehlung 9.23. Konsolidierung mit Bestrahlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
		Behandlungsbedingte Mortalität	-	-	+ ¹	+ ³	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Nebenwirkungen	-	-	+ ¹	-	-	⊕⊕⊕⊕ moderate
		Lebensqualität						Nicht berichtet

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

Literatur: Josting 2005

Empfehlung 9.24. Alternativtherapie zur Transplantation	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Retrospektive Analyse	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Nicht berichtet
		Nebenwirkungen						Nicht berichtet
		Lebensqualität						Nicht berichtet

Literatur: Josting 2005

Empfehlung 9.24. Alternativtherapie zur Transplantation	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Retrospektive Analyse	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Behandlungsbeding- te Mortalität						Nicht berichtet
		Nebenwirkungen						Nicht berichtet
		Lebensqualität						Nicht berichtet
Literatur: Ruffer 2005								
Empfehlung 9.25. Alternativtherapie zur Transplantation	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Retrospektive Analyse	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Behandlungsbeding- te Mortalität						Nicht berichtet
		Nebenwirkungen						Nicht berichtet

Empfehlung 9.25. Alternativtherapie zur Transplantation	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
		Lebensqualität						Nicht berichtet

Literatur: Santoro 2000, Josting 2005, Younes 2012

Empfehlung 9.26. Alternativtherapie zur Transplantation	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
--	--------	----------	--------------------	--------------	--------------	-------------	----------------------	----------------

Retrospektive Analyse, Prospektive Analyse	Gesamtüberleben	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
--	-----------------	---	---	----	---	---	-------------------------

		Progressionsfreies Überleben	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
--	--	------------------------------	---	---	----	---	---	-------------------------

		Behandlungsbedingte Mortalität						Nicht berichtet
--	--	--------------------------------	--	--	--	--	--	-----------------

		Nebenwirkungen	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
--	--	----------------	---	---	----	---	---	-------------------------

		Lebensqualität						Nicht berichtet
--	--	----------------	--	--	--	--	--	-----------------

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

Literatur: Chen 2017

Empfehlung 9.27. Alternativtherapie zur Transplantation	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
---	--------	----------	--------------------	--------------	--------------	-------------	----------------------	----------------

Prospektive Studie	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
--------------------	-----------------	---	---	---	---	---	---	--------------------

Empfehlung 9.27. Alternativtherapie zur Transplantation	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Nicht berichtet
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ very low
		Lebensqualität						Nicht berichtet

Literatur: Younes 2012, Chen 2015

Empfehlung 9.28. Rezidiv nach Transplantation	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Meta-analyse prospektiver Studien (auch andere Lymphome), prospektive Studie	Gesamtüberleben	-	-	-	-	+ ¹	⊕⊕⊕⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	+ ¹	⊕⊕⊕⊖ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Nicht berichtet
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Lebensqualität						Nicht berichtet

Literatur: Younes 2016, Chen 2017

Empfehlung 9.29. Rezidiv nach Transplantation und Brentuximab vedotin	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Prospektive Studien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.29. Rezidiv nach Transplantation und Brentuximab vedotin		Behandlungsbedingte Mortalität						Nicht berichtet
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Lebensqualität						Nicht berichtet

Literatur: Milpied 1996, Gajewski 1996, Akpek 2001

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.30. Allogene Transplantation		Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
	Prospektive/retrospektive Studien	Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Nicht berichtet
		Langzeitnebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Lebensqualität						Nicht berichtet

Literatur: Peggs 2005, Alvarez 2006, Anderlini 2008, Burroughs 2008, Robinson 2009, Sureda 2012

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.31. Allogene Transplantation		Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
	Prospektive/retrospektive Studien	Progressionsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Nicht berichtet
		Langzeitnebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Lebensqualität						Nicht berichtet

Literatur: Messer 2014, Bachanova 2015, Gauthier 2017

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
9.32. Allogene Transplantation	Meta-analysis, prospektive/retrospektive Studien	Gesamtüberleben	-	-	-	1	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Progressionsfreies Überleben	-	-	-	1	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Behandlungsbedingte Mortalität						Nicht berichtet
		Langzeitnebenwirkungen						Nicht berichtet
		Lebensqualität						Nicht berichtet

1: sehr wenige Patienten untersucht

12.3.7. Verhalten während / nach der Erkrankung

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Aapro 2011)	Guideline	Several trials of different design	Different between trials	Different between trials	Different between trials	Different between trials	Different between trials	Different between trials	Different between trials	Patient-related adverse risk factors and neutrophil count should be evaluated in the overall assessment of FN risk before administering each cycle of chemotherapy Prophylactic G-CSF recommended for pts receiving a chemotherapy regimen with high risk of FN Prophylactic G-CSF support is recommended for dose-dense/ intense chemotherapy strategies connected with survival benefits or if reductions in dose	Funding was by means of an unrestricted grant from Amgen, Comments on early drafts of the manuscript were received from Nicole Kuderer and on the final draft of the manuscript from Amgen GmbH, Chugai Sanofi Aventis, Ratiopharm GmbH, Sandoz International GmbH, Teva Generics GmbH

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
	Evidenz- grad									intensity/ density are associated with poor prognosis, G-CSF have clinical efficacy and are recommended to prevent FN and FN-related complications where indicated	and Hoffmann LaRoche
(Alibhai 2015)	RCT 2b	Consented and randomized N=83	Arm A: Exercise intervention (n=57) "An individualized, supervised, mixed-modality exercise program was developed by a certified exercise physiologist for each participant"	Eligibility: <ul style="list-style-type: none">• >= 18 years• newly diagnosed or relapsed AML (after CR >= 6 months)• able to walk independently Characteristic	Yes „ (...) computer-generated randomization sequence had a 2:1 ratio of exercise to control and used randomly permuted block sizes within age	No „Investigators, research personnel, and patients were not blinded“	Not reported	Not reported	Primary: <ul style="list-style-type: none">• Efficacy on: QOL, fatigue, fitness• Feasibility• Safety Secondary: <ul style="list-style-type: none">• Impact of exercise on treatment	Global QOL: <ul style="list-style-type: none">• Improvements in A and B• Mean difference between groups: 3 points (95% CI (-9.0-14.9, p=0.62) Fatigue (FACT-F): <ul style="list-style-type: none">• Improvement only in A: Difference 3 points (95% CI -2.4-9.6, p=0.23)	Supported by an Innovation Fund grant from the Ontario Ministry of Health and Long Term Care

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			Arm B: Control group (n=24)	<p>s at baseline (n=81):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Median age: 59 years (range 23–80) • >60 years: 42 pts. (51%) • Male sex: 44 pts. (54.3%) 	group strata (<60 years, ≥60 years)“				<p>tolerability measures including: LOS, development of sepsis, ICU admission, delays in further treatment</p>	<p>Fitness (6MWT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Improvements in A and B • Not statistically difference favoring A (MD 242.3 feet (95% CI 78.4–406.2, p=0.005) <p>“In over 1000 patient-days of observation, four grade II musculoskeletal events occurred (3 possibly and 1 probably related to the intervention as per NCI CTCAE v4.0). No other adverse events or safety concerns were reported.”</p> <p>“ There were no statistically significant differences between groups for the treatment tolerability measures assessed.”</p>	

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Bohlius 2008)	SR 1a	13 trials, N=2607	Arm A: G-CSF orGM-CSF prophylaxis Arm B: placebo/no prophylaxis	Pts ≥16 years, NHL or HL confirmed by biopsy Exclusion: acute and chronic leukaemias, including chronic lymphatic leukaemia, multiple myeloma and human immunodeficiency virus (HIV) associated lymphoma	Yes “Only randomized controlled trials [...] were included.”	Not applicable Included in RoB assessment and sensitivity analyses	Yes “We excluded these data from the final analysis as we consider per protocol analysis to be less reliable than ITT.”	Not applicable Length of follow-up regarded in sensitivity analyses	OS FFTF QoL Risk and duration of neutropenia a/ febrile neutropenia a Infection Mortality during chemotherapy Received dose intensity of chemotherapy	OS (11 trials, n=2221): No improvement by prophylaxis (HR 0.97; 95% CI 0.87 to 1.09) FFTF (5 trials, n=718) : No improvement by prophylaxis (HR 1.11; 95% CI 0.91 to 1.35). Relative risk (RR) for severe neutropenia (8 trials, n=1013): Reduced by prophylaxis (RR 0.67; 95% CI 0.60 to 0.73) RR for febrile neutropenia (4 trials, n=360): Reduced by prophylaxis (RR 0.74; 95% CI 0.62 to 0.89)	Internal sources: Department I of Internal Medicine, University of Cologne, Germany; Köln Fortune, Germany External sources: BMBF, Germany; Cochrane Incentive Scheme, UK

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
									<p>Tumour response</p> <p>Adverse effects</p> <p>Risk and duration of parenteral antibiotic treatment</p> <p>Hospitalisation</p> <p>Risk and duration of thrombo-cytopenia and anaemia</p>	<p>RR for infection (9 trials, n=1 292): Reduced by prophylaxis (RR 0.74; 95% CI 0.64 to 0.85)</p> <p>No of pts requiring intravenous antibiotics (4 trials, n=395): No evidence for improvement by prophylaxis (RR 0.82; 95%CI 0.57 to 1.18)</p> <p>Infection related mortality (10 trials, n=1 170): no evidence for improvement by prophylaxis (RR 0.93; 95% CI 0.51 to 1.71)</p> <p>Tumour response (11 trials, n=2368): no evidence for</p>	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisieru ng	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										improvement by prophylaxis (RR 1.03; 95% CI 0.95 to 1.10) QoL (1 trial, n=132): no differences between treatment groups	
(Del Mastro 2014)	SR 1a	Studies included: n=9 Pts analysed: n=765	Arm A: Gonadotropin-releasing hormone analogues (n=401) Arm B: Control (n=364)	- Premenopausal cancer pts	Yes „... a systematic review and meta-analysis of randomized trials“	Not reported	Not reported	Not reported	Occurrence of premature ovarian failure (POF) Events of POF: A: 89 Pts (22%) B: 136 Pts (37%) „Ors for POF, estimated for all nine studies, ranged from 0.06 to 2.03 and were statistically significant in two studies“ Pooled OR estimated by REM (due to significant heterogeneity (I2 = 55.8%; p = 0.012): OR= 0.43 (95% CI: 0.22-0.84; p=0.013) („... was observed in pts	„... supported by a Grant of Regione Liguria, Italy, Bando Ricerca Sanitaria and by a Grant of Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro“	

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Engert 2009)	RCT 1b	N = 1,196 pts with advanced- stage HL	Arm A: 8xCOPP/ABVD, n = 261 Arm B: 8xBEACOPP baseline, n = 469 Arm C: 8xBEACOPP escalated, n = 466	-Newly diagnosed pts. with histology- proven HL -Karnovsky performance status >70% -Between 16 and 65 years old	Yes “[...] after clinical staging patients were randomly assigned by telephone call to the trial coordination center to one of three chemotherapy regimens [...]”	Not reported	Yes “An ITT analysis was planned and performed [...]”	Median follow-up: 111 months (range: 3 to 167 months)	CR FFTF OS	CR Arm A:85%; arm B: 88%; Arm C:96%; (P <0 .0001) FFTF 10 yrs: Arm A: 64%; Arm B: 70%, Arm C: 82%, P < 0.0001 A vs B, P = 0.04 B vs C, P < 0.0001 A vs C, P < 0.0001 OS 10 yrs: Arm A:75%, arm B: 80%, arm C: 86%, P < 0.0005 A vs B, P = 0.19 B vs C, P = 0.0053 A vs C, P < 0.0001	receiving GnRHa in addition to chemotherapy.“) Supported by a grant from the Deutsche Krebshilfe and by the Swiss Group for Clinical Cancer Research

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
----------	------------------------	--------------	-------------	-----------------------------------	----------------	----------	-----	-----------	------------	---------------	--------------

Deaths: N=205

Arm A: 62, Arm B: 88,
Arm C: 55

Secondary malignancies:

Arm A: 0.4%, arm B:
2.2%, arm C: 3.2%, (P =
.82)

Increase from 43 (3.6%)
of 1.196 at 5 years to 74
(6.2%) or 1.196 at 10
years

Acute toxicity:

