

**Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute  
lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische  
Leukämie (AML) bei Erwachsenen**

**- Vorbericht -**

**(vorläufige Nutzenbewertung)**

[Auftrag N05/03-A]

Version 1.0

Stand: 22.06.2006

Thema: Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 15.03.2005

Interne Auftragsnummer: N05/03-A

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: [N05-03a@iqwig.de](mailto:N05-03a@iqwig.de)

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

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 Zugriffadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen können.

Der folgende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen. Vorbericht N05-03-A. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Juni 2006.

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>x</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>xvi</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>xvii</b>
<b>1 HINTERGRUND</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Akute Leukämien</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Stammzellquellen</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3 Stammzelltransplantation</b> .....	<b>4</b>
1.3.1 Autologe Stammzelltransplantation .....	4
1.3.2 Allogene Stammzelltransplantation .....	4
1.3.3 Weiterentwicklungen in der Stammzelltransplantation .....	5
1.3.3.1 Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation .....	6
1.3.3.2 In-vitro Aufbereitung des Transplantats .....	7
<b>2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>3 PROJEKTABLAUF</b> .....	<b>9</b>
<b>4 METHODEN</b> .....	<b>10</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>10</b>
4.1.1 Population .....	10
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	10
4.1.3 Zielgrößen .....	10
4.1.4 Studientypen.....	11
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	12
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien .....	13
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>14</b>
4.2.1 Literaturrecherche .....	14
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	15
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	15
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	16
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>16</b>
4.3.1 Datenextraktion .....	17

4.3.2	Studien- und Publikationsqualität .....	17
4.3.2.1	Bemerkungen zu den einzelnen Qualitätskriterien .....	18
4.3.3	Konsistenz der Informationen .....	21
<b>4.4</b>	<b>Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>21</b>
4.4.1	Charakterisierung der Studien .....	21
4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	21
4.4.3	Meta-Analyse .....	22
<b>4.5</b>	<b>Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan .....</b>	<b>22</b>
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>23</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>23</b>
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche .....	23
5.1.2	Anfrage bei Studienregistern .....	25
5.1.3	Schriftliche Anfrage bei Autoren/Studiengruppen .....	25
5.1.4	Manuelle Suche in Kongressberichten .....	25
5.1.5	Suche in Referenzen für die Fragestellungen relevanter Übersichtsarbeiten .....	26
5.1.6	Handsuche .....	26
5.1.7	Resultierender Studienpool .....	26
5.1.7.1	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender .....	27
5.1.7.2	Autologe Stammzelltransplantation bei ALL .....	28
5.1.7.3	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation .....	28
5.1.7.4	Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats .....	29
5.1.7.5	Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf .....	31
<b>5.2</b>	<b>Charakteristika der primär identifizierten Studien .....</b>	<b>33</b>
5.2.1	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender .....	33
5.2.1.1	Spezifische Aspekte der Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei ALL und AML .....	33
5.2.2	Autologe Stammzelltransplantation bei ALL .....	35
5.2.2.1	Charakteristika der Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL .....	35
5.2.2.2	Spezifische Aspekte der Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL .....	38
5.2.2.3	Tabellen: Designaspekte der Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL .....	42

5.2.3	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation .....	52
5.2.3.1	Charakteristika der Studien zur nicht-myeloablative allogenen Stammzelltransplantation.....	52
5.2.3.2	Spezifische Aspekte der Studien zur nicht-myeloablative allogenen Stammzelltransplantation.....	55
5.2.3.3	Tabellen: Designaspekte der Studien zur nicht-myeloablative allogenen Stammzelltransplantation.....	59
5.2.4	Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML .....	68
5.2.4.1	Charakteristika der Studien zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats.....	68
5.2.4.2	Spezifische Aspekte der Studien zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats .....	73
5.2.4.3	Tabellen: Designaspekte der Studien zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats .....	80
5.2.5	Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf.....	99
5.2.5.1	Tabellen: Designaspekte der Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären Patienten .....	99
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse zu den Therapiezielen .....</b>	<b>101</b>
5.3.1	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei ALL .....	101
5.3.2	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei AML .....	101
5.3.3	Autologe Stammzelltransplantation bei ALL .....	101
5.3.3.1	Gesamtüberleben (OS).....	101
5.3.3.2	Krankheitsfreies Überleben (DFS).....	103
5.3.3.3	Rezidiv .....	105
5.3.3.4	Therapiebedingte Komplikationen.....	106
5.3.3.5	Krankheitsbezogene Lebensqualität .....	108
5.3.3.6	Meta-Analyse zum Vergleich der autologen Stammzelltransplantation mit Chemotherapie bei ALL.....	108
5.3.4	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei ALL.....	109
5.3.4.1	Gesamtüberleben (OS).....	109
5.3.4.2	Krankheitsfreies Überleben (DFS).....	110

5.3.4.3	Rezidiv/Progress .....	110
5.3.4.4	Therapiebedingte Komplikationen.....	110
5.3.4.5	Krankheitsbezogene Lebensqualität .....	111
5.3.5	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei AML.....	111
5.3.5.1	Gesamtüberleben (OS).....	111
5.3.5.2	Krankheitsfreies Überleben (DFS).....	114
5.3.5.3	Rezidiv .....	116
5.3.5.4	Therapiebedingte Komplikationen.....	118
5.3.5.5	Krankheitsbezogene Lebensqualität .....	121
5.3.6	Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL.....	121
5.3.6.1	Gesamtüberleben (OS).....	121
5.3.6.2	Krankheitsfreies Überleben (DFS).....	122
5.3.6.3	Rezidiv .....	123
5.3.6.4	Therapiebedingte Komplikationen.....	124
5.3.6.5	Krankheitsbezogene Lebensqualität .....	128
5.3.7	Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML.....	128
5.3.7.1	Gesamtüberleben (OS).....	128
5.3.7.2	Krankheitsfreies Überleben (DFS).....	130
5.3.7.3	Rezidiv .....	132
5.3.7.4	Therapiebedingte Komplikationen.....	134
5.3.7.5	Krankheitsbezogene Lebensqualität .....	139
5.3.8	Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf.....	140
5.3.8.1	Ergebnisse für therapierefraktäre ALL-Patienten .....	140
5.3.8.2	Ergebnisse für therapierefraktäre AML-Patienten.....	141
<b>5.4</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>144</b>
5.4.1	Autologe Stammzelltransplantation bei ALL .....	144
5.4.2	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien.....	146
5.4.2.1	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei ALL.....	146

