

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

Berichtsplan (vorläufige Version)

Auftrag N05-03F
Version 0.1
Stand: 30.10.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.03.2005

Interne Auftragsnummer:

N05-03F

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Zu diesem Berichtsplan (vorläufige Version) können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Schlagwörter: Hodgkin-Lymphom, Morbus Hodgkin, Lymphome, Stammzelltransplantation, allogene Transplantation, autologe Transplantation, Chemotherapie

Der vorliegende Berichtsplan (vorläufige Version) soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom. Berichtsplan N05-03F (vorläufige Version 0.1). Köln: IQWiG; 2008.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Auftrag	1
1.2 Definition und Epidemiologie des Hodgkin-Lymphoms	1
1.3 Stadieneinteilung und Risikogruppen	2
1.4 Therapeutisches Vorgehen und Heilungschancen	4
1.4.1 Initialtherapie	4
1.4.2 Therapie des rezidivierten oder refraktären Hodgkin-Lymphoms.....	5
1.5 Allogene Stammzelltransplantation	8
2 Ziele der Untersuchung	10
3 Projektablauf	11
4 Methoden	12
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	12
4.1.1 Population.....	12
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	12
4.1.3 Zielgrößen	12
4.1.4 Studientypen.....	13
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	14
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	14
4.2 Informationsbeschaffung	15
4.3 Informationsbewertung	16
4.4 Informationssynthese und -analyse	18
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	18
4.4.2 Meta-Analysen	18
4.4.3 Sensitivitätsanalysen	18
4.4.4 Effektmodifikatoren	19
5 Literaturverzeichnis	20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation [7,8] (Tabelle in Anlehnung an [9])..... 3
Tabelle 2: Risikogruppen beim Hodgkin-Lymphom gemäß GHSG [10] 4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABVD	Chemotherapieschema bestehend aus den Zytostatika Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin
BEACOPP	Chemotherapieschema bestehend aus den Zytostatika Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DAG-KBT e. V.	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V.
E	Extranodal
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation (Europäische Gesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation)
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHSG	German Hodgkin Study Group (Deutsche Hodgkin Studiengruppe)
GvHD	Graft-versus-Host Disease (Spender-gegen-Wirt-Krankheit)
GvHL	Graft-versus-Hodgkin-Lymphom (Spender-gegen-Hodgkin-Lymphom)
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HTA	Health Technology Assessment
IF	Involved-field
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
NHS	National Health Service (UK)
NIH	National Institute of Health (USA)
PET	Positronenemissionstomografie
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
S	Spleen (Milz)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
UKCRN	UK Clinical Research Network
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

1.1 Auftrag

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

1.2 Definition und Epidemiologie des Hodgkin-Lymphoms

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

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

Die Inzidenz dieser malignen Erkrankung liegt in Europa und den USA bei 2 bis 3 Personen pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Das Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. schätzen für die deutsche Bevölkerung, dass jährlich ca. 2000 Menschen erkranken [4]. Betroffen sind insbesondere Menschen im dritten Lebensjahrzehnt. Ein weiterer Häufigkeitsgipfel ist jenseits des 50. Lebensjahres zu verzeichnen. Im Geschlechterverhältnis erkranken Männer häufiger als Frauen (1,4:1) [5].

Die Ätiologie des Hodgkin-Lymphoms ist bis heute ungeklärt. Eine infektiöse Genese erscheint vor dem Hintergrund zytopathologischer Merkmale und klinischer Anzeichen wie Gewichtsabnahme, Nachtschweiß oder Fieber wahrscheinlich [6]. Dem Epstein-Barr-Virus wird vor allem beim klassischen Hodgkin-Lymphom Bedeutung beigemessen. Dessen Genom wird in Industrienationen in den Tumorzellen von ca. 50 % der Erkrankten nachgewiesen [1,5]. Dennoch kommen auch andere Faktoren in Betracht. Derzeit werden neben einer infektiösen Genese Fehlsteuerungen des Immunsystems, genetische sowie Umwelteinflüsse diskutiert.

1.3 Stadieneinteilung und Risikogruppen

Um den Betroffenen eine adäquate Therapie zukommen zu lassen, ist eine umfassende Diagnostik notwendig, auf deren Basis die Ausbreitung der Erkrankung und damit das klinische Stadium ermittelt werden kann. International allgemein anerkannt ist für maligne Lymphome die Stadieneinteilung nach Ann Arbor von 1971 [7], die 1989 einige Modifikationen erfahren hat, die die Bedeutung zusätzlicher prognostischer sowie diagnostischer Kriterien hervorhoben [8]. Im Hinblick auf die Lokalisation, Größe und Ausbreitung der Lymphome unterscheidet diese Klassifikation 4 verschiedene Stadien (Tabelle 1).