Arm A: 71%, arm B: 73%,
arm C: 98%

(Felbel 2014)	SR 1a	Included studies: N=1	Arm A: Yoga in addition to standart care (n=16)	-Pts with confirmed diagnosis of haematologic malignancie	Yes „We included RCTs (...) only“	No -„The nature of the intervention	Not reported	Median follow-up not reported	HRQoL (no data available) Distress	No evidence, that yoga (...) can improve distress (...). (MD -0.30, 95% CI - 5,55-4.95; P=0,9) No evidence, that yoga	Supported in part by a grant from the Bruce S. Gelb Foundation
---------------	----------	-----------------------------	--	---	---	---	-----------------	--	---	---	--

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Furzer 2016) RCT	2b	Included pts: N=39 (Outcome data available: n=30)	Arm B: Standart care only (n=14)	s –„Only people with a confirmed diagnosis of lymphoma who were either receiving chemotherapy or had received it within the past 12 months were included“ –Mean age: 51 years	Yes	makes blinding extremely difficult“	Not reported	Follow-up of 24 weeks reportedly	Fatigue Anxiety Depression Quality of sleep OS (no data available) AE (no data available)	(...) can improve fatigue (...). (MD 0.00, 95% CI – 0,94–0.94; P=1,00) No evidence, that yoga (...) can improve anxiety (...). (MD 0.30, 95% CI – 5,01–5,61; P=0,91) No evidence, that yoga (...) can improve depression (...). (MD – 0.70, 95% CI –3,21– 1,81; P=0,58) Low quality evidence that yoga improves overall quality of sleep (MD –2,30%, 95% CI – 3,78– –0,82; P=0,002)	Supported by a research grant from the
		Pts. randomized: N=44	Arm A: Exercise (n=22)	Eligibility: Age >=18, <=70	“Patients were block randomized	Not reported	Not reported	Primary outcome: Cancer-related	<u>CRE:</u> 12 weeks:		

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			Arm B: Usual care (n=22)	Histologically confirmed HEM Completed chemotherapy treatment within the last 4 weeks Pts. characteristics: Median age: Mean: 48.9 (range: 22-68)	to EX or UC controlling for age, gender and disease."			Median not reported	fatigue (CRF) Secondary outcome Cancer specific QOL	Significant improvements (assessed by SCFS (p=0.001), VT (p=0.008), API (W kg p=0.001; RPE/W p=0.046) <u>QOL:</u> FACT-G showed statistically significant improvements in A compared to B from baseline to week 12 with a large effect (h2 = 0.21) Secondary analyses showed a significant interaction for QOL outcomes over 24 weeks (FACT-G: F (2,35)=5.361, p<=0.01; TOI: F (2,35) = 9.673, p <= 0.01)	Solaris Care foundation

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Gafer-Gvili 2012)	SR 1a	Included trials: N=109 Included pts.: 13579	Arm A: (different types of) antibiotic prophylaxis Arm B: placebo/ no intervention	Eligibility: "Pts. with cancer and neutropenia induced by chemotherapy or following bone marrow transplantation." Characteristics: • Adults only: 76 studies • Children <=16 years: 10 studies • Both: 26 studies "Most pts had hematological	Yes "For the 2005 review, RCTs and quasi-RCTs [...]. For the 2011 update only RCTs [...] were added."	"Trials were included irrespective of [...] blinding."	Yes "For all outcomes we carried out analyses, as far as possible, on an intention-to-treat basis [...]"	"All-cause mortality (at 30 day follow-up or at the end of the follow-up in each study)"	Primary outcomes: All cause mortality Secondary outcomes: Indicators of infection Adverse events	All cause mortality (5635 participants; 46 trials): Favoring A: RR 0.66 (95% CI: 0.55-0.79) Infection related death (5777 participants; 43 trials) Favoring A: RR 0.61 (95% CI: 0.48-0.77) Febrile pts. and episodes (6658 participants; 54 studies) Favoring A: RR 0.80 (95% CI: 0.74-0.87) Bacteremia (6390 participants; 53 trials): Favoring A: RR 0.5 (95% CI: 0.43-0.60) "Prophylaxis also significantly reduced the occurrence of fever (54	Internal source of support: Rabin Medical Center, Israel External source of support: European Commission

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Jarden 2013)	RCT 2b	N=70	Arm A: Exercise and counseling (n=35) Arm B: Standard care	malignancies, mostly ALL, AML or acute lymphoblastic leukemia but also lymphoma, CML in blast crisis and multiple myeloma.” • Pts. >=18 years • Newly diagnosed with acute leukemia	Yes “Pts. will be randomized to one of two trial arms (intervention or control) using the	Not applicable “[...] the outcome assessors and the trials statistician	Yes “The intent-to-treat principle will be applied”	Follow-up: 12 months according to study treatment schedule Median not reported	Primary endpoint: Functional performance/ exercise capacity (6MWD)	trials, 6658 participants; RR 0.80, 95% CI: 0.74–0.87), clinically documented infection (48 trials, 5758 participants; RR 0.65, 95% CI: 0.56–0.76), microbiologically documented infection (53 trials, 6383 participants; RR 0.51, 95% CI: 0.42–0.62) and other indicators of infection” Difference in favor of A: 85.5 m ((95% CI: 51.2 – 119.8); p<0.0001; effect reported size: 1 or above) VO2 max (L/min): Difference in favor of A: 0.66 (95% CI: 0.40–0.93; p<0.00001)	No for-profit support reported

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
	Evidenz- grad		(n=35)	• Completion of initial chemotherapy with CR	computerized Clinical Trial Management System (CITMAS/HIT MAS) and stratified for age (<45 and >45 years), gender, and treatment facility (RH and HH)”	will be blinded to the participants study allocation.”			Secondary endpoints: Aerobic capacity Functional performance and muscle strength Clinical outcomes Patient reported outcomes	Sit to stand: Difference in favor of A: 4.6 (95% CI: 2.6 – 6.6; p<0.00001)	
(Klimm 2012)	MA 1b	N=8121	Type of treating oncological center Arm A: University hospitals (n=3412) Arm B:	-Pts with Hodgkin´s lymphoma -„... histological confirmation of the diagnosis by biopsy, complete	Yes „Multicenter randomized and controlled trials (RCTs)“	Not reported	Not reported	Median follow-up: 6,7 years	„Center-related effects on progression-free survival (PFS)“	„No statistically significant difference in PFS between patients treated in centers with a lower or higher caseload“ 5-year PFS for centers: -Treating >=50 pts: 78,7%	Supported by German Cancer Aid (Deutsche Krebshilfe e.V.)

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Tonia 2012)	SR	No. of trials: 91	A: Control	Eligibility:	Yes	No	No	Not	Primary	Hematologic response:	Internal sources
	1a	No. of pts. 20102.:	B: Erythropoietin or Darbepoetin	Pts. diagnosed with malignant disease (using clinical and histological/	"We included randomized controlled trials [...]."	restriction criteria, but included in RoB assessment	restriction criteria but included in RoB assessment	restriction reported	Hematologic response Pts. receiving RBC transfusio ns	Favoring B: RR 3.93 (95% CI 3.10-3.71) (6413 pts.; 31 trials) Risk of RBC: Favoring B: RR 0.65 (95% CI: 0.62 - 0.68) "On average, participants in the ESAs	of support: Department of Internal Medicine I, University of Cologne, Germany; Cochrane Haematological

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				cytological criteria) Regardless of stage of disease or previous therapy Anemic or risk for anemia from chemo-, radio-, or combination therapy, or the underlying malignant disease		control, 45 did not"			Nb. Of RBC transfusio ns per patient OS On-study mortality Secondary Outcomes: Tumor response (CR) Changing of QoL AEs	group received one unit of blood less than the control group (mean difference -0.98; 95% CI: -1.17 - 0.78) (4715 pts.; 19 trials)" OS: Favoring B : HR 1.05 (95% CI: 1 - 1.11) (19003 pts.; 78 studies) On study mortality: Favoring B (=higher no. of deaths in B): HR 1.17 (95% CI: 1.06 - 1.29) (15935 pts.; 70 studies)	Malignancies Group (CHMG), Germany; Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland External sources of support: Department of Health, UK

12.3.7.1. Bewertung der Evidenz zum Kapitel Verhalten während / nach der Erkrankung

Literatur: (Jarden 2013, Bergenthal 2014, Alibhai 2015, Furzer 2016)

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

- 1: wenig Ereignisse insgesamt aufgetreten
- 2: Studien nicht verblindet, dadurch potentielles Risiko für Bias
- 3: hohe Heterogenität der Studien
- 4: sehr wenige Ereignisse
- 5: Baseline Unterschiede zwischen beiden untersuchten Interventionen

Literatur: Gafer-Gvili 2012

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
10.3. Prophylaktische Antibiotikagabe	SR	Mortalität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Febrile Patienten	-	+1	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Bakteriämie	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high

1: hohe Heterogenität zwischen den Studien

Literatur: Bohlius 2008, Engert 2009, Aapro 2011

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
10.4.Empfehlung G-CSF	SR, RCTs	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Febrile Neutropenie	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Infektionen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
10.4.Empfehlung G-CSF								
		Infektionsbedingte Mortalität	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Lebensqualität	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Nebenwirkungen (Unterbrechung der Therapie)	-	-	-	++1	-	⊕⊕⊕⊕ low

1: sehr wenige Ereignisse bzw. untersuchte Patienten

Literatur: Tonia 2012, Engert 2010

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
10.5.Empfehlung EPO								
	SR, RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Sterblichkeit während der Studie	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Thrombotische Ereignisse	-	-	-	-	+1	⊕⊕⊕⊕ moderate

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
10.5.Empfehlung EPO								
		Lebensqualität	-	-	-	+2	+1	⊕⊕⊕⊖ low
		Anzahl Patienten, die Erythrozytenkonzentrate erhielten	-	-	-	-	+1	⊕⊕⊕⊖ moderate

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

Literatur: Behringer, Blumenfeld 2014, Chen 2011, Del Mastro 2011, Deemestre 2016, Elgindy 2013, Gerber 2011, Karimi-Zarchi 2012, Moore 2015, Munster 2012, Song 2013, Sverisdottir 2009, Wilson 2016

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
10.10. Fertilitätsprotektive Maßnahmen Frau, GnRH-Analoga								
		Aktualisierte Meta-Analyse (Chen 2011) Wiederauftreten der Menstruation	+1	+2	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Amenorrhoe	+1	+2	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
10.10. Fertilitätsprotektive Maßnahmen Frau, GnRH-Analoga		Ovulation	+1	-	-	++ ³	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Schwangerschaft	-	-	-	+ ⁴	-	⊕⊕⊕⊕ moderate

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

Literatur: Holoch 2011, Hsiao 2011

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
10.11. Fertilitätsprotektive Maßnahmen beim Mann		Beobachtungsstudie Schwangerschaft	-	-	-	++ ¹	-	⊕⊕⊕⊕ very low
	n	Anzahl Spermatozyten	-	-	-	++ ¹	-	⊕⊕⊕⊕ very low

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

12.3.8. Nachsorge

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Andersson 2009)	Retrospe- ctive study 2b	N=6.946 (N=4.635 HLS)	N=4.635 HL pts stratified by different groups	Mean age at diagnosis=52 years	No	No	N/A	Mean follow up: 11.8 years; Mean follow up for those alive at end of follow- up: 18 years	Cardiovascu- lar disease (CVD)	N=1.413 CAD, CHF and stroke N=698 (15%) vulvular disease Risk CHF (treatment < 40 yrs vs > 40 yrs): SIR 10.1 (95% CI; 8.03 to 12.64) Positive history of CHF: SIR 25 (95% CI; 3.30 to 42.75)	N/A
(Aviles 2005)	RCT 1b	N = 476	Randomly assigned A (ABVD): N = 163 (89%); B (EBVD): N = 165 (86%); C (MBVD): N = 71 (68%)	Pts. with HL stages III and IV	Yes	2 observers blind to treatment and malignancy (outcome assessment)	N/A	Median follow-up: 11.5 years	Clinical cardiac event (CCE) Abnormaliti- es in equilibrium radionuclide angiocardio	CCE: Arm A: 9%, Arm B: 6%, Arm C: 17%, (P< .0001) Mortality associated with CCE: Arm A: 7%, Arm B: 2%, Arm C: 12%, (P< .0001)	N/A