5.4.2.2	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei AML.....	146
5.4.3	Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei akuten Leukämien .....	148
5.4.3.1	In-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL.....	149
5.4.3.2	In-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML .....	149
5.4.4	Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf.....	151
5.4.5	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender .....	152
<b>6</b>	<b>FAZIT.....</b>	<b>154</b>
<b>7</b>	<b>LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN .....</b>	<b>156</b>
<b>8</b>	<b>LITERATUR.....</b>	<b>160</b>
	<b>ANHANG A: Suchstrategie.....</b>	<b>169</b>
	<b>ANHANG B: Extraktionsbogen.....</b>	<b>174</b>
	<b>ANHANG C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien (mit Ausschlussgründen) .....</b>	<b>194</b>
	<b>ANHANG D: Liste der gescreenten Übersichtsarbeiten .....</b>	<b>263</b>
	<b>ANHANG E: Ergebnisse aus Kongresspublikationen.....</b>	<b>265</b>
	<b>ANHANG F: Zusatzdaten aus Anfragen .....</b>	<b>266</b>
	<b>ANHANG G: Weiterer Zeitplan.....</b>	<b>277</b>

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Prüfinderventionen bei ALL und AML .....	8
Tabelle 2: Prüf- und Vergleichsinterventionen .....	10
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien .....	13
Tabelle 4: Verteilung der Studientypen auf die Fragestellungen.....	27
Tabelle 5: Liste der primär identifizierten Studien zur Fragestellung allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei ALL .....	27
Tabelle 6: Liste der primär identifizierten Studien autologen Stammzelltransplantation bei ALL .....	28
Tabelle 7: Liste der primär identifizierten Studien zur nicht-myeloablative allogenen Stammzelltransplantation bei ALL.....	29
Tabelle 8: Liste der primär identifizierten Studien zur nicht-myeloablative allogenen Stammzelltransplantation bei AML.....	29
Tabelle 9: Liste der primär identifizierten Studien zur Stammzelltransplantation mit in- vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL.....	30
Tabelle 10: Liste der primär identifizierten Studien zur Stammzelltransplantation mit in- vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML.....	30
Tabelle 11: Liste der primär identifizierten Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären ALL-Patienten.....	32
Tabelle 12: Liste der primär identifizierten Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären AML-Patienten.....	32
Tabelle 13: Charakteristika der bewerteten Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL (randomisierte Studien).....	42
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation“ bei ALL (randomisierte Studien).....	45
Tabelle 15: Autologe Stammzelltransplantation bei ALL - Ein- und Ausschlusskriterien (randomisierte Studien) .....	46
Tabelle 16: Autologe Stammzelltransplantation bei ALL - Studien- und Publikationsqualität (randomisierte Studien) .....	48
Tabelle 17: Autologe Stammzelltransplantation/Chemotherapie - wesentliche Therapiekomponenten .....	49
Tabelle 18: Charakteristika der bewerteten Studien zur nicht-myeloablative allogenen Stammzelltransplantation (randomisierte Studien) .....	59

Tabelle 19: Charakteristika der bewerteten Studien zur nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation (nicht randomisierte Studien) .....	59
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation (randomisierte Studien) .....	61
Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation“ (nicht randomisierte Studien).....	62
Tabelle 22: Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation - Ein- und Ausschlusskriterien (randomisierte Studien).....	63
Tabelle 23: Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation - Ein- und Ausschlusskriterien (nicht randomisierte Studien).....	63
Tabelle 24: Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation - Studien- und Publikationsqualität (randomisierte Studien) .....	64
Tabelle 25: Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation - Studien- und Publikationsqualität (nicht randomisierte Studien) .....	65
Tabelle 26: Nicht-myeloablative/myeloablative allogene Stammzelltransplantation - wesentliche Therapiekomponenten).....	66
Tabelle 27: Charakteristika der bewerteten Studien zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML (randomisierte Studien).....	80
Tabelle 28: Charakteristika der bewerteten Studien zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien). 81	81
Tabelle 29: Charakteristika der bewerteten Studien zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien) 82	82
Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien).....	84
Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien).....	85
Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien) .....	86

Tabelle 33: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien) .....	87
Tabelle 34: Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML - Ein- und Ausschlusskriterien (randomisierte Studien).....	89
Tabelle 35: Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL - Ein- und Ausschlusskriterien (nicht randomisierte Studien).....	90
Tabelle 36: Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML - Ein- und Ausschlusskriterien (nicht randomisierte Studien).....	90
Tabelle 37: Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML - Studien- und Publikationsqualität (randomisierte Studien).....	93
Tabelle 38: Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL - Studien- und Publikationsqualität (nicht randomisierte Studien) .....	94
Tabelle 39: Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML - Studien- und Publikationsqualität (nicht randomisierte Studien) .....	95
Tabelle 40: Stammzelltransplantation mit/ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats – wesentliche Therapiekomponenten .....	96
Tabelle 41: Wesentliche Charakteristika der bewerteten Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären ALL-Patienten .....	99
Tabelle 42: Wesentliche Charakteristika der bewerteten Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären AML-Patienten .....	99
Tabelle 43: Gesamtüberleben nach autologer Stammzelltransplantation - ALL (randomisierte Studien) .....	102
Tabelle 44: Krankheitsfreies Überleben nach autologer Stammzelltransplantation bei ALL (randomisierte Studien) .....	104
Tabelle 45: Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation bei ALL (randomisierte Studien).....	106
Tabelle 46: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach autologer Stammzelltransplantation / Chemotherapie bei ALL (randomisierte Studien).....	107
Tabelle 47: Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektion nach autologer Stammzelltransplantation bei ALL (randomisierte Studien).....	108
Tabelle 48: Gesamtüberleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei ALL.....	110
Tabelle 49: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei ALL.....	110