Als Lymphknotenregion werden mehrere benachbarte Lymphknoten verstanden sowie solche, die dieselben Bereiche drainieren. Des Weiteren umfasst das lymphatische System die Milz, den Thymus, den Waldeyer-Rachenring, die Appendix vermiformis sowie die Peyer-Plaques des Dünndarms. Ein extralymphatischer Befall kann sich beispielsweise in einer Infiltration der Lunge, der Leber oder des Knochenmarks äußern [9]. Die auf Basis der befallenen Regionen bzw. Organe oder Gewebe ermittelten Stadien erhalten den Zusatz B, wenn Allgemeinsymptome in Form von ungeklärtem Gewichtsverlust und / oder ungeklärtem Fieber und / oder Nachtschweiß vorliegen. Leiden die Betroffenen nicht unter einem oder mehreren dieser Symptome, werden die Stadien mit dem Zusatz A versehen.

Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation [7,8] (Tabelle in Anlehnung an [9])

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

Das Standardverfahren für eine histologische Diagnose des Hodgkin-Lymphoms ist eine Lymphknotenbiopsie. Bei der Ermittlung des Erkrankungsgrades und bei der Stadieneinteilung finden als Untersuchungsverfahren insbesondere die Sonografie, die Computertomografie, die Knochenmarkpunktion und -biopsie, sowie die Skelettszintigrafie Anwendung. Eine pathologisch-anatomische Stadieneinteilung, z. B. auf Basis einer Laparotomie mit Splenektomie, erfolgt nur noch vereinzelt bei Patienten, bei denen die initiale Stadieneinteilung zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt hat [10].

Neben dem diagnostizierten Ausbreitungsmuster des Hodgkin-Lymphoms und der prognostischen Relevanz der B-Symptome sind des Weiteren 4 Risikofaktoren therapierelevant, da sie insbesondere in den Stadien I und II einen ungünstigen Verlauf prognostizieren [5]. In Kombination mit der Stadieneinteilung werden Patienten anhand dieser Risikofaktoren heutzutage 3 verschiedenen Risikogruppen zugeteilt, in denen unterschiedliche Therapieverfahren Anwendung finden. Risikofaktoren und -gruppen, wie sie die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg) definiert, sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Risikogruppen beim Hodgkin-Lymphom gemäß GHSG [10]

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

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

1.4 Therapeutisches Vorgehen und Heilungschancen

In Deutschland führt die GHSG seit 30 Jahren Therapiestudien durch. Im Folgenden wird primär Bezug auf die therapeutischen Empfehlungen dieser Studiengruppe genommen. Sie entsprechen im Wesentlichen den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) [11]. Auch die Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen in nationalen Leitlinien anderer Länder [12] sowie des National Cancer Institute in den USA [13] ähneln denen der GHSG in starkem Maße.

1.4.1 Initialtherapie

Erfahrungen der GHSG zufolge werden 45 % der Patienten im Frühstadium diagnostiziert [6]. Für diese Personen sieht die GHSG als Standardtherapie eine Kombination aus Chemo- und Radiotherapie vor, deren Dosierung sich in Abhängigkeit vom Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein eines oder mehrerer Risikofaktoren unterscheidet [3,10]. Im günstigen

Frühstadium werden heute 2 Chemotherapiezyklen mit dem ABVD-Schema¹ und eine Bestrahlung direkt befallener Regionen („involved-field“ [IF]) kombiniert. Die Standardtherapie des ungünstigen Frühstadiums sieht 4 Chemotherapiezyklen mit dem ABVD-Schema und eine anschließende IF-Bestrahlung vor. Das Standardverfahren für die Patienten, bei denen das Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium erkannt wird, wird derzeit international diskutiert [11]. In vielen Ländern kommt gegenwärtig das ABVD-Schema zum Einsatz. Die GHSG erachtet hingegen 8 Chemotherapiezyklen mit dem eskalierten BEACOPP-Schema² als Standardtherapie für Personen, die jünger als 60 Jahre alt sind. Bei älteren Patienten empfiehlt die GHSG unter Voraussetzung eines adäquaten Allgemeinzustandes 6 bis 8 Chemotherapiezyklen mit dem ABVD-Schema [3,10,11]. Eine ergänzende Radiotherapie für initiale Bulk- oder Resttumoren, die kleiner als 2,5 cm sind, wird von der GHSG nicht generell empfohlen. Größere Resttumoren nach Behandlung mit Zytostatika sollten der GHSG zufolge außerhalb klinischer Studien bei positivem PET³-Befund eine zusätzliche Radiotherapie erhalten [11].

Für die gering verbreitete Subentität des nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphoms existiert keine gesonderte Therapiestrategie. Die Mehrzahl (ca. 70 % bis 80 %) der an dieser Form erkrankten Personen wird im lokalisierten Stadium IA diagnostiziert und weist nur einen oder wenige maligne Lymphknoten – zumeist in der Halsregion – auf [6]. Als Behandlungsmethode reicht der GHSG zufolge aufgrund der sehr guten Prognose eine alleinige Radiotherapie aus. Bei Patienten mit einer stärkeren Ausbreitung kommen die gleichen therapeutischen Verfahren zum Einsatz wie beim klassischen Hodgkin-Lymphom [3,10].