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Baxter 2013)	Retrospe- ctive cohort study 2b	N= 18,461	Arm A: ABVD Arm B: EBVD Arm C: MBVD Group at risk: N= 3,285 patients, of these N=358 (10.9%) had HL Control: N= 15,176 patients	Women aged 20 to 34 years at diagnosis of malignancy other than gynecological malignancy between 1992 and 1999 in Canada and surviving at least 5 years after initial diagnosis.	No	Not reported	No	Median follow-up 12.4 and 13 years (controls)	graphy (ERNA) Echocardiog- ram Child birth rate Time to child birth at least 12 months after diagnosis	ERNA (equilibrium radionuclide angiography abnormalities): Arm A: N =22, Arm B: N = 23, Arm C: N = 12 ECOA (echocardiogram abnormalities): Arm A: N = 20, Arm B: N = 20, Arm C: N = 14 Cumulative 10-year Rate of childbirth HL patients: 43.2% Control: 46.4% Time to child birth at least 12 months after diagnosis Overall: HR: 0.90 (95% CI: 0.76 to 1.07)	Study was supported by the Canadian Institutes for Health Research and the Ontario Ministry of Research and Innovation

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
----------	------------------------	--------------	-------------	-----------------------------------	---------------------	----------	-----	-----------	------------	---------------	--------------

Subgroup analyses:

With pre-diagnosis child
birth: HR: 0.57 (95%CI:
0.36 to 0.91)

No pre-diagnosis child
birth: HR: 0.96 (95% CI:
0.79 to 1.16)

(Behringer 2005)	Subgroups analysis of 2 RCTS 1b	N=3,189 pts (405 included in analysis)	HD7 arm A: N=32 (EF) HD7 arm B: N=26 (ABVD) HD8 arm A: N=94 (COPP/ABVD + EF) HD8 arm B: N=94 (COPP/ABVD + RT + EF) HD9 arm A: N=32 (COPP/ABVD)	Evaluation of menstrual status after HL treatment 51.4% 8xBEACOPPes c	Yes	N/A	N/A	Median follow-up: 3.2 years	Menstrual status	Menstrual status: 51.4% of the women 8x dose-escalated BEACOPP had continuous amenorrhea. Amenorrhea was significantly more frequent after dose-escalated BEACOPP compared with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine; cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin, bleomycin,	Deutsche Krebshilfe, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Kompetenznetz Maligne Lymphome
------------------	------------------------------------	--	--	--	-----	-----	-----	-----------------------------	------------------	---	--

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Behringer 2012)	RCT 1b	N=331 But only N=117 as "core set"	HD9 arm B: N=53 (BEACOPP) HD9 arm C: N=74 (BEACOPP increased size) Arm A: N=157 4 cycles of ABVD Arm B: N=174 2 cycles of BEACOPP esc. followed by 2 cycles of ABVD	Women diagnosed with HL and randomized at the age of 18 to 40 years in HD14 trial. Inclusion of patients ≤45 years at time of fertility assessment	Yes	Not reported	Not reported	Mean observation time: A: 42 months B: 43 months	Pregnancies after therapy Cycle Hormonal parameters (LH, FSH, AMH, estradiol)	vinblastine, and dacarbazine or standard BEACOPP (P = 0.0066) Amenorrhoea after therapy was most pronounced in women with advanced-stage HL (P < 0.0001), > 30 yrs at treatment (P = 0.0065), women who did not take oral contraceptives during ChT (P = 0.0002). A: 15% B: 26% P=0.043, significant difference Regular cycle A: 87% B: 83%	Funding by Deutsche Krebshilfe, Bundesministerium für Bildung und Forschung and Kompetenznetz maligne Lymphome.

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				and being in remission for at least 12 months after therapy. “Core set” consisted of patients without contraception and sexual intercourse.					Menopausal symptoms Factors predicting pregnancy	Hormonal parameters FSH Statistically significant higher FSH levels in arm A compared to arm B AMH Statistically significant higher AMH levels in older patients in arm B compared to arm A. No evidence for a difference in young patients. Menopausal symptoms (on Menopausal Rating Scale)	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
----------	----------------------------	--------------	-------------	-----------------------------------	---------------------	----------	-----	-----------	------------	---------------	--------------

No statistical significant difference in MRS score between arm A and B.

Factors predicting pregnancy

Motherhood before therapy

OR: 0.82

P=0.76

Chemotherapy regimen

OR: 0.5

P=0.18

Pill consumption

OR: 1.64

P=0.43

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										GnRH concomitantly administered to chemotherapy OR: 12.87 P= 0.001 Months since chemotherapy OR: 1.07 P= 0.0008	
(Behringer 2016)	Non-RCT 2b	N=4529 Baseline information regarding severe fatigue were available	Subgroups: Observational group: Patients with severe fatigue (sFA) at baseline, N=1348	Patients (18-60 years old) with treatment naïve HL randomised to GHSG trials HD13, HD14 or HD15	No	No	No	Median observational time was 58 for control group and 55 months for sFA patients.	OS PFS Employment Financial problems	OS HR: 1.07 (95% CI: 0.76 to 1.5) P=0.72 PFS HR: 1.19 (95% CI: 0.96 to 1.49)	Study was supported by the Frauke Weiskam + Christel Ruranski Stiftung

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
		for N=3619 patients	Control: Patients without sFA at baseline, N=2271						Medical consultations	P=0.12 Employment Patients with sFA at baseline were statistically significant fewer working in full or part time. OR for employment pattern at 5. year of follow-up: OR 0.29 (95% CI: 0.21 to 0.41) P<0.001	
(Bethge 2000)	Cohort study 2b	N=177	A: n=35 (20%) ChT alone (mainly COPP/ABVD) B: n=44 (25%), RT alone C: n=98 (55%) CMT	Treated for HL	No	No	N/A	Median follow-up: 70 months	Thyroid disease Thyroid abnormalities (TA)	TA: N=48 (27%) of 177 hypothyroid, of these: N =36 (20%) subclinical hypothyroidism, N =12 (7%) overt hypothyroidism	N/A

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
----------	--------------------------------	--------------	-------------	-----------------------------------	---------------------	----------	-----	-----------	------------	---------------	--------------

A: no hypothyroidism
 B: N =15 (35%), P<0.001
 hypothyroidism
 C: N = 33 (34%), P<0.001
 hypothyroidism

(Bramswig 2015)	Non-RCT 2b	N = 3 244 467	Intervention: N=467 patients Control: N=3 244 000 Female German population as reported in Mikrozensus 2012	Female patients <18 years treated for HL on basis of five different study protocols between 1978 and 1995 in Germany and Austria. Inclusion of patients in ongoing remission	No	Not reported	No	Median observational period was 20.4 years	Proportion of mothers Cumulative incidence of parenthood	Proportion of mothers: No statistical significant difference between HL patients and control group, except for subgroup aged 40-44 years. In this subset of patients proportion of mothers was significantly different favoring control group (61% vs. 78% (CON), P=0.001) Factors influencing cumulative incidence of	Study was funded by Deutsche Kinderkrebsstiftung, Jens- Brunken- Stiftung für Leukämie und Lymphomforschung, and Kinderkrebshilfe Münster.
--------------------	---------------	---------------	---	--	----	-----------------	----	--	--	--	---

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				before first childbirth and with follow- up >5 years. Control group consisted of a sample of female German population aged 16-49 years.						parenthood Age at diagnosis HR: 0.99 (95%CI: 0.96 to 1.02) P= 0.5 Laparotomy HR: 0.81 (95%CI: 0.62 to 1.05) P= 0.11 Therapy group (HL stage) HR: 0.85 (95%CI: 0.73 to 1.00) P= 0.04 Cycles of procarbazine	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										HR: 0.95 (95%CI: 0.89 to 1.00) P= 0.06 Akylating agent dose score HR: 0.93 (95%CI: 0.87 to 1.00) P= 0.05 Treatment protocol (Study group) HR: 0.93 (95%CI: 0.98 to 1.05) P=0.48 Radiation field HR: 0.76 (95%CI: 0.61 to 0.95), favoring above	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										diaphragma > adomen without pelvis > pelvis P=0.01	
(Chen 2009)	Outcome research 2c	N = 30	Mediastinal irradiation No screening Screening at 1-, 3-, 5-, 7-year intervals	Hypothetical cohort of 30 yr old survivors of HL Baselinedata US population data	No	No	N/A (literature-based Markov modell)	Hypothetical follow-up: 1, 3, 5 and 7 years (literature-based markov-modell)	Life expectancy QALE Lifetime costs	ICER threshold of \$100,000/QALY saved Lipid screening at 1-, 3-, 5-, 7-year intervals ist cost effective compared to no screening. Improvement of survival	N/A
(Constine 2008)	Cohort study 2b	N=50	Pts with mantle irradiation	Pts after RT	N/A	N/A	N/A	16.8	Incidence of cardiotoxicity, clinical cardiac events Cardiac systolic and diastolic function Relative myocardial blood flow	Cardiotoxicity: Significant association between cardiac funtion and age at RT, dose, or interval from RT to testing Pts irradiated to the heart incidental to treatment of HL have normal measures of left ventricular function and myocardial perfusion Pts with HL who have no clinical evidence of	Not reported

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Daniels 2013)	SR of cohort and cross-sectional studies 2a	N=22 studies, more than 3000 patients	Reporting of fatigue	HL survivors	No	No	No	Not reported	Prevalence of fatigue Fatigue scores Risk factors for fatigue	ischemic heart disease or congestive heart failure, who receive mantle irradiation do not demonstrate significant impairment of systolic and diastolic LV performance or of myocardial perfusion. Prevalence Fatigue occurred in 11% to 76% of HL patients after treatment. In comparison with a healthy population based control group patients with HL were significantly more likely to suffer from fatigue (26-30%) than control group (10%). Fatigue scores In most studies, authors detected statistically significant higher fatigue	No funding source reported

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										<p>scores in HL patients compared to norm populations or matched patients (mean differences ranged from 5 to 13%).</p> <p>Risk factors for fatigue</p> <p>The review authors describe a trend towards a higher incidence in older, female, smoking, lower educated or relapsed patients. Moreover, fatigue seems to occur more frequently in patients with late complications, combined therapies, systemic</p>	
(Daniels 2013)	Non-RCT 2b	N = 507	Arm 1: HL responder, N=180 Control: Norm population, N=327	Patients with HL diagnosed between 1999 and 2010.	No	No	No	Not reported	Fatigue prevalence Fatigue scores	Fatigue prevalence QLQ-C30 fatigue subscale: HL responder: 43%	Study was partly funded by the charitable Jonker-Driessen Foundation and

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
									Risk factors for fatigue symptoms	Control: 28% P=0.002 FAS questionnaire: HL responder: 41% Control: 23% P<0.001 HL patients showed significantly more often an overlap of fatigue and anxiety (20% vs. 8%, P<0.001) or fatigue and depression (17% vs. 9%, P=0.004) in comparison with norm population. HL patients with fatigue showed an increased cognitive impairment in	The Netherlands organisation for health research and development (Zon-MW), and through PHAROS: Populationbased HAematological Registry for Observational Studies.