Tabelle 50: Gesamtüberleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (randomisierte Studien).....	113
Tabelle 51: Gesamtüberleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien).....	113
Tabelle 52: Gesamtüberleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation für AML Subgruppen .....	114
Tabelle 53: Krankheitsfreies Überleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (randomisierte Studien).....	115
Tabelle 54: Krankheitsfreies Überleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien).....	115
Tabelle 55: Krankheitsfreies Überleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation für AML Subgruppen .....	116
Tabelle 56: Rezidiv nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien) .....	117
Tabelle 57: Rezidiv nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation für AML-Subgruppen.....	117
Tabelle 58: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien)	118
Tabelle 59: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation für AML Subgruppen.....	119
Tabelle 60: Akute GvHD nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien).....	120
Tabelle 61: Chronische GvHD nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien).....	120
Tabelle 62: Gesamtüberleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien) .....	122
Tabelle 63: Gesamtüberleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien) .....	122
Tabelle 64: Krankheitsfreies Überleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien) .....	123
Tabelle 65: Krankheitsfreies Überleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien) .....	123
Tabelle 66: Rezidiv nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien) .....	124

Tabelle 67: Rezidiv nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien) .....	124
Tabelle 68: Transplantationsassoziierte Mortalität nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien) .....	125
Tabelle 69: Akute GvHD nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien) .....	126
Tabelle 70: Akute GvHD nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien) .....	126
Tabelle 71: Chronische GvHD nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien) .....	126
Tabelle 72: Chronische GvHD nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien) .....	127
Tabelle 73: Infektionen nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien) .....	127
Tabelle 74: Infektionen nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien) .....	128
Tabelle 75: Gesamtüberleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien) .....	129
Tabelle 76: Gesamtüberleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien) .....	130
Tabelle 77: Krankheitsfreies Überleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien) .....	131
Tabelle 78: Krankheitsfreies Überleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien) .....	132
Tabelle 79: Rezidiv nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien) .....	133
Tabelle 80: Rezidiv nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien) .....	134
Tabelle 81: Transplantations-/Therapieassoziiierter Mortalität nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien) .....	135
Tabelle 82: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien) .....	135

Tabelle 83: Akute GvHD nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien) .....	136
Tabelle 84: Akute GvHD nach in-vitro Aufbereitung bei AML (nicht randomisierte Studien).....	137
Tabelle 85: Chronische GvHD nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien).....	137
Tabelle 86: Chronische GvHD nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien).....	138
Tabelle 87: Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien) .....	139
Tabelle 88: Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung bei AML (nicht randomisierte Studien).....	139

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Einsatz der konventionellen Chemotherapie und Stammzelltransplantation bei der Behandlung der ALL und AML .....	2
Abbildung 2: Exemplarisches Schema einer Studie zur Stammzelltransplantation .....	19
Abbildung 3: Ergebnis der systematischen Literaturrecherche und des Literaturscreening gemäß Ein-/Ausschlusskriterien .....	24
Abbildung 4: Meta-Analyse zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL.....	109
Abbildung 5: Bewertete Studien - Gesamtüberleben für ALL-Patienten mit therapierefraktärem Verlauf (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung).....	141
Abbildung 6: Bewertete Studien – Gesamtüberleben für AML-Patienten mit therapierefraktärem Verlauf (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung) .....	143
Abbildung 7: Bewertete Studien – Gesamtüberleben für AML-Patienten mit therapierefraktärem Verlauf (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung).....	143

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>Abkürzung</b>	<b>Beschreibung</b>
aGvHD	Akute Erkrankung durch Transplantat gegen Wirt Reaktion ( <i>acute Graft-versus-Host-Disease</i> )
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AML	Akute myeloische Leukämie
Ara-C	Arabinofuranosylcytosin / Cytarabin
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATG	Anti-Thymozytenglobulin
AUL	Akute undifferenzierte Leukämie
BAL	Biphänotypische Leukämie
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CD34+	Positivselektion von CD34-positiven Zellen
cGvHD	Chronische Erkrankung durch Transplantat gegen Wirt Reaktion ( <i>chronic Graft-versus-Host-Disease</i> )
CIBMTR	<i>Center for International Blood and Marrow Transplantat Research</i>
CLL	Chronische lymphozytäre Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CP	Chronische Phase
CR	Komplette Remission ( <i>complete remission</i> )
CsA	Cyclosporin Alpha
CTx	Chemotherapie
CyA	Cyclosporin A
d	Tag ( <i>day</i> )
DFS	Krankheitsfreies Überleben ( <i>disease-free survival</i> )
EBMT	<i>The European Group for Blood &amp; Marrow Transplantation</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research on Treatment of Cancer</i>
FAB	<i>French-American-British</i>
g	Gramm
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor ( <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GvHD	(Erkrankung durch) Transplantat gegen Wirt Reaktion ( <i>graft-versus-host-disease</i> )
GvL	Transplantat gegen Leukämie Effekt ( <i>graf-versus-leukemia</i> )
Gy	Gray
h	Stunde(n) ( <i>hour(s)</i> )

HD	Hodgkin Lymphom ( <i>Hodgkin's Disease</i> )
HLA	Histokompatibilitätsantigen
IBMTR	<i>International Bone Marrow Transplant Registry</i>
IST	Immunsuppressive Therapie
ITT	<i>Intention to Treat</i> -Auswertung der Patientendaten
i.v.	Intravenös
IVT	In-vitro Aufbereitung des Transplantats
JMML	Juvenile myelomonozytäre Leukämie
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM(T)	Knochenmark(transplantation)
l	Liter
LBL	Lymphoblastisches Lymphom
m	Meter
MA	Myeloablative (Konditionierungs-)therapie
max.	Maximal
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
MTX	Methotrexat
n. g.	Nicht genannt
n. s.	Nicht signifikant
ng	Nanogramm
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NMA	Nicht-myeloablative (Konditionierungs-)therapie
OS	Gesamtüberleben ( <i>overall survival</i> )
Pat.	Patient(en)
PBSZ	Periphere Blutstammzellen
Ph	Philadelphia Chromosom
Ph+	Philadelphia Chromosom positiv
PIF	Primäres Induktionsversagen
RA	Refraktäre Anämie
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RAEB-T	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie
RD	Risikodifferenz
Ref.	Referenz
Rez.	Rezidiv

RR	Relatives Risiko
RTx	Bestrahlungstherapie ( <i>radio therapy</i> )
sAML	Sekundäre akute myeloische Leukämie
sc	Subkutan ( <i>subcutaneous</i> )
SE	Standardfehler ( <i>standard error</i> )
SG	Subgruppe
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Ganzkörperbestrahlung ( <i>total body irradiation</i> )
TRM	Mortalität im Zusammenhang mit der Therapie ( <i>treatment-related mortality</i> )
TZD	T-Zell-Depletion
vs.	Versus
w	Woche(n)
WHO	<i>World Health Organization</i>
x	Multipliziert mit
y	Jahr ( <i>year</i> )
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1 HINTERGRUND