Die Überlebenschancen, die mit den zuvor genannten Therapiekonzepten in Verbindung stehen, sind sehr gut. Mehr als 80 % aller Hodgkin-Lymphom-Patienten – auch diejenigen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium – können heute geheilt werden [1,3,10]. Im Frühstadium beträgt das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren unter der erwähnten Kombinationstherapie über 90 %, im fortgeschrittenen Stadium 88 % [3]. Unbehandelt würde das Hodgkin-Lymphom hingegen innerhalb weniger Jahre zum Tod führen [14].

1.4.2 Therapie des rezidierten oder refraktären Hodgkin-Lymphoms

Erstes Rezidiv

Für diejenigen Patienten, die mit den vorgestellten Verfahren nicht geheilt werden können und keine komplette Remission erreichen, sind die Prognosen ungünstiger. Gleiches gilt für die Personen, die nach initialer Therapie ein Rezidiv erleiden – je nach Stadium variiert der

¹ Chemotherapieschema bestehend aus den Zytostatika Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin

² Chemotherapieschema bestehend aus den Zytostatika Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison

³ Positronenemissionstomografie

prozentuale Anteil der Betroffenen von ca. 5 % im Frühstadium bis zu ca. 35 % im fortgeschrittenen Stadium [15]. Die Prognosen richten sich dabei vor allem nach der Dauer der ursprünglich erreichten Remission, wobei die Prognose mit längerem Remissionszeitraum günstiger wird. Generell wird unterschieden zwischen Patienten, deren Hodgkin-Lymphom primär progredient ist, Patienten, die ein Frührezidiv erleiden (< 12 Monate), und Patienten, die ein Spätrezidiv entwickeln (> 12 Monate). Als weitere prognostische Faktoren gelten das Alter, das Stadium im Rezidiv und das Vorliegen von B-Symptomen [5].

Als therapeutisches Vorgehen beim *rezidierten Hodgkin-Lymphom* nach initialer Therapie empfiehlt die GHSG in der Regel eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation [3,10]. Dies gilt insbesondere für Frührezidive, denen eine Erkrankung im intermediären oder fortgeschrittenen Stadium vorausgeht. Bei Rezidiven, die einer im frühen Stadium diagnostizierten Ersterkrankung folgen, und bei Spätrezidiven kommen vereinzelt auch alternative Behandlungsmethoden wie eine weitere konventionelle Chemotherapie in Betracht. Diese Empfehlung steht in Übereinstimmung mit der Indikationsliste der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT e. V.), in der das rezidierte Hodgkin-Lymphom eine Standardindikation für die autologe Stammzelltransplantation ist [16]. Bei denjenigen Patienten, bei denen eine Stammzellmobilisierung nicht möglich ist, betrachtet die DAG-KBT e. V. das rezidierte Hodgkin-Lymphom als Standardindikation für eine allogene Stammzelltransplantation. Dies gilt für eine allogene Stammzelltransplantation mit Transplantaten sowohl von Spendern, deren humane Leukozytenantigene (HLA) identisch sind, als auch von Spendern, deren HLA nicht identisch mit denen des Empfängers sind (vgl. Abschnitt 1.5). Eine Unterscheidung zwischen verwandten und nicht verwandten Spendern trifft sie nicht [16]. In Analogie zu den geschilderten Vorgehensweisen der GHSG und der DAG-KBT e. V. empfiehlt auch die Europäische Gesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT) regelhaft die autologe Stammzelltransplantation als Standardtherapie für Patienten, die ein Rezidiv erleiden [17]. Zudem betrachtet die EBMT die Transplantation allogener Stammzellen beim rezidierten Hodgkin-Lymphom als Entwicklungsansatz, d. h. ihr therapeutischer Nutzen sei aufgrund zu geringer Erfahrungswerte bei dieser Indikation noch zu evaluieren. Sowohl die Transplantation mit Stammzellen von Geschwisterspendern sollte der EBMT zufolge in klinischen Protokollen geprüft werden als auch diejenige mit Stammzellen von nicht verwandten Spendern, deren HLA identisch oder nicht identisch mit denen des Empfängers sind.