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(De Bruin 2008)	Cohort study 2b	N=1,122	Incidence of BC GB	female 5-year HL survivors < 51 years of age	No	No	N/A	N/A	Long-term risk of BC and gonadatoxi c ChT	comparison with non- fatigued HL patients. Fatigue scores (FAS) HL patients: mean 21.4 Control: mean 18.4 P<0.001 Risk factors Low education status, increased number of comorbidities and presence of depression or anxiety symptoms are significant risk factors for fatigue	Not reported
										Breast cancer: N=130 developments of BC, SIR: 5.6, absolute excess risk: 57 per 10,000 pts per yr. Overall cumulative incidence (30 yrs after	

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										<p>treatment): 19%, for pts treated before age of 21: 26%</p> <p>Mantle field irradiation is associated with 2.7-fold increased risk compared with similiary dosed (36 to 44 Gy) mediastinal irradiation alone</p> <p>Women >= 20 yrs with intact ovarian function after RT, have significantly higher risk of BC</p> <p>Reduction of radiation volume appears to decrease risk for BC after HL</p>	
(De Sanctis 2012)	Non-RCT 2b	N=99	One armed observational trial. Subgroups: A: Chemotherapy alone, N= 8 B: Radiotherapy	Female patients diagnosed with HL and treated between 1972 and 1999. Treatment	No	No	No	Median follow-up was 244 months	Adverse pregnancy outcomes	Overall, number of deliveries was 132. Of these, 9 newborns were preterm births, 3 babies had low birth weight and two have had congenital abnormalities. The authors documented additional 13	Not reported

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Dryver 2003)	Retrospective analysis 2c	N=107	Radiotherapy n=55 (51%); Combination n=34 (32%); Chemo-therapy n=18 (17%)	alone, N=32 C: Chemo- and radiotherapy, N=59 Follow-up procedures after curative treatment for HL Adult pts with HL, treated with curative-intent and responding to initial therapy	No	No	No	Median follow-up=38 months (range 1-120 months) Pts assessed every 3 months for the first 2 years after completion of therapy, every 6 months for years three	Detection of relapses Costs of procedure	miscarriages. Analysis revealed no evidence for a statistical significant difference in adverse pregnancy outcomes according to chemotherapeutics, radiation fields or treatment modalities (mono- or combination therapy). Total number of follow-up visits = 1209; total number of CT scans=283 Detection of relapses: n=22 biopsy/radiologically confirmed relapses (14 identified clinically, 6 radiologically and 2 by lab testing) Routine CT scan detected 2 relapses and	

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
	Evidenz- grad							to five, and annually during ≥6 year of follow-up		accounted for 29% of the total follow-up costs Routine radiological tests identified a quarter of all relapses and accounted for half of the total follow-up costs	
(Falorio 2013)	Retrospe- ctive case series 4	N=238	One single observational group, no control group	Female HL patients aged 14-40 at time of diagnosis without relapse or disease progression after initial treatment. Moreover patients must have had regular cycle prior to therapy and no evidence for gynecological disorders	No	No	No	Median follow-up was 7 years	Impaired gonadal function Fertility rate	Impaired gonadal function 25% had impaired gonadal function Factors Age >30 years OR: 2.4 (95%CI: 1.3 to 4.6) P=0.005 HL stage IIB-IV OR: 2.28 (95%CI: 1.2 to 4.3)	Not separately reported

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				affecting reproductive function						P=0.011 Oral contraceptives OR: 0.29 (95%CI: 0.13 to 0.61) P=0.001 GNRH analogues OR: 0.23 (95%CI: 0.11 to 0.47) P<0.001 Radiation therapy OR: 0.39 (95%CI: 0.21 to 0.72) P=0.002 Number of therapies >1 OR: 10.8 (95%CI: 4.22 to 27.5)	

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Franchi- Rezgui 2003)	Cohort study 2b	N=84 women < 40 yrs	Rate of pregnancies in young women with HL	Treated with >= 3 ChT cycles (incl alkylating agents) No pelvic or TBI	No	No	N/A	100 months	Pregnancy Primary ovarian failure (POF)	P<0.001 Number of pre- diagnosis pregnancies ≥1 OR: 1.5 (95%CI: 0.82 to 2.85) P=0.18 Fertility rate Pre-treatment rate: 0.42 Post-treatment rate: 0.40	-
										Pregnancy: N=31 pregnant Primary ovarian failure: N=34 POF N=19 retained relative fertility Age influences POF, if women receive alkylating agents.	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Galper 2011)	Outcome research 2c	N=1.279 HL	Normal matched population (=GP)	HL patients treated with mediastinal irradiation	No	No	N/A	14.7 years	Cumulative incidence of cardiac disease SIRs Absolute excess risk of cardiac procedure	<p>Cardiac disease: N=187 pts had 636 cardiac events N=89 pts required cardiac procedure Cumulative incidence: 2.2% (5 yrs), 4.5% (10 yrs), 9.6% (15 yrs), 16% (20 yrs)</p> <p>SIRs: SIRs for cardiac procedures increased for: coronary artery bypass graft (3.19), percutaneous intervention (1.55), implantable cardioverte defibrillator or pacemaker placement (1.9), valve surgery (9.19), pericardial surgery (12.91).</p> <p>Absolute excess risks: Coronary artery bypass graft (18.2), percutaneous intervention (19.3), implantable cardioverte defibrillator or</p>	Conflict-of-interest disclosure: The authors declare no competing financial interests.

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Gordon 2013)	RCT 1b	N=854	Arm 1: ABVD, N=395 six to eight cycles of ABVD Arm 2: Stanford V, N=399 doxorubicin, bleomycin, vinblastine, vincristine, mechlorethamine, etoposide	Patients with untreated local stage I-IIA/B HL with massive mediastinal adenopathy stage III or IV HL. Other criteria: Age of 16 and over ECOG Performance	Yes	No Open label trial	Yes Comparisons between treatment groups were conducted according to the intent-to-treat principle among eligible	Median follow-up: 6.4 years	Treatment response FFS (failure free survival) OS Adverse events	pacemaker placement (9.4), valve surgery (14.1), pericardial surgery (4.7) per 10.000 person-yrs Predictors for cardiac events: Older age at diagnosis, male sex Treatment response: Arm 1: -CR: 72.7% -PR: 7.6% -Stable disease: 8.4% -Progression: 0.3% Arm 2: -CR: 68.7% -PR: 7.5%	Public Health Service Grants, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			prednisolone	status 0-2			patients with a stratified log-rank test.			-Stable disease: 10.5% -Progression: 2.0% 5-year FFS: Arm 1: 74% Arm 2: 71% P= 0.32 HR: 0.93 (ABVD over Stanford V; after more than 2 years) OS 5-year survival Arm 1: 88% Arm 2: 88% HR: 0.97, 95%CI: 0.65-1.43, p= 0.86 Adverse events	
			prophylactic antibiotics	Disease-free of prior invasive malignancies for >5 years with the exception of curatively-treated basal cell or squamous cell carcinoma of the skin or carcinoma in situ of the cervix							
			patients with bulky disease received radiation	White blood cell (WBC) at least 4,000/mm ³ , (unless documented bone marrow involvement)							

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				<p>Platelet count at least 100,000/mm³ (unless documented bone marrow involvement)</p> <p>Bilirubin no greater than 5.0 mg/dL</p> <p>Creatinine no greater than 2.0 mg/dL</p> <p>Ejection fraction determination recommended if over age 50 and/or have a history of cardiac disease</p>						<p>Statistical significant more grade 3 lymphopenia (p<0.001), grade 3 or 4 leukopenia(p<0.001), grade 3 and 4 sensory or motor neuropathy (p<0.001 and p=0.006), in Stanford V group.</p>	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Hancock 1991)	Cohort study, retrospective 2b	N=1.787 included (1677) n=740 female n=1047 male mean age: 28 years (2 to 82) treated between 1961 and 1989 <u>HL treated pts with:</u> n=810: RT alone n=920: RT and ChT n=57 ChT alone	A: RT alone (thyroid irradiation), n=1677 B: RT (2 weeks 15 Gy involved-field irradiation to 14 months total lymphoid irradiation) +ChT C: ChT alone	n=740 female n=1047 male mean age: 28 years (2 to 82) treated between 1961 and 1989 <u>HL treated pts with:</u> n=810: RT alone n=920: RT and ChT n=57 ChT alone <u>ChT regimen:</u> n=622: mechlorethamine hydrochloride, vincristine, procarbazine,	No	No	N/A	Not reported	Hypothyroidism Hyperthyroidism RR of thyroid cancer	Hypothyroidism: n=512: irradiated pts n=1: not radiated pts Risk of thyroid disease after HL treatment (% by 20 years and 26 years after treatment): ≥ 1 thyroid disease: 573/1787 (50% 20 yrs and 63% 26 yrs); median 4.6 (0.2 to 25.6)) <u>Hypothyroidism:</u> 513/1787 (41% 20 yrs and 44% 26 yrs; median 4.0 (0.2 to 23.7)) <u>Graves disease:</u> 34/1787 (3.1% 20 yrs and 3.1% 26 yrs; median 4.8 (0.1 to 17.6)) <u>Silent thyroiditis:</u> 4/1677 (0.6% 20 yrs and 0.6% 26 yrs; median 3.7 (0.8 to 15.3)) <u>Hashimoto's thyroiditis</u> 6/1677 (0.7% 20 yrs and 0.7% 26 yrs; median 7.9 (3.5 to 15.2)) <u>Thyroidectomy:</u> 26/1677	-

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				prednisone (after mantle irradiation) n=166: procarbazine, melphalan,						(6.6% 20 yrs and 26.6% 26 yrs; median 14.0 (1.5 to 25.6)) <u>Thyroid cancer:</u> 6/1677 (1.7% 20 yrs and 1.7% 26 yrs; median 13.3 (9 to 18.9)) <u>Benign adenoma:</u> no % (median 12.0 (1.5 to 25.6)) <u>Adenomatous nodule:</u> no % (median 17.4 (12.7 to 24.4)) <u>Multinodular goiter:</u> no% (median 14.8 (10.8 to 19.4)) <u>Clinically benign nodule:</u> 12/1677 (3.3% 20 yrs and 5.1% 26 yrs; median 12.6 (2.4 to 22.6)) <u>Clinically benign cyst:</u> 4/1677 (0.7% 20 yrs and 0.7% 26 yrs; median 8.1 (1.6 to 16.7)) <u>Multinodular goiter:</u> 2/1677 (0.5% 20 yrs and 0.5% 26 yrs; median 13.8 (10.5 to 17))	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Haukvik 2006)	Cohort study 2b	N=99	RT (N=99) RT+ChT (N=67)	women	No	No	N/A		Treatment- realted POF	POF: 37.4% of total pts after RT+ChT Risk of POF is significantly higher, if pts receive ChT additional to RT Risk of POF increased with alkylating agents	-
(Hodgson 2007)	Cohort study 2b	N=37	Radiation: A: 35 Gy mantle RT; B: 35 Gy IFRT; C: 20 Gy IFRT	Pat. with mediastinal HL	No	No	N/A		Radiation- related second cancer risk Excess relative risk (ERR)	ERR: B: ERR reduction of breast cancer: 63%, ERR reduction of lung cancer 21% C: ERR reduction of breast cancer: 77%, ERR reduction lung cancer:57% IFRT compared to mantle RT, reduces risk of breast and lung cancer	-
(Howell 2009)	Retrospe ctive analysis 2c	N=417	Supradiaphragmic RT for HL at young age	Women (cancer registry/ hospital databases)	No	No	N/A		National notification risk assessment and screening programme (NRASP) to capture breast	N=243 of 417 attended Breast cancer: N=23, 5.5% diagnosed with BC N=5 invasive BC diagnosed with NRASP NRASP appears to detect BC at an early stage with acceptable biopsy rate	-

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
	Evidenz- grad										
									cancer (BC) cases		
(Illes 2003)	Cohort study 2b	N=151	A: n=151 ChT alone B: neck RT C: neck RT plus ChT D. other	HL pts CHT regimen: CVPP ABVD COPP/ABV BEACOPP CEP	No	No	N/A		Hypothyroidism following neck RT TAB	Thyroidal status: N =111 (73.5%) euthyroid N =26 (17.2%) subclinical N =12 (1.3%) hyperthyroidism Risk factors for hypothyroidism: P=0.004 male/female ratio P=0.0007 thyroid function P=0.003 thyroid antibody P=0.005 previous treatment of HL and TA	-
(Jakobsen 2016)(Jakobsen 2016)(Jakobsen 2016)(Jakobsen 2016)	Retrospe- ctive cohort study 3	N=771	Arm A: Danish HL pts (follow-up including routine imaging) (n=317) Arm B:	-Pts with newly diagnosed classical HL in the period 2007-2012 -Pts aged 18- 65 years	No	No	No	Median follow up: 47 months A: 48 months B: 47 months	OS PFS	OS 3-year OS for all pts: 96% A: 96% B: 96%	Tarec C. El- Galaly received research funding from the North Denmark Region