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gem. § 91 Abs. 2 SGB V hat in seiner Sitzung am 15.03.2005 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur (nach § 139 a Abs. 3 SGB V) entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des G-BA im Hinblick auf Nutzen und Risiken, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, der Methode Stammzelltransplantation bei den im Antrag (s. u.) genannten Indikationen zu beauftragen. Dem Auftrag liegt ein Antrag an den G-BA gem. § 91 Abs. 7 SGB V zur Beratung der Stammzelltransplantation nach § 137c SGB V vom 29.04.2004 zu Grunde. Laut Beschluss des G-BA gem. § 91 Abs. 7 SGB V vom 17.05.2005 sollen die Indikationen Akute Lymphatische Leukämie (ALL) und Akute Myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen prioritär behandelt werden. Die Auftragskonkretisierung für diese Indikationen wurde am 24. Juni 2005 abgeschlossen.

### 1.1 Akute Leukämien

Leukämien sind definiert als maligne Transformation hämatopoetischer oder lymphatischer Stammzellen mit Proliferation und Akkumulation neoplastischer Zellen. Abhängig von der Verlaufsform werden die Leukämien in akute und chronische Formen unterteilt. Die akuten Leukämien unterteilen sich wiederum in die **akute lymphatische Leukämie (ALL)** und die **akute myeloische Leukämie (AML)**.

Die ALL gehört zu den relativ seltenen Neoplasien. Die Inzidenz liegt bei ca. 1 Fall auf 100.000 Personen pro Jahr, erreicht aber bei Kindern im Alter zwischen zwei und zehn Jahren sowie in der achten Lebensdekade ein Inzidenzmaximum von 3-4 pro 100.000 [1]. Der ALL liegt eine maligne Veränderung unreifer lymphatischer Vorläuferzellen zugrunde, welche sich durch unkontrollierte Zellteilung und Ausschwemmung der unreifen Vorläuferzellen ins periphere Blut als hämatopoetische Insuffizienz manifestiert. Unbehandelt führt die ALL innerhalb weniger Monate nach Diagnosestellung zum Tod [1].

Basis der Behandlung ist eine Chemotherapie, die sich aus einer Induktions- und Konsolidierungstherapie und ggf. aus einer Erhaltungstherapie zusammensetzt. Dabei bestehen große Unterschiede in der Behandlung von Kindern und Erwachsenen sowohl in Bezug auf das Protokoll als auch auf die Prognose: Während bei Kindern Induktionsraten von weit über 90% und ein krankheitsfreies Überleben von 80% nach fünf Jahren erreicht werden, können bei Erwachsenen nur etwa 80% der Patienten in Remission gebracht werden und die Rate für das krankheitsfreie Überleben nach fünf Jahren liegt bei 30-40% [2]. Alternativ wird eine Stammzelltransplantation bei verschiedenen Patientengruppen in der Konsolidierungsphase durchgeführt (Abb. 1) [1]. Obwohl die Stammzelltransplantation als integraler Bestandteil der Behandlung angesehen wird, besteht noch weiterer Klärungsbedarf

hinsichtlich des Zeitpunkts, der Modalitäten und der profitierenden Patientengruppen, so dass sie bisher nur bei Patienten mit erhöhtem Risikostatus oder minimaler Resterkrankung eingesetzt wird [3]. Bisher gilt die Transplantation nur für Patienten unter 55-65 Jahren als geeignet, so dass in der Regel ältere Patienten ausschließlich mit Chemotherapie behandelt werden. Es liegen Hinweise vor, dass gerade diese Altersgruppe stark von neueren Entwicklungen wie hämatopoietischen Wachstumsfaktoren, Tyrosinkinaseinhibitoren und monoklonalen Antikörpern profitiert [4]. Außerdem soll durch die dosisreduzierte Konditionierung (s. u.) die Altersgrenze zur Transplantation angehoben werden.

Bei der AML unterscheidet man grundsätzlich zwei Formen: die de novo-AML und die sekundäre AML, der beispielsweise ein myelodysplastisches Syndrom vorausgehen kann [5]. Der AML liegt eine maligne Veränderung myeloischer Vorläuferzellen zugrunde, welche wie bei der ALL eine funktionelle hämatopoetische Insuffizienz zur Folge hat. Die Inzidenz liegt im Durchschnitt bei 2-4 Fällen auf 100.000 Personen pro Jahr, wobei die Inzidenz ab dem 65. Lebensjahr ansteigt [5].

Ebenso wie bei der ALL beinhalten die Therapieempfehlungen eine Polychemotherapie, mit der Option einer Stammzelltransplantation (Abb. 1) [5]. Dabei weist die allogene Stammzelltransplantation den größten antileukämischen Effekt auf, die genauen Vorteile für allogene oder autologe Stammzelltransplantation gegenüber Chemotherapie wurden bisher jedoch noch nicht im großen Rahmen dargestellt [6-8]. Die Europäische Gruppe für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT) empfiehlt daher eine Transplantation nur für die Patienten, die nach heutigem Kenntnisstand am meisten davon profitieren: Patienten mit hohem oder mittlerem Risiko, im Rezidiv oder refraktäre Patienten [9]. Eine Einteilung in die Hochrisikogruppe erfolgt mit geringen Abweichungen je nach Studiengruppe nach folgenden Kriterien: hohe Leukozytenzahl, zytogenetische Aberrationen, prädisponierende hämatologische Erkrankung, spätes Erreichen einer Remission oder minimale Resterkrankung.