Weniger einheitlich sind die Empfehlungen für Patienten mit *refraktärem Hodgkin-Lymphom*. Die EBMT betrachtet die autologe Stammzelltransplantation im refraktären Stadium lediglich als klinische Option, die nach sorgfältiger Beurteilung von Nutzen und Risiken für den individuellen Patienten als Therapieverfahren angewendet werden kann. Für das Kollektiv von Patienten mit refraktärem Hodgkin-Lymphom muss der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation der EBMT zufolge weiter evaluiert werden [17]. Darüber hinaus betrachtet die EBMT auch beim refraktären Hodgkin-Lymphom eine allogene Stammzell-

transplantation mit Stammzellen von Geschwister- und HLA-identischen nicht verwandten Spendern als Entwicklungsansatz. Ebenso wie beim rezidierten Hodgkin-Lymphom gelte es, ihren Stellenwert in klinischen Studien zu prüfen. Ein Standardverfahren wird von der EBMT nicht angeführt. Die DAG-KBT e. V. sieht das Hodgkin-Lymphom im chemotherapie-refraktären Stadium hingegen als Standardindikation für eine autologe Stammzelltransplantation an [16]. Auch die GHSG schlägt beim refraktären Hodgkin-Lymphom die Durchführung einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation vor [10].

Die Heilungsraten, die mit einer autologen Stammzelltransplantation beim – nach vorangegangener Primärtherapie – rezidierten oder refraktären Hodgkin-Lymphom erreicht werden können, liegen bei ca. 50 % [3,18,19]. Die Chancen für eine Heilung steigen mit der Dauer der vorangegangenen Remission. Des Weiteren gelten auch hier alle weiteren oben angeführten prognostischen Faktoren.

Mehrfaches Rezidiv

Die therapeutischen Optionen für Patienten, die nach einer (oder mehreren) autologen Stammzelltransplantation erneut ein Rezidiv erleiden, sind beschränkt. In Abhängigkeit von Alter und Gesundheitszustand der Patienten zieht die GHSG beim *mehrfachen Rezidiv des Hodgkin-Lymphoms* die Anwendung einer allogenen Stammzelltransplantation in Betracht [10]. Allerdings bezeichnet sie die allogene Stammzelltransplantation als experimentelles Verfahren. Ist ihr Einsatz nicht möglich, schlägt die GHSG die Anwendung von Chemotherapieprotokollen vor, deren Intention nicht kurativen, sondern palliativen Charakter besitzt. Auch die EBMT verfolgt beim zweiten oder mehrfachen Rezidiv des Hodgkin-Lymphoms die allogene Stammzelltransplantation als Entwicklungsansatz – unabhängig vom Verwandtschaftsverhältnis und der HLA-Kompatibilität. Als Standardtherapie beim zweiten oder mehrfachen Rezidiv des Hodgkin-Lymphoms empfiehlt die EBMT grundsätzlich jedoch den Einsatz einer weiteren autologen Stammzelltransplantation [17]. Die DAG-KBT e. V. erachtet das nach autologer Stammzelltransplantation rezidierte Hodgkin-Lymphom als Standardindikation für eine allogene Stammzelltransplantation. Die Empfehlungen der DAG-KBT e. V. gelten sowohl für eine allogene Stammzelltransplantation mit HLA-identischen Spendern als auch für eine allogene Stammzelltransplantation mit HLA-inkompatiblen Spendern. Eine Unterscheidung zwischen verwandten und nicht verwandten Spendern trifft sie nicht [16].

Über die Heilungsraten bzw. über den Krankheitsverlauf des mehrfach rezidierten Hodgkin-Lymphoms können derzeit keine konkreten Aussagen getroffen werden. Wenige Daten liegen aus Studien vor, in denen nach einer oder mehreren fehlgeschlagenen autologen Stammzelltransplantationen mehrheitlich Salvage-Therapien zum Einsatz kamen (z. B. verschiedene Chemotherapieregimes). Das mediane Überleben variiert in diesen Studienpopulationen je nach Zeitraum der Publikation und Krankheitsstatus der Patienten.

Studien, die Mitte der 90er-Jahre publiziert wurden und in denen das Patientenkollektiv sowohl aus chemosensiblen als auch aus chemoresistenten Personen bestand, ergaben ein medianes Überleben vom Zeitpunkt des Rückfalls nach einer autologen Stammzelltransplantation von 10,5 beziehungsweise 11 Monaten [20,21]. Aktuellere Publikationen aus den Jahren 2003 und 2008 deuten auf ein medianes Überleben rezidivierter Patienten nach autologer Stammzelltransplantation von 23 bis 26 Monaten hin [22-24]. Im Vergleich zu den zuvor angeführten älteren Publikationen konstatieren die Autoren dieser Studien, dass ihre Kollektive Subgruppen mit günstiger Prognose repräsentieren. In allen angeführten Studien wurde neben dem Einsatz von Salvage-Therapien ein Teil der nach autologer Stammzelltransplantation rezidivierten Patienten einer zweiten Transplantation unterzogen (je nach Studie zwischen 8 % und 20 %). Eine Ausnahme stellt die vergleichende Untersuchung von Thomson et al. [24] dar. In dieser wurde ein Kollektiv, das nach autologer Stammzelltransplantation rezidierte und daraufhin mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt wurde, mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. In der Kontrollgruppe kam bei einem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation ausschließlich eine konventionelle Salvage-Therapie zum Einsatz.