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
en 2016)(Jakobs en 2016)(Jakobs en 2016)(Jakobs en 2016)(Jakobs en 2016)(Jakobs en 2016)(Jakobs en 2016)(Jakobs en, Hutchings et al. 2016)(Jakobs en 2016) (Jakobsen,			Swedish HL pts (only follow up) (n=454)	-Pts having archieved complete remission (CR) following ABVD or BEACOPP therapy							

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
----------	------------------------	--------------	-------------	-----------------------------------	---------------------	----------	-----	-----------	------------	---------------	--------------

Hutchings et al. 2016)

(Kiserud 2009)	Cohort study 2b		RT and or low, medium or highly gonadotoxic ChT	Male survivors of HL and NHL	No	No	N/A		Gonadal function in male patients	Because of the adverse health effects following long-lasting endocrine hypogonadism, gonadal hormones should be assessed regularly in male lymphoma survivors Risk factors: Treatment with alkylating agents High-dose chemotherapy with autologous stem cell support Patients who are 50 years and older	-
(Kleikamp 1997)	Outcome research 2c	N= 33/16,364	Mediastinal and thoracic RT Surgical treatment	Pts with a history of of mediastinal or thoracic RT	No	No	N/A		Development of coronary artery disease (CAD) and vulvar	Cardiac disease: N=19 (0.12%) radiation-induced cardiac disease Radiation-induced cardiac disease is infrequently	-

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
									disease after mediastinal and thoracic RT	encountered in pts from large surgical centers Radiation-induced coronary artery disease displays a specific pattern of stenosis location	
(Kreissl 2016)	Cohort study 2b	N = 4981	Observational group, N = 4981	Patients (18-60 years old) with newly diagnosed early-stage favorable HL (HD13), early-stage and unfavorable HL (HD14) or advanced-stage HL (HD15) treated in trials of	No	No	No	Not separately reported	Fatigue scores Risk factors for fatigue	Fatigue scores (max. 100) <i>At baseline:</i> HD13: 30.8, mean HD14: 39.8, mean HD15: 49.0, mean <i>2 years after treatment</i> HD13: 28.5, mean HD14: 28.8, mean HD15: 30.7, mean	

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
				GHSG.						<p><i>5 years after treatment</i></p> <p>HD13: 30.8, mean</p> <p>HD14: 27.1, mean</p> <p>HD15: 28.2, mean</p> <p>Mean fatigue score was elevated even before start of treatment in comparison with control group. The highest score was documented during systemic chemotherapy independently from HL stage.</p> <p>Risk factors</p> <p>Age significantly influenced fatigue scores, but no evidence for an effect was observed for sex or HL</p>	

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Kupeli 2009)	Retrospe- ctive cohort study 2b	N=119	A: n=19 CTA abnormalities B: n=100 no abnormalities	Hodgkin's lymphoma survivors (diagnosed <18 yrs) age: median 20 years pts in remission ChT and/or RT regimen: n=110 (92.4%) combined ChT n=9 (7.6%) ChT alone n=92 (77.3%) doxorubicin n=59 (53.6%) mediastinal RT	No	No	N/A		Detection of pathologies in coronary arteries by CTA Developme- nt of coronary artery abnormality (CAA)	Coronary artery abnormalities detected with CTA: n=19 (16%) of 119 Differences between A and B: Sex: A: 84%, B: 70 %, P=0.2, Mean age at diagnosis: A: 8.6, B:8.3, P=0.77 Mean current age: A: 23.7, B: 19.3, P=0.009 Hypertension: A: n=2, P=0.02 Mediastinal RT: A: 73.7%, B: 45%, P=0.02 Dose of mediastinal RT: A: Mean 27.40 Gy and Median 27.5 Gy, B: Mean 22.60 Gy and Median 20 Gy, P=0.003 Correlation between mediastinal radiation and developing CAA: P=0.02 Time from diagnosis to	

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
	Evidenz- grad										
										CTA: A: Mean (14yrs), Median (10 yrs); B: Mean (10 yrs), Median (9 yrs)	
(Letourneau 2012)	Non-RCT 2b	N=218 HL patients, Total cohort consisted of 620 responder with various cancers	Test on fertility after treatment	18 to 40 years old female HL patients treated between 1993 and 2007. HL patients were only a subgroup of the total cohort.	Yes, patients were randomly chosen from a database	No	No	Not reported	Infertility Ovarian function	12-month infertility after chemotherapy: 18%. The rate of acute ovarian failure increased significantly with age. 20 years old patients: 6% 35 years old patients: 30% P<0.001 Probability of early menopause: 20 years old patients:	"This project was supported by National Institute of Health grant number TL1 RR024129."

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Lee 2008)	Surveillance study 2b	N=360	N=115 (n = 100 participated in annual surveillance)	female survivors (at least 8 years) of HL treated with SRT before age 30 Treated between 1968 and 1997 Treatment: n=53 (46%) SRT alone, n=61 (53%) combined SRT and ChT (40% MOPP (incl. 19 recurrent HL	No	No	No	16 years	Detection of breast cancer Characteristics of breast cancer	37% 30 years old patients: 16% P=0.043 Breast cancer detection: n=12/100 (12%) cases, 5-yrs cum incidence (after screenings): 3.8% [95% CI: 1.4% to 9.9%], 20-yrs cum inc (after HL diagnosis): 10.9% [95% CI 5.3% to 18.8%], total 855 PY follow-up (1.4 BC in 100 PY) Cause of death: Breast cancer-specific: n=1 (2 years after diagnosis), Not breast cancer-specific: n=3 (lung cancer recurrent HL, unknown)	-

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Michaelson 2014)	Retrospe- ctive case series 4	N=1981	Observational group, N=1981 Control: norm population	HL patients treated between 1969 and 2008.	No	No	No	Median follow-up was 14.3 years.	Thyroid cancer	Incidence of thyroid cancer was 1.4% during follow-up period. Diagnosis of thyroid cancer was made 20.3 years (median) after initial HL treatment. 10 year cumulative incidence of thyroid cancer was 0.24%. RR for thyroid cancer was 9.2 (95%CI: 6.1 to 33) compared to adjusted control group. Risk factors <i>Age: < 20 years</i>	Not reported

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Mulrooney 2012)	Non-RCT N=25 2b		Observational group with HL, N=25 Control: Patients from CARDIA study without HL	Adult patients with HL treated by radiation and an interval of at least 5 years from treatment of HL to study entry	No	No	No	Not reported	Biomarkers	Incidence ratio (IR): 3.66 P=0.001 <i>Sex: female</i> IR: 2.45 P=0.027 <i>Synthroid use</i> IR: 1.4 P=0.38	Not reported

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Ng 2013)	Non-RCT 2b	N=148, but only 134 patients underwent the first term of screening. Inclusion of 345 sets of MRI and mammogram		Female patients with HL (≤35 years) and treated with mantle-field radiotherapy at least 8 years ago. Patients underwent yearly MRI of breast and mammogram for 3 consecutive years.	No	No	No	Not reported	Sensitivity Specificity	Overall sensitivity MRI: 67% Mammogram: 68% P=1.0 MRI+mammogram: 94% Overall specificity MRI: 94% Mammogram: 93% MRI+mammogram: 90% Breast cancer detection rates: 1. year: 5% 2. year: 6% 3. year: 4%	“Supported by an Issues of Cancer Survivorship Research Grant from the Lance Armstrong Foundation and Grant No. BCTR0600221 from the Susan G. Komen Foundation.”

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Picardi 2014)	RCT 2a	N=300	Arm A: Fluorine 18 fluorodeoxy- glucose positron emission tomography computed tomography (n=150) Arm B: Combination of ultrasono-graphy and chest radiography (n=150)	-Pts with advanced- stage Hodgkin lymphoma who had responded completely to first-line treatment	Yes „... using a computerized randomizatio n system“	No	No	Median follow-up: 60 months „The study was closed after a median follow-up time of 60 months, with a relapse rate of 27%“	Sensitivity Specificity PPV NPV Time to recurrence detection Radiation risks Costs	Sensitivity „Similar for the two follow-up approaches“ Identified relapses: A: 40/40 pts (100%) B: 39/40 pts (97,5%) „B radiography showed significantly higher specificity and PPV than did A“ Specificity A: 86% (95/110 pts) B: 96% (106/110 pts) PPV A: 73% (40/55 pts) B: 91% (39/43 pts) NPV A: 100% (95/05 pts) B: 99% (106/107) „Exposure to ionizing radiation was estimated	Supported by the Associazione Italiana contro le Leucemie (Napoli Section)

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										to be 14.5 mSv for one A examination versus 0.1 mSv for one B examination“ „Estimated cost per relapse diagnosed with A was 10-fold higher compared with that diagnosed with B“	
(Schellong 2014)	Cohort study 2b	N=1407, of these N=590 were female	Observational group, N=590 Control group: Norm population, basing on RKI registry	Pediatric male and female patients treated for HL between 1978 and 1995	No	No	No	Median follow-up was 17.8 years	Secondary breast cancer	Incidence of SBC Female patients: 4.4% Male patients: 0% Median interval between HL and SBC was 20.7 years. Incidence was significantly higher in patients receiving radiotherapy being older than 9 years compared	“The authors in both working groups are grateful for ongoing and effective support, both material and non-material, from the following funding institutions: Deutsche Kinderkrebsstiftung (German Childhood

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(Swerdlow 2012)	Cohort study 2b	N = 5002		Female HL patients treated with supradiaphragmatic radiotherapy ± chemotherapy from 1956 to 2003	No	No	No	Not separately reported.	Breast cancer incidence	<p>to <9 years (30% vs. 0%, p=0.04)</p> <p>Standardized incidence ratio (HL patients vs. norm population (25 to 45 years old)): 24</p> <p>329 patients developed invasive breast cancer and 44 patients ductal carcinoma in situ during follow-up period.</p> <p>Development of breast cancer</p>	<p>Cancer Foundation), Kinderkrebs hilfe Münster e.V. (Children's Cancer Aid Münster), Jens-Brunken-Stiftung Varel (Jens Brunken Foundation, Varel), Deutsche Krebs hilfe (German Cancer Aid)."</p> <p>"Supported by Grants No. BR 02/04 from Breakthrough Breast Cancer and</p>

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
										Standardized incidence ratio: 5.0 (95% CI: 4.5 to 5.5)	223497 from the European Commission.
										Cumulative risk for breast cancer was 5.4% at 20 years of follow-up and 27.1% at 40 years of follow-up.	The Institute of Cancer Research and Royal Marsden Hospital acknowledge funding from the National Institute for Health Research to the Biomedical Research Centre. D.C.

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
											receives funding from the Biomedical Research Centre at the Royal Marsden National Health Service Trust.“
(van der Kaaij 2012)	Cohort study 2b	N=460 patients analysed.	Group 1: Observational group, N=460 Control: Norm population	Female treatment-naive HL patients included in HD1 to HD9 trial between 1964 to 2004	No	No	No	Median follow-up was 16 years.	Premature ovarian failure (POF) Risk factors for POF	Incidence of premature ovarian failure Group 1: 20.1% Norm population: 0.9% Risk factors for POF Alkylating chemotherapy HR: 12.31 (95%CI: 5.9 to 25.68) P<0.001	Study was supported by a research grant from the Lance Armstrong Foundation and by a travel grant from the Rene´ Vogels Stichting

Referenz	Design Evidenz-grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
(van der Kaaij 2014)	Cohort study 2b	N=902 patients analysed	Arm 1: patients with semen cryoconservation, N= 363	Male previously untreated HL patients and included in RCTs to treat	No	No	No	Median follow-up was 13 years after	Semen cryoconservation	Age ≥32 years at treatment (only patients without alkylating chemotherapy) HR: 15.65 (95%CI: 1.88 to 130) P=0.01 No statistical significant influence could be demonstrated for smoking, stage of HL, B symptoms or treatment period.	Financial support by Lance Armstrong Foundation, Dutch Cancer Foundation and

Referenz	Design Evidenz- grad	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
			Arm 2: patients without semen cryoconservation, N=539	HL with single chemotherapy regimen ± radiotherapy between 1974 and 2004				cryoconservation		aOR: 0.22 (95%CI: 0.15 to 0.33) P<0.001 Higher disease stage aOR: 0.54 (95%CI: 0.32 to 0.92) P=0.02 Second line treatment aOR: 2.03 (95%CI: 1.18 to 3.49) P=0.01 Successful fatherhood after treatment Arm 1: 79% Arm 2: 74% P=0.34	René Vogel Stichting.