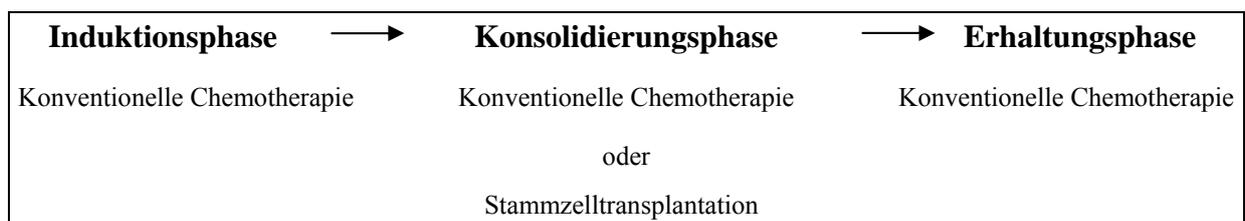


Abbildung 1: Einsatz der konventionellen Chemotherapie und Stammzelltransplantation bei der Behandlung der ALL und AML

Wie erwähnt, stellen sowohl die ALL als auch die AML kein einheitliches Krankheitsbild dar, sondern umfassen unterschiedliche Subgruppen, die auch prognostisch sehr heterogen sind. Für beide Erkrankungen sind neben den oben angegebenen Risikofaktoren das Alter und das

Ansprechen auf die initiale Chemotherapie bzw. die Dauer der ersten Remission für die Prognose relevant. Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv ist in den ersten zwei Jahren nach der Initialbehandlung am höchsten. Früh auftretende Rezidive sind prognostisch ungünstiger. Ca. 10-20% der Patienten sind primär refraktär, d.h. mit der Standardtherapie wird keine Remission erreicht. Bei weiteren 10% ist ein therapierefraktärer Verlauf nach der ersten Remission zu verzeichnen [1,5].

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor für den Patienten sind die Ergebnisse der modernen Labordiagnostik der akuten Leukämien [10]. Neben der Klassifizierung der heterogenen Entitäten nach WHO-Kriterien dienen die molekularen Eigenschaften der malignen Zellen als Grundlage für eine Therapieentscheidung [1,10,11].

Sowohl die Erkrankungen als auch ihre Behandlung haben neben der akuten Lebensbedrohung einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten [12,13]. Die Auswirkungen sind multidimensional auf verschiedenen Ebenen: auf physischer Ebene (insbesondere Fatigue, Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit), auf psychischer Ebene (insbesondere Ängste, Depressionen) und auf sozialer Ebene (insbesondere Einschränkung bei der Wahrnehmung sozialer Rollenfunktionen, soziale Isolation).

## **1.2 Stammzellquellen**

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen hat in den letzten 30 Jahren für die Therapie hämatoonkologischer Erkrankungen zunehmend an Bedeutung gewonnen und ist heute integraler Bestandteil vieler Therapiekonzepte [14]. Die wichtigste Quelle für die Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen war ursprünglich das Knochenmark. Zu diesem Zweck wurde dem Spender durch eine Beckenkammpunktion unter Allgemeinanästhesie Knochenmark entnommen. Die Knochenmarktransplantation wird heute zunehmend durch die periphere Stammzelltransplantation ersetzt [15,16].

Die Gewinnung peripherer Stammzellen erfolgt über die Stammzellapherese, d. h. die Stammzellen werden über einen Zellseparator aus dem peripheren Blut herausgefiltert. Das periphere Blut enthält jedoch nur hämatopoetische Stammzellen in geringer Konzentration, so dass zur Gewinnung einer ausreichenden Menge von Stammzellen mehrere Apheresen notwendig sein können. Die Mobilisierung aus dem Knochenmark wird durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren unterstützt [17,18]. Eine autologe Spende erfolgt in der Regel nach einer Vorbehandlung mit Chemotherapie, die sich je nach Krankheitsbild unterschiedlich zusammensetzen kann [19]. In bisherigen Studien wurde ein Vorteil im krankheitsfreien Überleben bei gleichzeitig höherer Rate an chronischer GvHD nach Transplantationen mit peripheren Stammzellen gegenüber Knochenmarksstammzellen festgestellt. Weitere Untersuchungen sind jedoch erforderlich [20].

Eine dritte Quelle für die Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen ist das Nabelschnurblut. Der Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle wird zur Zeit noch kontrovers diskutiert, die Verwendung für die Stammzelltransplantation bei Erwachsenen scheint wegen der häufig nicht ausreichenden Stammzellzahl limitiert [21].

### **1.3 Stammzelltransplantation**

Man unterscheidet die *autologe* und *allogene* Stammzelltransplantation.

#### **1.3.1 Autologe Stammzelltransplantation**

Bei der *autologen* Stammzelltransplantation werden die Stammzellen dem Patienten selbst entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt reinfundiert. Die Entnahme erfolgt zu einem Zeitpunkt, bei dem sich der Patient möglichst in Remission befindet. Der eigentlichen Transplantation der Stammzellen geht eine hochdosierte, in der Regel *myeloablative* Chemotherapie und/oder Strahlentherapie voraus, die sog. Konditionierungsphase. Die sich anschließende Stammzelltransplantation dient dazu, das durch die myeloablative Konditionierungstherapie zerstörte Knochenmark zu ersetzen und die therapiebedingte Aplasiephase zu verkürzen [19].

#### **1.3.2 Allogene Stammzelltransplantation**

Bei der *allogenen* Stammzelltransplantation werden dem Patienten die Stammzellen eines anderen, gesunden Stammzellspenders übertragen. Wie bei der autologen Stammzelltransplantation erfolgt auch bei der allogenen Transplantation eine in der Regel myeloablative Konditionierungsbehandlung, die hier zwei Ziele verfolgt: Eradikation der malignen Zellen und die Immunsuppression des Empfängers, um eine Abstoßungsreaktion gegen das Transplantat zu vermeiden. Eine neue Form der allogenen Transplantation ist die SZT nach nicht-myeloablativer Konditionierung [22], s. 1.3.3.

Sowohl die akute als auch die chronische „Graft-versus-Host-Disease“ (GvHD: Erkrankung durch Transplantat-Wirt-Reaktion) stellen nach wie vor eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation dar, die im fortgeschrittenen Stadium tödlich verlaufen können. Die akute GvHD ist die Folge der Aktivierung von T-Zellen des Spenders durch Antigene des Empfängers und betrifft Haut, Darm und Leber. Akute GvHD tritt per definitionem innerhalb der ersten 100 Tage auf, während später auftretende Symptome als chronische GvHD bezeichnet werden [23,24]. Obwohl bei 70 bis 80% der Patienten, bei denen sich in den ersten Wochen nach der Transplantation eine akute GvHD entwickelt, auch eine chronische Form beschrieben wird, ist der kausale Zusammenhang bisher unklar. Bei bis zu 35% der allogenen transplantierten Patienten tritt die

chronische GvHD de novo auf [24]. Zur Prophylaxe der GvHD werden daher neben verschiedenen medikamentösen Verfahren sog. *in-vitro* Aufbereitungsverfahren eingesetzt, mit denen es möglich ist, vor der Transplantation die T-Zell-Last im Stammzelltransplantat zu reduzieren [23-25], s. 1.3.3.