1.5 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation ist bei der Indikation Hodgkin-Lymphom weder in der Primär- noch in der Rezidivtherapie ein Standardtherapieverfahren. Beim rezidivierten, aber auch beim refraktären Hodgkin-Lymphom stellt diese derzeit jedoch einen Entwicklungsansatz dar, dessen Nutzen in diesem Bericht geprüft wird.

Im Gegensatz zu einer autologen Stammzelltransplantation, bei der dem Patienten eigene Stammzellen entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt wieder infundiert werden, erhält der Patient bei einer allogenen Transplantation Stammzellen einer anderen, gesunden Person. Das Stammzelltransplantat wird entweder aus dem Knochenmark oder aus dem peripheren Blut gewonnen, wobei letzterer Vorgehensweise eine Mobilisierung der Stammzellen aus dem Knochenmark anhand hämatopoetischer Wachstumsfaktoren vorgeschaltet ist. Eine dritte Alternative stellt Nabelschnurblut dar [25]. Der eigentlichen Transplantation der Spenderstammzellen geht eine Konditionierungsphase voran. In dieser wird der Patient mit einer Chemotherapie und / oder einer Ganzkörperbestrahlung behandelt. Unterschieden werden heutzutage die klassische myeloablative Konditionierung und die dosisreduzierte Konditionierung [25,26]. Erstere hat zum Ziel, sowohl die malignen Zellen zu dezimieren als auch eine Immunsuppression zu induzieren, um das Anwachsen des gesunden Spendertransplantats – das sogenannte Engraftment – zu gewährleisten. Allerdings kann sie mit einer beträchtlichen transplantationsassoziierten Mortalität verbunden sein. Mit einer dosisreduzierten Konditionierung wird die Intention verfolgt, eine Balance zwischen transplantationsassoziierten Mortalität und dem Risiko eines erneuten Rezidivs zu erreichen

[17]. Ihr primäres Ziel ist eine Immunsuppression. Während die Immunsuppression bei der klassischen Konditionierung mit einer vollständigen Myeloablation – das heißt einer vollständigen Zerstörung des blutbildenden (hämatopoetischen) Systems – verbunden ist, wird die Hämatopoese bei der dosisreduzierten Konditionierung nicht vollständig zerstört. Im Zusammenhang mit einer Immunsuppression wird die Existenz eines Graft-versus-Tumor-Effekts (Spender-gegen-Tumor-Effekts) diskutiert – beim Hodgkin-Lymphom im Speziellen eines Graft-versus-Hodgkin-Lymphom-Effekts (GvHL = Spender-gegen-Hodgkin-Lymphom-Effekt).

Dem GvHL-Effekt steht die Graft-versus-Host Disease (GvHD = Spender-gegen-Wirt-Krankheit) gegenüber. Sie stellt eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation dar, die eine hohe Morbidität wie Mortalität mit sich führt [25,27,28]. Maßgeblicher Faktor für die Ausprägung und Beschaffenheit der GvHD ist die HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Je höher die HLA-Inkompatibilität ist, desto größer ist das Risiko für den Patienten, eine GvHD zu entwickeln. Wie bereits im Abschnitt zum therapeutischen Vorgehen beim Hodgkin-Lymphom erwähnt, werden Spender in erster Linie nach ihrer HLA-Kompatibilität unterschieden. Zudem wird häufig das Verwandtschaftsverhältnis berücksichtigt. HLA-identische Geschwister gelten als die favorisierten Stammzellspender. Allerdings sind diese nur in 30 % der Fälle vorhanden. Darüber hinaus sind HLA-identische oder partiell HLA-identische Spender im familiären Umfeld nicht häufig zu finden. Bei denjenigen Betroffenen, für die innerhalb der Familie kein geeigneter Spender ausfindig gemacht werden kann, wird auf nicht verwandte Spender zurückgegriffen. Auch bei diesen wird zwischen Spendern unterschieden, die HLA-kompatibel sind, und solchen, bei denen sich eines oder mehrere Antigene unterscheiden [25,29].

In Deutschland wurde im Jahr 2006 bei 16 Patienten mit Hodgkin-Lymphom eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt [30]. Wie die Kompatibilität und das Verwandtschaftsverhältnis zwischen Spendern und Empfängern waren, ist dem Jahresbericht 2006 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation nicht zu entnehmen. Auf europäischer Ebene sind in demselben Jahr insgesamt 260 Hodgkin-Lymphom-Patienten allogene transplantiert worden [31]. In 134 Fällen (52 %) stammte das Transplantat von einem HLA-identischen verwandten Spender. 16 Patienten (6 %) erhielten Stammzellen von einem HLA-nicht-identischen verwandten Spender. 42 % der Betroffenen wurden Stammzellen nicht verwandter Spender transplantiert.