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patienten- charakteristik a	Randomisie- rung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Finanzierung
----------	--------	--------------	-------------	-----------------------------------	---------------------	----------	-----	-----------	------------	---------------	--------------

12.3.8.1. Bewertung der Evidenz zum Kapitel Nachsorge

Literatur: Radford1997, Torrey 1997, Dryver 2003

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.2.Nachsorgeunte- rsuchung - Anamnese	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Erkennen von Rezidiven	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Radford1997, Torrey 1997, Dryver 2003

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.3. Nachsorgeuntersuchung - körperliche Untersuchung								
	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Erkennen von Rezidiven	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Dryver 2003, Jakobsen 2016

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.6.Nachsorgeuntersuchung - CT								
	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Erkennen von Rezidiven	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Torrey 1997

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.7.Nachsorgeuntersuchung – Röntgen Thorax								
	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Erkennen von Rezidiven	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: van Leeuwen 2000, Wolden 2000

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.14. Frauen – Brustpalpation								
	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Nicht berichtet
		Erkrankungsfreies Überleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Erkennen von Sekundärneoplasien	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Lee 2008, Howell 2009, Swerdlow 2012, Schellong 2014

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.15 Frauen - Mammakarzinom Früherkennungsuntersuchung	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Nicht berichtet
		Erkennen von Sekundärneoplasien	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Saslow 2007, Howell 2009

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.16. Frauen (Alter bei Erstdiagnose des Hodgkin Lymphoms <30 Jahre) - Mammakarzinom Früherkennungsuntersuchung	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Nicht berichtet

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.16. Frauen (Alter bei Erstdiagnose des Hodgkin Lymphoms <30 Jahre) – Mammakarzinom Früherkennungsuntersuchung								
		Erkennen von Sekundärneoplasien	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Saslow 2007, Howell 2009, Ng 2013, Warner 2008

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.17. Frauen (Alter bei Erstdiagnose des Hodgkin Lymphoms >30 Jahre) – Mammakarzinom Früherkennungsuntersuchung								
	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Nicht berichtet
		Erkennen von Sekundärneoplasien	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Swerdlow 2007, Andersson 2009, Myrehaug 2010, Galper 2011, van Leeuwen 2016

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.19. Früherkennung Herzerkrankung								
	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Erkennen von Organtoxizität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Swerdlow 2007, Kupeli 2010

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.21. Früherkennung Herzerkrankung - Therapie	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Erkennen von Organtoxizität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Swerdlow 2007, Kupeli 2010

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.22. Früherkennung Herzerkrankung - Therapie	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Myokardinfarkte	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low

1: Endpunkte nicht durch Therapie, indirekte Evidenz

Literatur: Chen 2009, Mulrooney 2012

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.23. Früherkennung Herzerkrankung - Risikofaktoren Lipid	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Nicht berichtet
		Lipidprofil	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Chen 2009

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.24. Früherkennung Herzerkrankung - Risikofaktoren	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Nicht berichtet
		Lipidprofil	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low

1: Endpunkte nicht durch Therapie, indirekte Evidenz

Literatur: Kleikamp 1997, Heidenreich 2007, Swerdlow 2007, Küpeli 2010, Myrehaug 2010

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.25. Früherkennung Herzerkrankung - nach Bestrahlung	Beobachtungs- studien	Gesamtüberleben						Nicht berichtet
		Erkennen Organtoxizität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Kleikamp 1997, Heidenreich 2007, Swerdlow 2007, Küpeli 2010, Myrehaug 2010

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.26. Früherkennung Herzerkrankung - nach Bestrahlung und ohne Anthrazykline	Beobachtungs- studien	Gesamtüberleben						Nicht berichtet
		Erkennen Organtoxizität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Aviles 2005

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.28. Früherkennung Herzerkrankung - ohne Bestrahlung, nach Anthrazyklintherapie								
	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Erkennen Organtoxizität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Bethge 2000, Illes 2003, Hancock 1991

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.34. Früherkennung Schilddrüsenerkrankung								
	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Nicht berichtet
		Erkennen Organtoxizität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Bethge 2000, Illes 2003, Hancock 1991

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.35. Früherkennung Schilddrüsenerkrankung								
	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Nicht berichtet
		Erkennen Organtoxizität	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low

1: Endpunkte nicht durch Therapie, indirekte Evidenz

Literatur: Bethge 2000, Illes 2003, Hancock 1991

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.36. Früherkennung Schilddrüsenerkrankung - Laborwerte								
	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben						Nicht berichtet
		Erkennen Organtoxizität	-	-	+1	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low

1: Endpunkte nicht durch Therapie, indirekte Evidenz

Literatur: Ng 2008, Martin 2005, Villani 2002

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.39. Früherkennung Lungenerkrankung - Lungenfunktionsprüfung								
	Beobachtungsstudien	Gesamtüberleben	-	-	-	+1	-	⊕⊕⊕⊕ very low
		Erkennen Organtoxizität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

1: sehr wenige Ereignisse

Literatur: Franchi-Rezgui 2003, Haukvik 2006, de Bruin 2008, De Sanctis 2012, van der Kaai 2012, Baxter 2013, van der Kaai 2014, Bramswig 2016, Peccatori 2013

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.42. Kinderwunsch								
	Beobachtungsstudien	Schwangerschaften	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Fertilität	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Primär ovarielles Versagen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Behringer 2005, Behringer 2012

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.43. Menstruationsstörungen	Beobachtungsstudien	Sekundäre Amenorrhoe	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Franchi-Rezgui 2003, Haukvik 2006, de Bruin 2008, van der Kaai 2012, Falorio 2013, Letourneau 2012

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.44. Vorzeitige Menopause	Beobachtungsstudien	Vorzeitige Menopause	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Kiserud 2009

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.45. Testosteronmangel	Beobachtungsstudien	Testosteronmangel	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Daniels 2013, Daniels 2014, Kreissl 2016, Behringer 2016

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.46. Früherkennung Fatigue	Beobachtungsstudien	Inzidenz Fatigue	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Literatur: Kreissl 2016, Behringer 2016

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.3 Erfassung Fatigue	Beobachtungsstudien	Fatigue Messinstrumente	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

12.4. Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren

12.4.1. Rechercheauftrag

Die Recherche wurde vom Bereich Zertifizierung (Ellen Griesshammer) sowie vom OL-Office (Thomas Langer) zwischen dem 07.11.2017 und 13.11.2017 durchgeführt.

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

Population:

Hodgkin, Hodgkin lymphoma, lymphogranulomatosis

Intervention:

quality/health/performance und indicator(s)/measure(s) Qualitätsindikator;
Qualitätsindikatoren

Bei der Suche erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums (2014 bis 07.11.2017).

Weitere Einschränkungen bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgten nicht.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken: Medline über <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> & Cochrane über <http://www.cochranelibrary.com/>
- Webseiten von nationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten von internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Internetrecherche via www.google.de

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und unter 2 Recherchestrategien dargelegt.

12.4.2. Recherchestrategien

12.4.2.1. Bibliographische Datenbanken

PubMed (07.11.2017)

Search	Query	Items found
#6	Search (#1 OR #2 OR #3 AND #4)	17
#4	Search (quality indicator*[Text Word] OR performance indicator*[Text Word] OR health indicator*[Text Word] OR quality measure*[Text Word] OR performance measure*[Text Word] OR health measure*[Text Word])	40.562
#3	Search hodgkin lymphoma[MeSH Terms]	32.745
#2	Search lymphogranulomatosis [Text Word]	1.903
#1	Search Hodgkin* [Text Word]	86.526

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung: 1

Cochrane (07.11.2017)

Search	Query	Items found
#1	hodgkin or lymphogranulomatosis,:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4.257
#2	„quality indicator“ or "performance indicator" or "health indicator" or "quality measure" or "performance measure" or "health measure":ti (Word variations have been searched)	1.944
#3	#1 and #2	3

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung: 0

12.4.2.2. Web-Search (26.10.2017)

Search Engine: www.google.de

Suchbegriffe: Hodgkin lymphoma and quality indicators and quality measure

Neue Treffer: 0

12.4.2.3. Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Institution	Quelle	Treffer
AQUA-Institut	Internetseite zur Sektorenübergreifenden Qualitätssicherung über https://sqq.de/front_content.php?idcat=15&lang=1	0
	QISA – Qualitätsindikatorensystem für die ambulante http://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index.html	0
GKV-Spitzenverband	Qualitätsindikatoren-Thesaurus über http://quinth.gkv-spitzenverband.de/content/suche.php	0
GKV-Spitzenverband	Qualitätssicherung Medizinische Rehabilitation über http://www.qs-reha.de/indikationen/indikationen.jsp	0
IQTiG	Suchfunktion auf https://iqtig.org	0
KBV	AQUIK Ambulante Qualitätsindikatoren und Kennzahlen über http://www.kbv.de/html/aquik.php	0

12.4.2.4. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Institution	Quelle	Treffer
AHRQ (Agency for Health Research and Quality) Quality Indicators	über http://www.qualityindicators.ahrq.gov/	0
AHRQ (Agency for Health Research and Quality) National Quality Measures Clearinghouse	http://www.qualitymeasures.ahrq.gov/	3
AMA (American Medical Association)	Über https://www.thepcpi.org/	0
ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative	http://qopi.asco.org/index.html QOPI® Measures & Reporting Pathways - Spring 2017	0
CIHI (Canadian Institute for Health Information) Health Indicators	http://www.cihiconferences.ca/indicators/2012/definitions12_e.html	0
CQCO (Cancer Quality Council of Ontario) Cancer System Quality Index – set of indicators	http://www.csqi.on.ca/all_indicators/#.UIJ9iW25OH4	0
ISD Scotland Health Indicators	http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/	0
JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations)	http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx	0

Institution	Quelle	Treffer
NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement	http://content.digital.nhs.uk/home https://indicators.hscic.gov.uk/webview/Compendium of population health indicators https://indicators.hscic.gov.uk/webview/	0
NQF (National Quality Forum) Performance Measures	http://www.qualityforum.org/QPS/	0
OECD Health Care Quality Indicators	http://www.oecd.org/health/health-systems/hcqi-cancer-care.htm	0
RAND Corporation Quality of Care Assessment Tools (QA Tools)	http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html	0
Oncoline (Niederlande)	http://oncoline.nl/index.php	0
KCE (Belgien)	https://kce.fgov.be/	0

12.4.3. Rechercheergebnisse

12.4.3.1. Internationale Qualitätsindikatoren National Quality Measures Clearinghouse

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
NQMC:011186	
NQMC: 011185 Lymphoma: proportion of patients with classical Hodgkin lymphoma (CHL) undergoing treatment with curative intent who undergo PET CT prior to treatment.	
NQMC: 011192 Lymphoma: proportion of patients with early stage (stage 1a or 2a) classical Hodgkin lymphoma (CHL) who receive combined modality treatment (chemotherapy and radiotherapy).	

12.4.4. Publikationen

Roos, D.E. and H.C. Tee, Quality indicators for early stage Hodgkin's lymphoma. J Med Imaging Radiat Oncol, 2017. 61(4): p. 550-556. (Roos 2017)

13. Literatur

(2013). Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou héματοqoiétique / Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte. [Haute Autorité de Santé](#).

Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. (2011). 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. [Eur J Cancer](#) 47(1): 8-32.

Adams HJ, Kwee TC (2015) Negative PET: no guarantee of good prognosis in Hodgkin's lymphoma. [Annals of hematology](#), 1609-1610 DOI: 10.1007/s00277-015-2424-x.

Adams HJ, Kwee TC (2016). Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. [Ann Hematol](#) 95: 695-706.

Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Littooi AS, et al. (2014). Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? [Annals of Oncology](#) 25(5): 921-927.

Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC (2015). Outcome of Hodgkin Lymphoma Patients With a Posttreatment 18F-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET)-Negative Residual Mass: Systematic Review and Meta-analysis. [Pediatr Hematol Oncol](#) 32(8): 515-524.

Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC (2015a). Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis. [British Journal of Haematology](#) 170(3): 356-366.

Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC (2015b). Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma. [Blood Rev](#) 29(6): 417-425.

Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC (2015c). Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis. [Br J Haematol](#) 170(3): 356-366.

Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC (2015d). Outcome of Hodgkin Lymphoma Patients With a Posttreatment (18)F-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET)-Negative Residual Mass: Systematic Review and Meta-analysis. [Pediatr Hematol Oncol](#) 32(8): 515-524.

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

Alibhai SMH, Durbano S, Breunis H, Brandwein JM, Timilshina N, Tomlinson GA, et al. (2015) A phase II exercise randomized controlled trial for patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy. [Leukemia research](#) DOI: 10.1016/j.leukres.2015.08.012.

Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, Urbano-Ispizua A, Ribera JM, Canales M, et al. (2006). Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin

lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol. Biol Blood Marrow Transplant **12**(2): 172-183.

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

Andersson A, Naslund U, Tavelin B, Enblad G, Gustavsson A, Malmer B (2009). Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors-retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention. Int J Cancer **124**(8): 1914-1917.

Andre MP, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. (2017). Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol: Jco2016686394.

Antoni D, Natarajan-Ame S, Meyer P, Niederst C, Bourahla K, Noel G (2013). Contribution of three-dimensional conformal intensity-modulated radiation therapy for women affected by bulky stage II supradiaphragmatic Hodgkin disease. Radiat Oncol **8**: 112.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission L. (1. Auflage 2012). AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 09.12.2013, from <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2008) Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI).

Aviles A, Neri N, Nambo JM, Huerta-Guzman J, Talavera A, Cleto S (2005). Late cardiac toxicity secondary to treatment in Hodgkin's disease. A study comparing doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone in combined therapy. Leuk Lymphoma **46**(7): 1023-1028.

Bachanova V, Burns LJ, Wang T, Carreras J, Gale RP, Wiernik PH, et al. (2015). Alternative donors extend transplantation for patients with lymphoma who lack an HLA matched donor. Bone Marrow Transplantation **50**(2): 197-203.

Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol **64**(4): 401-406.

Balzarotti M, Brusamolino E, Angelucci E, Carella AM, Vitolo U, Russo E, et al. (2016). B-IGEV (bortezomib plus IGEV) versus IGEV before high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a randomized, phase II trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). Leuk Lymphoma: 1-7.

Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, Fulham MJ, Roberts TH, Almquist H, et al. (2016). PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. Blood **127**(12): 1531-1538.

Bauer, Kathrin, Skoetz, Nicole, Monsef, Ina, et al. (2011) Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD007941.pub2.

- Baxter NN, Sutradhar R, DelGuidice ME, Forbes S, Paszat LF, Wilton AS, et al. (2013). A population-based study of rates of childbirth in recurrence-free female young adult survivors of non-gynecologic malignancies. BMC Cancer **13**: 30.
- Bednaruk-Mlynski E, Pienkowska J, Skorzak A, Malkowski B, Kulikowski W, Subocz E, et al. (2015). Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma **56**(2): 377-382.
- Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. (2005). Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol **23**(30): 7555-7564.
- Behringer K, Goergen H, Borchmann P, Diehl V, Fuchs M, Lohri A, et al. (2014) Impact of bleomycin and dacarbazine within the ABVD regimen in the treatment of early-stage favorable hodgkin lymphoma: Final results of the GHSG HD13 trial. Haematologica, 497.
- Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, et al. (2015) Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet (London, England), 1418-1427 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61469-0.
- Behringer K, Goergen H, Muller H, Thielen I, Brillant C, Kreissl S, et al. (2016). Cancer-Related Fatigue in Patients With and Survivors of Hodgkin Lymphoma: The Impact on Treatment Outcome and Social Reintegration. J Clin Oncol **34**(36): 4329-4337.
- Behringer K, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibi AS, Rosenbrock J (2012) Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. Annals of Oncology, 1818-1825.
- Bergenthal N, Will A, Streckmann F, Wolkewitz KD, Monsef I, Engert A, et al. (2014). Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. Cochrane Database of Systematic Reviews **11**: CD009075.
- Bethge W, Guggenberger D, Bamberg M, Kanz L, Bokemeyer C (2000). Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease. Ann Hematol **79**(3): 114-118.
- Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N (2017). Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev **4**: Cd007110.
- Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A (2008). Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. Cochrane Database Syst Rev(4): CD003189.
- Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, Mey U, Kreissl S, Greil R, et al. (2017). Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPPescalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. Lancet Oncol **18**(4): 454-463.

- Bramswig JH, Riepenhausen M, Schellong G (2015). Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study. Lancet Oncol **16**(6): 667-675.
- Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ, et al. (2008). Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant **14**(11): 1279-1287.
- Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. (1992). Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med **327**(21): 1478-1484.
- Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, Sarina B, Todisco E, Anastasia A, et al. (2009). Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. Br J Haematol **145**(3): 369-372.
- Cella L, Conson M, Pressello MC, Molinelli S, Schneider U, Donato V, et al. (2013). Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms. Radiat Oncol **8**: 22.
- Cella L, Liuzzi R, Magliulo M, Conson M, Camera L, Salvatore M, et al. (2010). Radiotherapy of large target volumes in Hodgkin's lymphoma: normal tissue sparing capability of forward IMRT versus conventional techniques. Radiat Oncol **5**: 33.
- Chen-Liang TH, Martin-Santos T, Jerez A, Senent L, Orero MT, Remigia MJ, et al. (2015). The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients. Am J Hematol **90**(8): 686-690.
- Chen, Hengxi, Li, Jinke, Cui, Tao, et al. (2011) Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD008018.pub2.
- Chen AB, Puniglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK (2009). Cost effectiveness and screening interval of lipid screening in Hodgkin's lymphoma survivors. J Clin Oncol **27**(32): 5383-5389.
- Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. (2017). Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol: Jco2016721316.
- Cheson BD (2015). Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. Chin Clin Oncol **4**(1): 5.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol **32**(27): 3059-3068.

- Collins GP, Parker AN, Pocock C, Kayani I, Sureda A, Illidge T, et al. (2014). Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. Br J Haematol **164**(1): 39-52.
- Constine LS, Tarbell N, Hudson MM, Schwartz C, Fisher SG, Muhs AG, et al. (2008). Subsequent malignancies in children treated for Hodgkin's disease: associations with gender and radiation dose. Int J Radiat Oncol Biol Phys **72**.
- Crump M, Smith AM, Brandwein J, Couture F, Sherret H, Sutton DM, et al. (1993). High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant. J Clin Oncol **11**(4): 704-711.
- Daniels LA, Oerlemans S, Krol AD, Creutzberg CL, van de Poll-Franse LV (2014). Chronic fatigue in Hodgkin lymphoma survivors and associations with anxiety, depression and comorbidity. British journal of cancer **110**(4): 868-874.
- Daniels LA, Oerlemans S, Krol AD, van de Poll-Franse LV, Creutzberg CL (2013). Persisting fatigue in Hodgkin lymphoma survivors: a systematic review. Annals of Hematology **92**(8): 1023-1032.
- De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, Kuenen MA, Ouwens GM, van't Veer MB, et al. (2008). Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. Blood **111**(1): 101-108.
- De Sanctis V, Bolzan C, D'Arienzo M, Bracci S, Fanelli A, Cox MC, et al. (2012). Intensity modulated radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma patients: is it better than three dimensional conformal radiotherapy? Radiat Oncol **7**: 129.
- Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. (2014). Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Cancer Treatment Reviews **40**(5): 675-683.
- Devillier R, Coso D, Castagna L, Brenot Rossi I, Anastasia A, Chiti A, et al. (2012). Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. Haematologica **97**(7): 1073-1079.
- Dryver ET, Jernstrom H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR (2003). Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. Br J Cancer **89**(3): 482-486.
- Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. (2010). Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. J Clin Oncol **28**(27): 4199-4206.
- Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. (2014). Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol **25 Suppl 3**: iii70-75.
- Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, et al. (2009). Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol **27**(27): 4548-4554.

- Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. (2007). Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* **25**(23): 3495-3502.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. (2012). Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* **379**(9828): 1791-1799.
- Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. (2010b). Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **363**(7): 640-652.
- Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, et al. (2003). Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* **21**(19): 3601-3608.
- Falorio S, Biasoli I, Luminari S, Quintana G, Musso M, Dell'olio M, et al. (2013). Risk factors for impaired gonadal function in female Hodgkin lymphoma survivors: final analysis of a retrospective multicenter joint study from Italian and Brazilian Institutions. *Hematol Oncol* **31**(2): 72-78.
- Felbel S, Meerpohl JJ, Monsef I, Engert A, Skoetz N (2014). Yoga in addition to standard care for patients with haematological malignancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **6**: CD010146.
- Filippi AR, Ragona R, Piva C, Scafa D, Fiandra C, Fusella M, et al. (2015). Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **92**(1): 161-168.
- Follows GA, Ardeschna KM, Barrington SF, Culligan DJ, Hoskin PJ, Linch D, et al. (2014). Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* **166**(1): 34-49.
- Franchi-Rezgui P, Rousselot P, Espie M, Briere J, Pierre Marolleau J, Gisselbrecht C, et al. (2003). Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Hematol J* **4**(2): 116-120.
- Franklin J, Eichenauer DA, Becker I, Monsef I, Engert A (2017). Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis. *Cochrane Database Syst Rev* **9**: Cd008814.
- Furzer BJ, Ackland TR, Wallman KE, Petterson AS, Gordon SM, Wright KE, et al. (2016) A randomised controlled trial comparing the effects of a 12-week supervised exercise versus usual care on outcomes in haematological cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 1697-1707 DOI: 10.1007/s00520-015-2955-7.
- Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. (2012). Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* **1**: Cd004386.

- Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, Armitage JO, Gale RP, Champlin RE, et al. (1996). Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. J Clin Oncol **14**(2): 572-578.
- Gallamini A, Rossi A, Patti C, Picardi M, Raimondo F, Cantonetti M, et al. (2015) Interim PET-adapted chemotherapy in advanced hodgkin lymphoma (HL). Results of the second interim analysis of the Italian giti/fil DH0607 trial. Hematological oncology, 163-164 DOI: 10.1002/hon.2227.
- Galper SL, Yu JB, Mauch PM, Strasser JF, Silver B, Lacasce A, et al. (2011). Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. Blood **117**(2): 412-418.
- Gauthier J, Castagna L, Garnier F, Guillaume T, Socie G, Maury S, et al. (2017). Reduced-intensity and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation from alternative HLA-mismatched donors for Hodgkin lymphoma: a study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. Bone Marrow Transplant **52**(5): 689-696.
- Girinsky T, Auperin A, Ribrag V, Elleuch M, Ferme C, Bonniaud G, et al. (2014). Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys **89**(5): 1047-1052.
- Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, Ghalibafian M, Lefkopoulos D (2006). Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics **64**(1): 218-226.
- Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. (2013) Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 684-691 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.4803.
- Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. (2013). Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology(6): 684-691.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. (2011). GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. J Clin Epidemiol **64**(12): 1283-1293.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. (2011). GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. J Clin Epidemiol **64**(12): 1303-1310.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. (2011). GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. J Clin Epidemiol **64**(12): 1294-1302.
- Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. (2011). GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. J Clin Epidemiol **64**(12): 1277-1282.
- Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. (2011). GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol **64**(12): 1311-1316.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. (2011). GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol **64**(4): 407-415.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ **336**(7650): 924-926.

Ha CS, Hodgson DC, Advani R, Dabaja BS, Dhakal S, Flowers CR, et al. (2014). ACR appropriateness criteria follow-up of Hodgkin lymphoma. J Am Coll Radiol **11**(11): 1026-1033.e1023.

Hancock SL, Cox RS, McDougall IR (1991). Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. N Engl J Med **325**(9): 599-605.

Haukvik UK, Dieset I, Bjoro T, Holte H, Fossa SD (2006). Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol **17**(9): 1428-1433.

Hentrich M, Hoffmann C, Mosthaf F, Muller M, Siehl J, Wyen C, et al. (2014). Therapy of HIV-associated lymphoma-recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNA), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). Ann Hematol **93**(6): 913-921.