Die allogene Transplantation setzt das Vorhandensein eines gesunden, geeigneten Stammzellspenders voraus. Humane Leukozyten-Antigene (HLA) steuern im Wesentlichen die Abstoßungsreaktion bei Transplantationen, und Differenzen zwischen Spender und Empfänger bestimmen das Ausmaß der GvHD [26]. Das HLA-System setzt sich aus zwei strukturell ähnlichen Klassen zusammen, die sich durch einen ausgeprägten Polymorphismus auszeichnen. Mit Hilfe von niedrig- bzw. hochauflösenden Testungsverfahren wie z. B. der konventionellen Serologie, der Segregationsanalyse bei Familienspendern bzw. der Sequenzierung von HLA-Genorten werden die HLA-Übereinstimmungen bei Spender-Empfänger-Paaren bestimmt [27,28]. Als HLA-kompatibel werden Spender-Empfänger-Paare bezeichnet, die bezüglich der transplantationsrelevanten HLA-Merkmale (A, B, DRB1, DQB1) übereinstimmen [29,30].

Zusätzlich zu den Haupthistokompatibilitätsantigenen spielen die Nicht-Übereinstimmung in Minor-Histokompatibilitätsantigenen bei der Abstoßung des Transplantats und bei der GvHD, aber auch bei der GvL (Transplantat gegen Leukämie-Effekt) eine Rolle [31,32].

### **1.3.3 Weiterentwicklungen in der Stammzelltransplantation**

Sowohl die Verfahren der autologen als auch der allogenen Stammzelltransplantation wurden entsprechend dem Fortschritt der Supportivtherapie aber auch der Entwicklung neuer Substanzen kontinuierlich weiterentwickelt. So reduzierte sich beispielsweise in den letzten Jahren die Zahl der Todesfälle durch Infektionen erheblich [33].

Beim Vergleich der Studien aus verschiedenen Jahren ist ferner zu berücksichtigen, dass sich Indikationsstellung, Verfahren der Spender-Suche (u.a. HLA-Typisierung) und zu Grunde liegende Risikoklassifikationen, Art des Transplantates (Knochenmark bzw. peripheres Blut) geändert haben [27,34].

Solche entwicklungsbedingten Änderungen können die Ergebnisse eines Vergleichs zweier Verfahren erheblich beeinflussen und sollten bei der Beurteilung der Studienergebnisse aus verschiedenen Zeiträumen entsprechend berücksichtigt werden.

Im Folgenden sind die wesentlichen Eckpunkte der auch in diesem Bericht untersuchten „Neuen Verfahren der Stammzelltransplantation“ dargestellt.

### **1.3.3.1 Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation**

Eine neue Form der allogenen Transplantation ist die Stammzelltransplantation mit nicht-myeloablativer Konditionierung [22].

In der Literatur wie auch diesem Bericht werden unter dem Begriff „Nicht-myeloablative Stammzelltransplantation“ verschiedene Formen einer in der Dosis reduzierten Konditionierungstherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation ("Mini-Transplantation" nach Slavin [35] und hiervon abgeleitete Protokolle) zusammengefasst. Alle diese Verfahren verfolgen einen ähnlichen therapeutischen Ansatz. Sie versuchen, den GvL-Effekt ohne die Nachteile einer primär myeloablativen Konditionierungstherapie zu nutzen [36,37]. Aufgrund der geringeren Toxizität und der damit verbundenen Reduktion der Komplikationsrisiken werden die nicht-myeloablativen Verfahren u. a. bei solchen Patienten eingesetzt, welche die Voraussetzungen für eine allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung nicht erfüllen.

Diese nicht-myeloablativen Konditionierungstherapien zeichnen sich durch folgende Merkmale aus [38,39]:

- auch ohne Stammzelltransplantation (in der Regel innerhalb von 28 Tagen) reversible Myelosuppression;
- zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bei einem Teil der Patienten Nachweis von Spender- und Empfängerzellen (Chimären);
- geringere Rate der nicht-hämatologischen Toxizität.

Für eine erfolgreiche Transplantation muss bei einer nicht-myeloablativen Konditionierung die Zytotoxizität jedoch ausreichend sein, um eine potentiell bestehende Restaktivität maligner Zellen während des Engraftments ausreichend zu kontrollieren, bevor der GvL-Effekt wirksam werden kann. Hierfür muss im Rahmen der Konditionierungstherapie auch gewährleistet sein, dass eine sofortige Abstoßung des Transplantats verhindert wird [40].

Die Transplantation der Spenderstammzellen kann durch immunologische Prozesse sekundär auch zu einer kompletten Zerstörung der Knochenmarkzellen des Empfängers (Myeloablation) führen. Die Verwendung des Begriffs „nicht-myeloablative Stammzelltransplantation“ ist daher umstritten, zumal auch in der Literatur die unterschiedlichen Begrifflichkeiten inkonstant verwendet werden [36,41].

Unabhängig von dieser Diskussion werden in diesem Bericht alle allogenen Transplantationsverfahren, bei denen die Konditionierungstherapie nicht zu einer Myeloablation führt, der Formulierung des Auftrags durch den G-BA folgend als „nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation“ bezeichnet.

Auf Basis der bisherigen Erfahrungen definierten das „Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)“ und das „National Marrow Donor Program“ folgende Kriterien für Therapieschemata der nicht-myeloablativen Konditionierungstherapie [39]:

- Dosis der Ganzkörperbestrahlung  $\leq 5$  Gy
- Busulfan Gesamtdosis  $\leq 9$  mg/kg
- Melphalan Gesamtdosis  $\leq 140$  mg/m<sup>2</sup>
- Thiotepa Gesamtdosis  $\leq 10$  mg/kg
- Einsatz eines Purinanalogons (Fludarabin, Cladribin oder Pentostatin)

Diese Kriterien des CIBMTR dienen bei dieser Fragestellung der Auswahl von Studien und der Zuordnung der Prüfintervention gemäß Berichtsplan.