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung verschiedener Formen der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei erwachsenen Patienten mit der Indikation Hodgkin-Lymphom hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele (siehe Abschnitt 4.1.3).

3 Projektablauf

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

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

Zu dem vorliegenden Berichtsplan (vorläufige Version) können Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Stellungnahmen und die wissenschaftliche Erörterung können zu einer Überarbeitung des Berichtsplans führen. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren einschließlich der gegebenenfalls stattfindenden Erörterung wird der dann gültige Berichtsplan publiziert.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich unter anderem auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der Anhörung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Die Zielpopulation der Untersuchung bilden erwachsene Patienten mit Hodgkin-Lymphom. Eingeschlossen werden nur Studien, in denen der Anteil an erwachsenen Hodgkin-Lymphom-Patienten mehr als 80 % beträgt oder in denen Subgruppenanalysen für diese Patientengruppe durchgeführt werden. Weitere Einschränkungen hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten werden nicht vorgenommen.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention ist die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender. In der Regel kommt die allogene Stammzelltransplantation erst dann zum Einsatz, wenn andere Therapieoptionen wie eine zytostatische Therapie ohne Stammzellsupport und / oder eine autologe Stammzelltransplantation erfolglos beziehungsweise letztere nicht möglich waren (vgl. Abschnitt 1.4). Dennoch sind die genannten Therapieoptionen als Vergleichsinterventionen denkbar. Ein weiterer Vergleich ist zwischen verschiedenen Formen der allogenen Stammzelltransplantation möglich.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung werden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

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

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

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Eine Evaluation ausschließlich im Rahmen von RCTs scheint für die unter 4.1.2 genannte zu prüfende Intervention in diesem Bericht jedoch nicht möglich und praktisch durchführbar zu sein. Eine Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim Hodgkin-Lymphom ist nur in extrem seltenen Fällen gegeben: Lediglich 16 Personen wurden in Deutschland im Jahr 2006 allogenen transplantiert (vgl. Abschnitt 1.5). Zurückzuführen ist der extrem seltene Einsatz darauf, dass die Inzidenzraten der Erkrankung generell niedrig sind (vgl. Abschnitt 1.2) und das Hodgkin-Lymphom darüber hinaus sehr gute Heilungschancen unter der von der GHSG empfohlenen Primärtherapie hat (vgl. Abschnitt 1.4.1). Bei angezeigter Notwendigkeit des Einsatzes einer allogenen Stammzelltransplantation werden zudem verwandte Spender gegenüber nicht verwandten Spendern favorisiert (vgl. Abschnitt 1.5). Diese Indikationsspezifika könnten erklären, weshalb bei einer orientierenden Vorabrecherche zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender beim Hodgkin-Lymphom keine RCTs identifiziert werden konnten. Sie veranlassen dazu, in die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom neben RCTs auch Studien niedrigeren Evidenzlevels einzuschließen. Diese klinischen Studien müssen einem der folgenden Typen entsprechen:

- prospektive kontrollierte Studien mit einer Zuteilung in die Behandlungsgruppen auf Basis der Spenderverfügbarkeit,
- prospektive nicht randomisierte Studien mit einer Kontrollgruppe,
- retrospektive vergleichende Studien mit einer Kontrollgruppe.

Liegen Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich nicht vor, werden Studien niedrigerer Evidenzstufe innerhalb der oben genannten Studientypen in die Bewertung einbezogen. Dies gilt, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde und zwischen den Kollektiven vergleichbare Bedingungen vorlagen. Weiterhin müssen ausreichend Daten zu Basischarakteristika beider Gruppen verfügbar sein, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und den Einfluss wichtiger Störgrößen und Verzerrungen abschätzen zu können.

Da über die erwähnte Vorabrecherche nur vereinzelt Studien identifiziert wurden, in denen eine Differenzierung zwischen verwandten und nicht verwandten Spendern vorgenommen wird, werden innerhalb des oben genannten Evidenzniveaus für einen Überblick zunächst alle Studien zur allogenen Stammzelltransplantation – unabhängig vom Spendertyp – erfasst. Sollte die Darstellung innerhalb dieser Studien für verwandte und nicht verwandte Spender nicht getrennt erfolgen, werden die Autoren um differenzierte Angaben über die mit Fremdspender-Stammzellen transplantierten Patienten gebeten. Sollte aus der Publikation hervorgehen, dass bei weniger als 10 Patienten Stammzellen nicht verwandter Spender transplantiert wurden, wird von einer Anfrage allerdings abgesehen.