Herbst, Christine, Rehan, Fareed A, Skoetz, Nicole, et al. (2011) Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD007110.pub2.

Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, Heydari M, Tsang R, Pintilie M, et al. (2007). Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. Cancer **110**(11): 2576-2586.

Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. (2015). Hodgkin lymphoma, version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw **13**(5): 554-586.

Howell SJ, Searle C, Goode V, Gardener T, Linton K, Cowan RA, et al. (2009). The UK national breast cancer screening programme for survivors of Hodgkin lymphoma detects breast cancer at an early stage. British journal of cancer **101**(4): 582-588.

Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. (2006a). Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. Haematologica **91**(4): 482-489.

Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. (2006b). FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. Blood **107**(1): 52-59.

Illes A, Biro E, Miltenyi Z, Keresztes K, Varoczy L, Andras C, et al. (2003). Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. Acta haematologica **109**(1): 11-17.

IQWiG (2016). https://www.iqwig.de/download/G16-09_Brentuximab-Vedotin_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.

- Jabbour E, Hosing C, Ayers G, Nunez R, Anderlini P, Pro B, et al. (2007). Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. Cancer **109**(12): 2481-2489.
- Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, Linderoth J, Mylam KJ, Molin D, et al. (2016). No survival benefit associated with routine surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-based observational study. British Journal of Haematology **173**(2): 236-244.
- Jarden M, Moller T, Kjeldsen L, Birgens H, Christensen JF, Bang Christensen K, et al. (2013). Patient Activation through Counseling and Exercise--Acute Leukemia (PACE-AL)--a randomized controlled trial. BMC Cancer **13**: 446.
- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, et al. (2003). Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. Ann Oncol **14**(1): 123-130.
- Josting A, Muller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Dohner H, et al. (2010). Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol **28**(34): 5074-5080.
- Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M, et al. (2005). Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. J Clin Oncol **23**(7): 1522-1529.
- Karuturi M, Younes A, Fayad L, Kwak L, Pro B, Shah J, et al. (2016) Ifosfamide, carboplatin, etoposide with or without bortezomib in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: Results of a randomized phase II trial. Leukemia & lymphoma, 445-447 DOI: 10.3109/10428194.2015.1032966.
- Kiserud CE, Fossa A, Bjoro T, Holte H, Cvancarova M, Fossa SD (2009). Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy. Br J Cancer **100**(3): 455-463.
- Kleikamp G, Schnepfer U, Korfer R (1997). Coronary artery and aortic valve disease as a long-term sequel of mediastinal and thoracic irradiation. The Thoracic and cardiovascular surgeon **45**(1): 27-31.
- Klimm B, Brillant C, Skoetz N, Muller H, Engert A, Borchmann P (2012). The effect of specialized cancer treatment centers on treatment efficacy in Hodgkin's lymphoma. Deutsches Arzteblatt International **109**(51-52): 893-899.
- Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, Haverkamp H, Eich HT, Franke M, et al. (2014). Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol **32**(17): 1776-1781.
- Koec J, Abo-Madyan Y, Eich HT, Stieler F, Fleckenstein J, Kriz J, et al. (2012). Clinical relevance of different dose calculation strategies for mediastinal IMRT in Hodgkin's disease. Strahlenther Onkol **188**(8): 653-659.
- Kornblit B, Maloney DG, Storb R, Storek J, Hari P, Vucinic V, et al. (2013) 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. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 1340-1347 DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.06.002.

Kreissl S, Mueller H, Goergen H, Mayer A, Brillant C, Behringer K, et al. (2016). Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. Lancet Oncol 17(10): 1453-1462.

Kriachok IA, Titorenko IB, Novosad OI, Martynchyk AV, Filonenko KS, Kadnikova TV, et al. (2013) Preliminary results of prospective randomized multicentre study 'beacopp-14 versus beacoppescalated in patients with hodgkins lymphoma from poor-prognosis group'. Hematological oncology, 125-126 DOI: 10.1002/hon.2057.

Kriz J, Reinartz G, Kobe C, Kunert G, Haverkamp H, Haverkamp U, et al. (2013) Analysis of relapses of irradiated patients within the HD15 trial of the German Hodgkin Study Group. Strahlentherapie und Onkologie, 7-8 DOI: 10.1007/s00066-013-0339-9.

Kupeli S, Hazirolan T, Varan A, Akata D, Alehan D, Hayran M, et al. (2009). Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 28(6): 1025-1030.

Lee AI, Zuckerman DS, Van den Abbeele AD, Aquino SL, Crowley D, Toomey C, et al. (2010). Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis. Cancer 116(16): 3835-3842.

Lee L, Pintilie M, Hodgson DC, Goss PE, Crump M (2008). Screening mammography for young women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin's lymphoma. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 19(1): 62-67.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) DKD, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)) (2017). Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie. Version 2.0. 2017. Berlin.

Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, et al. (2012). Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. Cancer 118(7): 1933-1939.

Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. (1993). Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet 341(8852): 1051-1054.

Liu P, Shi Y, Wang Z (2012) The revised high-dose regimen of beacop in the primary treatment of the advanced hodgkin's lymphoma: A interim report. Blood.

Maraldo MV, Brodin NP, Aznar MC, Vogelius IR, Munck af Rosenschold P, Petersen PM, et al. (2013). Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 24(8): 2113-2118.

McKay P, Fielding P, Gallop-Evans E, Hall GW, Lambert J, Leach M, et al. (2016). Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 172(1): 32-43.

Michaelson EM, Chen Y-H, Silver B, Tishler RB, Marcus KJ, Stevenson MA, et al. (2014). Thyroid Malignancies in Survivors of Hodgkin Lymphoma. International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics **88**(3): 636-641.

Milpied N, Fielding AK, Pearce RM, Ernst P, Goldstone AH (1996). Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. J Clin Oncol **14**(4): 1291-1296.

Mocikova H, Obrtlíková P, Vackova B, Trneny M (2010). Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. Ann Oncol **21**(6): 1222-1227.

Morschhauser F, Brice P, Ferme C, Divine M, Salles G, Bouabdallah R, et al. (2008). Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. J Clin Oncol **26**(36): 5980-5987.

Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, et al. (2010). Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood **116**(23): 4934-4937.

Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. (2015). Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. [Erratum appears in Lancet. 2015 Aug 8;386(9993):532; PMID: 26293441]. Lancet **385**(9980): 1853-1862.

Mulrooney DA, Ness KK, Solovey A, Hebbel RP, Neaton JD, Peterson BA, et al. (2012). Pilot study of vascular health in survivors of Hodgkin lymphoma. Pediatric Blood & Cancer **59**(2): 285-289.

Ng AK, Garber JE, Diller LR, Birdwell RL, Feng Y, Neuberg DS, et al. (2013). Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. Journal of Clinical Oncology **31**(18): 2282-2288.

Palmer J, Goggins T, Broadwater G, Chao N, Horwitz M, Beaven A, et al. (2011). Early post transplant (F-18) 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography does not predict outcome for patients undergoing auto-SCT in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. Bone Marrow Transplant **46**(6): 847-851.

Perales MA, Ceberio I, Armand P, Burns LJ, Chen R, Cole PD, et al. (2015). Role of cytotoxic therapy with hematopoietic cell transplantation in the treatment of Hodgkin lymphoma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant **21**(6): 971-983.

Petrausch U, Samaras P, Veit-Haibach P, Tschopp A, Soyka JD, Knuth A, et al. (2010). Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up? Ann Oncol **21**(5): 1053-1057.

Picardi M, Pugliese N, Cirillo M, Zeppa P, Cozzolino I, Ciancia G, et al. (2014) Advanced-stage Hodgkin lymphoma: US/chest radiography for detection of relapse in patients in first complete remission--a randomized trial of routine surveillance imaging procedures. Radiology, 262-274 DOI: 10.1148/radiol.14132154.

Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. (2015) Pet score following 3 cycles ABVD has greater prognostic value than pre-treatment risk stratification in the rapid trial in early stage hodgkin lymphoma (HL). Hematological oncology **33**, 144 DOI: 10.1002/hon.2227.

Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. (2015) Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. The New England journal of medicine, 1598-1607 DOI: 10.1056/NEJMoa1408648.

Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, et al. (2014). Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin Lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. Journal of Clinical Oncology **32**(12): 1188-1194.

Ramzi M, Rezvani A, Dehghani M (2015) GDP versus ESHAP regimen in relapsed and/or refractory Hodgkin Lymphoma: A comparison study. International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research, 10-14.

Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N (2013) High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD009411.pub2.

Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD, Hogge DE, Klasa RJ, Nantel SH, et al. (1995). High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin (CBV +/- P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. Blood **86**(2): 451-456.

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

Roos DE, Tee HC (2017). Quality indicators for early stage Hodgkin's lymphoma. J Med Imaging Radiat Oncol **61**(4): 550-556.

Ruffer JU, Ballova V, Glossmann J, Sieber M, Franklin J, Nogova L, et al. (2005). BEACOPP and COPP/ABVD as salvage treatment after primary extended field radiation therapy of early stage Hodgkins disease - results of the German Hodgkin Study Group. Leuk Lymphoma **46**(11): 1561-1567.

Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, et al. (2000). Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol **18**(13): 2615-2619.

Sasse S, Brockelmann PJ, Goergen H, Plutschow A, Muller H, Kreissl S, et al. (2017). Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. J Clin Oncol: Jco2016709410.

Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K, Bramswig J, Dorffel W, German Working Group on the Long-Term Sequelae of Hodgkin's D, et al. (2014). Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence--an observational study with up to 33-year follow-up. Deutsches Ärzteblatt international **111**(1-2): 3-9.

- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. (2002). Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet **359**(9323): 2065-2071.
- Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, Ghez D, Dupuis J, Marcais A, et al. (2016). Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. Haematologica **101**(4): 474-481.
- Sickinger M-T, von Tresckow B, Kobe C, Engert A, Borchmann P, Skoetz N (2015). Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews(1).
- Sickinger MT, von Tresckow B, Kobe C, Engert A, Borchmann P, Skoetz N (2015). Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev **1**: Cd010533.
- Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, et al. (2013). Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncology **14**(10): 943-952.
- Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B (2017). Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev **5**: Cd007941.
- Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R (1998). Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. J Clin Oncol **16**(3): 830-843.
- Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. (2014). Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). Int J Radiat Oncol Biol Phys **89**(4): 854-862.
- Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. (2014). Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics **89**(4): 854-862.
- Sucak GT, Ozkurt ZN, Suyani E, Yasar DG, Akdemir OU, Aki Z, et al. (2011). Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival. Ann Hematol **90**(11): 1329-1336.
- Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. (2012). Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica **97**(2): 310-317.
- Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, et al. (2012). Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. Journal of Clinical Oncology **30**(22): 2745-2752.

Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. (2012) Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub5.

Tresckow B, Skotnicki A, Lisukov I, Srivastava S, Morgan D, Morschhauser F, et al. (2013) A phase III randomized, double blind, placebo controlled multi-center study of panobinostat for maintenance of response in patients with Hodgkin Lymphoma who are at risk for relapse after high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant: Final results after early trial discontinuation. Haematologica, 47-48.

van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC, et al. (2012). Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. Journal of Clinical Oncology 30(3): 291-299.

van der Kaaij MA, van Echten-Arends J, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, et al. (2014). Cryopreservation, semen use and the likelihood of fatherhood in male Hodgkin lymphoma survivors: an EORTC-GELA Lymphoma Group cohort study. Human Reproduction 29(3): 525-533.

Voong KR, McSpadden K, Pinnix CC, Shihadeh F, Reed V, Salehpour MR, et al. (2014). Dosimetric advantages of a "butterfly" technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. Radiat Oncol 9: 94.

Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. (2012). Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 30(18): 2183-2189.

Zallio F, Tamiazzo S, Monagheddu C, Merli F, Ilariucci F, Stelitano C, et al. (2016). Reduced intensity VEPMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). Br J Haematol.

Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, Castagnoli A, Ciccone G, Evangelista A, et al. (2016). Interim Positron Emission Tomography Response-Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Phase II Part of the HD0801 Study. Journal of Clinical Oncology 34(12): 1376-1385.

Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, et al. (2009). Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. J Clin Oncol 27(11): 1781-1787.

Zinzani PL, Tani M, Trisolini R, Fanti S, Stefoni V, Alifano M, et al. (2007). Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. Haematologica 92(6): 771-777.