### **1.3.3.2 In-vitro Aufbereitung des Transplantats**

Die GvHD stellt eine lebensbedrohliche Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation dar, die von T-Zellen im Spendertransplantat vermittelt wird [23]. Als Prophylaxe dienen immunsuppressive Medikamente oder die in-vitro Entfernung von T-Zellen aus dem Transplantat [31]. Grundsätzlich unterscheidet man bei den in-vitro Aufbereitungsverfahren physikalische und immunologische bzw. kombinierte Methoden [42]. Bei einigen Verfahren steht die Negativselektion von Lymphozyten, bei anderen die Positivselektion von Stammzellen im Vordergrund.

Bei den physikalischen Verfahren werden Stammzellen von Lymphozyten anhand ihrer unterschiedlichen Größe und/oder Dichte getrennt [43]. Immunologische Verfahren beruhen auf der Erkennung von Oberflächenantigenen von Lymphozytenpopulationen durch spezifische Antikörper. Durch komplementvermittelte Lyse der Zellen oder durch die Konjugation der Antikörper mit Immunotoxinen werden durch Antikörper gebundene Lymphozytenpopulationen entfernt, wobei die Spezifität der eingesetzten Antikörper das Spektrum der Subpopulationen bestimmt, die aus dem Transplantat depletiert werden. Man unterscheidet hier Antikörper mit enger (z.B. anti-CD8) bzw. weiter (z.B. anti-CD3) Spezifität [42]. Bei dem kombinierten Verfahren der Positivselektion von Stammzellen werden Antikörper gegen das Oberflächenprotein CD34 eingesetzt, die mit verschiedenen immunologischen oder magnetischen Techniken an eine Matrix gebunden werden, von der nicht gebundene Zellen durch physikalische Methoden entfernt werden [44]. Weitere, weniger gebräuchliche Verfahren beruhen auf der Agglutination von T-Zellen mit Lektinen [45].

## 2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die

- Bewertung von Studien zu bestimmten Formen der Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit akuter lymphatischer (ALL) oder akuter myeloischer Leukämie (AML) im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele;
- Bewertung von Studien zu bestimmten Formen der Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit akuter lymphatischer (ALL) oder akuter myeloischer Leukämie (AML) im Vergleich untereinander hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Gemäß der Auftragstellung des G-BA werden folgende Fragstellungen im Einzelnen behandelt:

Tabelle 1: Prüfinderventionen bei ALL und AML

<b>Prüfindervention</b>	<b>Erkrankung</b>
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	ALL/AML
Autologe Stammzelltransplantation	ALL
Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation	ALL/AML
Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats	ALL/AML

### 3 PROJEKTABLAUF

Nach der Auftragserteilung durch den G-BA mit Datum vom 15.03.2005 und der Konkretisierung des Auftrags durch den Unterausschuss Methodenbewertung im stationären Bereich am 24.06.2005 wurde der Berichtsplan erstellt und mit Datum vom 15.09.2005 auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht.

In die Bearbeitung der Fragestellung waren externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren. Mit dem Ziel, patientenrelevante Endpunkte auch aus Sicht von Patienten zu definieren, wurden Patientenvertreter konsultiert. Ein Gespräch mit einem Vertreter der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe wurde am 27.06.2005 geführt.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine **vorläufige Bewertung** des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können (schriftliche Anhörung). Die Stellungnahmefrist endet drei Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts im Internet. Der Kreis der zur Stellungnahme berechtigten Personen ist nicht eingegrenzt. Berechtig sind alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen. Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die auf den Internetseiten des Instituts ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) dargelegt sind.

Substanzielle Stellungnahmen werden gegebenenfalls in einer wissenschaftlichen Diskussionsrunde hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden erörtert.

Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und zwei Monate später im Internet veröffentlicht.

## 4 METHODEN

### 4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

#### 4.1.1 Population

Untersucht wurden Patienten mit akuter lymphatischer oder akuter myeloischer Leukämie (ALL/AML). Eingeschlossen wurden nur Studien mit erwachsenen ALL- und AML-Patienten bzw. Studien, bei denen der Anteil erwachsener Patienten mehr als 80% betrug oder bei denen Subgruppenanalysen für erwachsene Patienten durchgeführt wurden. Weitere Einschränkungen hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten wurden nicht vorgenommen.

#### 4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfenden Interventionen stellten die autologe und die allogene Stammzelltransplantation dar. Primär wurden folgende Vergleichsinterventionen betrachtet:

Tabelle 2: Prüf- und Vergleichsinterventionen

<b>Prüfintervention</b>	<b>Vergleichsintervention</b>	<b>Erkrankung</b>
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	Konventionelle Chemotherapie	ALL / AML
Autologe Stammzelltransplantation	Konventionelle Chemotherapie	ALL
Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation	Konventionelle Chemotherapie oder eine myeloablative Form der Stammzelltransplantation	ALL / AML
Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats	Stammzelltransplantation ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats	ALL / AML

#### 4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Verlängerung der Überlebenszeit (Gesamtüberleben);
- krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt, wenn der Beginn des Überlebenszeitintervalls mit dem Zeitpunkt der Randomisierung/Gruppenzuteilung übereinstimmt;

- Vermeidung bzw. Verringerung von therapiebedingten Komplikationen
  - transplantationsassoziierte Mortalität
  - schwerwiegende (zum Beispiel zu einer bleibenden Behinderung führende), lebensbedrohliche oder tödliche akute oder chronische GvHD
  - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen
  - ggf. weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen
- Besserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität und/oder von Parametern der Lebensqualität, wie z. B. physische Belastungen (z. B. Fatigue/chronische Erschöpfung) sowie psychosoziale Aspekte, sofern diese durch Instrumente zur Messung der Lebensqualität erfasst wurden.

#### **4.1.4 Studientypen**

Randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) 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. Aufgrund der Schwere der zu betrachtenden Krankheitsbilder und der Seltenheit der Erkrankungen lagen in der Vergangenheit nur wenige tatsächlich randomisierte Studien zur Stammzelltransplantation vor [46,47]. In vergleichenden Studien zur allogenen Stammzelltransplantation wurden Patienten aus logistisch-ethischen Gründen häufig auf Basis der Spenderverfügbarkeit randomisiert (sog. „genetische“ Randomisierung).

Für den Bericht wurden neben RCT folgende Studientypen als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einbezogen:

1. kontrollierte klinische Studien mit einer „genetischen“ Randomisierung (Zuteilung in die Behandlungsgruppen auf Basis der Spenderverfügbarkeit);
2. prospektiv geplante kontrollierte klinische Studien mit einer „quasi“ Randomisierung (z. B. offene alternierende Zuteilungsverfahren);
3. prospektiv geplante Studien mit historischen Kontrollen, soweit sich diese auf Daten des Patientenkollektivs derselben Studiengruppe beziehen;
4. retrospektive Studien mit einer Kontrollgruppe, soweit die Patienten konsekutiv in die Studie eingeschlossen wurden.