Bei unzureichender Studienlage werden bei dieser extrem seltenen Indikation darüber hinaus prospektive und retrospektive unkontrollierte klinische Studien (z. B. Fallserien) berücksichtigt, die weitere Informationen über die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern bieten können. Voraussetzung für einen Einschluss unkontrollierter Studien in die Nutzenbewertung ist eine Mindestanzahl von jeweils 10 Patienten, die eine Transplantation von Stammzellen nicht verwandter Spender erhalten haben.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika ist nicht vorgesehen.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

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

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

Ausschlusskriterien	
A1	Studien mit einem Anteil an erwachsenen Hodgkin-Lymphom-Patienten $\leq 80\%$, bei denen keine Subgruppenanalysen für dieses Patientenkollektiv durchgeführt wurden
A2	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die <u>nicht</u> vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die <u>nicht</u> vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über eine Studie, der den Kriterien des CONSORT- [32,33], TREND- [34] oder STROBE-Statements [35] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliografische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EMBASE ▪ MEDLINE ▪ Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Literaturverzeichnisse	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HTA-Berichte ▪ Systematische Übersichtsarbeiten <p>Identifizierung dieser Quellen mittels Suche in den o. g. bibliografischen Datenbanken, in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) sowie in online zugänglichen HTA-Datenbanken</p>
Online zugängliche Studienregister	<ul style="list-style-type: none"> ▪ US NIH ClinicalTrials.gov ▪ UKCRN (ehemals UK NHS National Research Register) ▪ controlled-trials.com ▪ Studienregister (inter)nationaler onkologischer und hämatologischer Fachgesellschaften <p>Die Suche nach laufenden oder abgeschlossenen, aber noch nicht als Vollpublikationen verfügbaren Studien wird ergänzt durch die Sichtung der Abstractbände internationaler hämatoonkologischer Fachkongresse der letzten 3 Jahre.</p>
Unterlagen des G-BA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ An den G-BA gerichtete und an das Institut weitergeleitete Stellungnahmen
Ggf. Kontaktaufnahmen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fachgesellschaften ▪ Studiengruppen ▪ Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

4.3 Informationsbewertung

Die im Folgenden beschriebene Vorgehensweise zur Informationsbewertung bezieht sich in erster Linie auf vergleichende Studien. Bei unkontrollierten Studien können nur einzelne der nachfolgend geschilderten Aspekte geprüft werden. Ein Nutzenbeleg auf Basis von Fallserien kann nur bei Vorliegen eines dramatischen Effekts abgeleitet werden.

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

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse aus kontrollierten Studien

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

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

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

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

Zur Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

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

Bewertung der Ergebnisse aus unkontrollierten Studien

Die zuvor geschilderten Aspekte können bei unkontrollierten Studien nur vereinzelt geprüft werden. Eine nicht ergebnisstesteuerte Berichterstattung kann z. B. auch in unkontrollierten Studien erwartet werden. Darüber hinaus müssen adäquate Maßnahmen zur Vermeidung eines Selektionsbias berücksichtigt worden sein (z. B. konsekutiver Einschluss in einem klar definierten Zeitraum). Weitere Aspekte, die im CONSORT- [32,33] oder STROBE-Statement [35] zur Verbesserung der Publikationsqualität adressiert werden und sich nicht explizit auf einen Gruppenvergleich beziehen, können ebenfalls erwartet werden. Hierzu zählen beispielsweise eine adäquate Darstellung des Therapieverfahrens, die Beschreibung der statistischen Methoden, die Darstellung des Patientenflusses, ein angemessener Umgang mit fehlenden Daten sowie die detaillierte Beschreibung wesentlicher Baselinecharakteristika. Für die in diesem Bericht zu bearbeitende Indikation sind darüber hinaus insbesondere Angaben zu Vortherapien und Krankheitsstatus der Patienten notwendig. Auf Basis von Fallserien kann ein Nutzenbeleg nur bei Vorliegen eines dramatischen Effekts abgeleitet werden. Wesentliche Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt ist die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patienten in der Fallserie.

4.4 Informationssynthese und -analyse

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

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar sind, erfolgen quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [36]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung den Publikationen nicht zu entnehmen sind, werden diese nach Möglichkeit anhand der vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz, ggf. standardisiert mittels Hedges g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz.

Mittels Forest-Plots werden die Effektschätzer und Konfidenzintervalle der Studien zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [37]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Ansonsten werden die Ergebnisse zum einen nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt, zum anderen hinsichtlich potenziell Heterogenität erzeugender Faktoren untersucht. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.3 Sensitivitätsanalysen

Bei Heterogenität der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ wird hierfür verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen wird die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Zusatznutzen attestiert wird.

4.4.4 Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können Patientencharakteristika sowie Spezifika der Behandlungen sein. In diese Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Des Weiteren erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen (zur Berücksichtigung von Studienspezifika) oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Vortherapie (u. a. Primärtherapie)
- Anzahl an Rezidiven
- Histologischer Subtyp
- Prognostische Faktoren (zum Beispiel Krankheitsstadium im Rezidiv, Zeitpunkt des Rezidivs, Krankheitsstatus [chemosensibel vs. chemoresistent], Vorliegen von B-Symptomen)

Sollten in den verfügbaren Informationen Hinweise auf weitere mögliche Effektmodifikatoren vorliegen, werden diese ebenfalls betrachtet.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Hillmann RS, Ault KA, Rinder HM. Hematology in clinical practice: a guide to diagnosis and management. New York: McGraw-Hill; 2005.
2. Stein H. Hodgkin lymphomas: introduction. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Ed). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001. S. 239.
3. Krause SW, Schmitz S, Engert A. Morbus Hodgkin [Online]. 02.10.2006 [Zugriff am 15.04.2008]. URL: http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_177.pdf.
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Krebs in Deutschland 2003-2004: Häufigkeiten und Trends. Berlin: RKI; 2008. URL: <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/kid2008.pdf>.
5. Hübel K, Thomas RK, Diehl V. Morbus Hodgkin. In: Hiddemann W, Dreyling M, Stein H (Ed). Lymphome: neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. Stuttgart: Thieme; 2004. S. 52-75.
6. Diehl V. Therapie des Morbus Hodgkin: Erfahrungen der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe über vier Studiengenerationen. Dtsch Arztebl 2002; 99(25): A1760-A1768.
7. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 1971; 31(11): 1860-1861.
8. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989; 7(11): 1630-1636.
9. Hiddemann W, Lang N, Dreyling M. Stadieneinteilung. In: Hiddemann W, Dreyling M, Stein H (Ed). Lymphome: neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. Stuttgart: Thieme; 2004. S. 37-39.
10. Fuchs M, Diehl V, Re D. Current strategies and new approaches in the treatment of Hodgkin's lymphoma. Pathobiology 2006; 73(3): 126-140.
11. Engert A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008; 19 Suppl 2: ii65-ii66.
12. Australian Cancer Network Diagnosis and Management of Lymphoma Guidelines Working Party. Guidelines for the diagnosis and management of lymphoma. Sydney: The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network; 2005. URL: http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp107/_files/cp107.pdf.
13. National Cancer Institute. Adult Hodgkin lymphoma treatment (PDQ): health professional version [Online]. 03.03.2008 [Zugriff am 09.04.2008]. URL:

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adulthodgkins/healthprofessional/allpages/print>.

14. Franklin JG, Paus MD, Pluetschow A, Specht L. Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk. *Cochrane Database of Syst Rev* 2005; (4): CD003187.
15. Byrne BJ, Gockerman JP. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2007; 12(2): 156-167.
16. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation. Indikationsliste DAG-KBT e.V. [Online]. 29.11.2004 [Zugriff am 30.04.2008]. URL: <http://www.dag-kbt.de/inkat/Indikationskatalog/Konsensus%20DAG%20KBT%201104c.htm>.
17. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(5): 439-449.
18. Murphy F, Sirohi B, Cunningham D. Stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2007; 7(3): 297-306.
19. Cashen AF, Bartlett NL. Therapy of relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood Rev* 2007; 21(5): 233-243.
20. Vose JM, Bierman PJ, Anderson JR, Kessinger A, Pierson J, Nelson J et al. Progressive disease after high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancy: clinical course and patient follow-up. *Blood* 1992; 80(8): 2142-2148.
21. Varterasian M, Ratanatharathorn V, Uberti JP, Karanes C, Abella E, Momin F et al. Clinical course and outcome of patients with Hodgkin's disease who progress after autologous transplantation. *Leuk Lymphoma* 1995; 20(1-2): 59-65.
22. Paltiel O, Rubinstein C, Or R, Nagler A, Gordon L, Deutsch L et al. Factors associated with survival in patients with progressive disease following autologous transplant for lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(7): 565-569.
23. Kewalramani T, Nimer SD, Zelenetz AD, Malhotra S, Qin J, Yahalom J et al. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(7): 673-679.
24. Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, Cavet J, Hunter A, Parker A et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(9): 765-770.

25. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354(17): 1813-1826.
26. Carella AM, Champlin R, Slavin S, McSweeney P, Storb R. Mini-allografts: ongoing trials in humans. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(4): 345-350.
27. Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004; 101(9): 1936-1946.
28. Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2005; 105(11): 4200-4206.
29. Gratwohl A. Neue Paradigmen in der humanen Stammzelltransplantationsmedizin. *Schweizerisches Medizin-Forum* 2008; 8(6): 92-97.
30. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2006: öffentlicher Teil [Online]. 2007 [Zugriff am 29.04.2008]. URL: <http://www.drst.de/download/jb2006.pdf>.
31. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Rocha V, Apperley J, Niederwieser D et al. The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(8): 687-705.
32. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9263): 1191-1194.
33. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008; 148(4): 295-309.
34. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
35. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
36. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
37. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.