Lagen keine Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und/oder Qualität für die in Abschnitt 4.1.2 (Tab. 2) aufgeführten Vergleiche vor, wurden jeweils Studien niedrigerer Evidenzstufe innerhalb der o. g. Studientypen in die Bewertung einbezogen.

Für die Gruppe der (primär und sekundär) therapierefraktären Patienten, die durch die Standardtherapie nicht in Remission gebracht werden können und aufgrund dieser Therapieresistenz eine infauste Prognose haben [1,5], wurden darüber hinaus Fallserien betrachtet.

Publikationen von Registerauswertungen wurden berücksichtigt, wenn sie die Einschlusskriterien erfüllten. Es wurde dann die jeweils aktuellste Publikation für ALL bzw. AML-Patienten ausgewertet. Für die Fragestellungen „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender“ und „Autologe Stammzelltransplantation“ war nur die konventionelle Chemotherapie als Kontrollintervention vorgesehen. Registerstudien, die ausschließlich transplantierte (autolog oder allogene) Patienten dokumentieren, erfüllten aufgrund dessen die Einschlusskriterien für diese Fragestellungen nicht.

Für die Gruppe der primär und sekundär therapierefraktären Patienten wurden analog zu den hier zu berücksichtigenden Fallserien Registerauswertungen herangezogen, auch wenn nur Ergebnisse der Prüfinterventionen berichtet wurden.

#### **4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika**

Es erfolgte keine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika.

#### 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

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

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit ALL oder AML
E2	Prüfintervention siehe Tab. 2 (Abschnitt 3.2)
E3	Vergleichsintervention siehe Tab. 2 (Abschnitt 3.2)
E4	Zielgrößen, die sich aus den in Abschnitt 3.3 formulierten Therapiezielen ableiten
E5	Studientyp wie in Abschnitt 3.4 definiert
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Studien mit einem Anteil erwachsener Patienten mit ALL $\leq 80\%$ oder einem Anteil erwachsener Patienten mit AML $\leq 80\%$ , bei denen keine Subgruppenanalysen für erwachsene Patienten durchgeführt wurden
A2	Tierexperimentelle Studien
A3	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A4	Keine Volltext-Publikation verfügbar (Als Volltext-Publikation 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-Statements [48] oder entsprechenden Standards für nicht randomisierte Studien genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.)

## **4.2 Informationsbeschaffung**

### **4.2.1 Literaturrecherche**

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

- Ovid MEDLINE „In-Process & Other Non-Indexed Citations“/  
Ovid MEDLINE 1966 bis 08/2005 (Primärrecherche);
- Ovid: EMBASE 1980 bis 08/2005 (Primärrecherche);
- Wiley Interscience: The Cochrane Library (The Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL], Cochrane Database of Systematic Reviews [CDSR], Database of Abstracts of Reviews of Effects [DARE] und HTA Database [HTA]).

Die Suchstrategien sind im Anhang A hinterlegt. Sie wurden für jede einzelne Datenbank modifiziert, um den datenbankspezifischen Unterschieden, insbesondere in Hinblick auf die verwendeten Schlagwörter, gerecht zu werden.

Die Suche erfolgte in 4 Schritten:

- Primärrecherche 08/2005 in MEDLINE, EMBASE und o. g. Cochrane Datenbanken;
- Zusatzrecherche nach Studien internationaler Stammzelltransplantationsregister 11/2005 in MEDLINE und EMBASE;
- Erste Nachrecherche 02/2006 für den Zeitraum 01/2004 bis 02/2006 in den o. g. Datenbanken. Es wurde ein überlappender Zeitraum zur Erst- bzw. Zweitrecherche gewählt, um verzögerte Einträge in die bibliographischen Datenbanken zu berücksichtigen;
- Zweite Nachrecherche 04/2006 in MEDLINE und EMBASE über die „AutoAlert“-Funktion von Ovid.

Das Rechercheergebnis wurde durch die Publikationen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens des G-BA zum Beratungsthema Stammzelltransplantation zitiert wurden, ergänzt.

Im Rahmen der systematischen Recherche wurde in der Cochrane Library auch gezielt nach systematischen Übersichtsarbeiten gesucht. Darüber hinaus erfolgte eine weitergehende Suche in der Datenbank des International Network of Agencies for Health Technology Assessment (Datenbankzugang über CRD Website „<http://www.york.ac.uk/inst/crd/hta.htm>“).

#### 4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Suche nach weiteren publizierten Studien wurden folgende Schritte vorgenommen:

- Suche in Referenzen in für die Fragestellungen relevanten Übersichtsarbeiten und eingeschlossenen Studien.  
Liste der gescreenten Übersichtsarbeiten siehe Anhang D.
- Suche in Abstractbänden: Um in Kürze zu erwartende Studienpublikationen zu überblicken, wurde nach randomisiert kontrollierten Studien in den Abstractbänden relevanter Kongresse gesucht:
  1. Jahrestreffen der *American Society of Hematology* für die Jahre 2003 bis 2005;
  2. Jahrestreffen der *European Group for Bone and Marrow Transplantation* für die Jahre 2003 bis 2005.

Ergebnisse siehe Anhang E.

- Schriftliche Anfragen bei Forschungsverbänden und internationalen Registern bzw. einzelnen Autoren:
  1. Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“: Prof. Dr. R. Hehlmann (Mannheim), Sprecher des Kompetenznetzes;
  2. Zur Identifikation aller relevanten, vergleichenden Auswertungen der Transplantationsregister wurden die jeweils für die Register zuständigen Personen kontaktiert:
    - European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): Prof. Dr. D. Niederwieser (Leipzig), Präsident der EBMT;
    - Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR): Dr. S.L. Fisher (Milwaukee, WI, USA), Associate Director Development.

Darüber hinaus erfolgten weitere studienbezogene Anfragen bei einzelnen Autoren.

Erhaltene Daten siehe Anhang F.

#### 4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Die bibliographischen Angaben der Publikationen bzw. Dokumente (gemäß vorangehender Abschnitte) wurden für die weitere Steuerung, Bearbeitung und Archivierung in eine Datenbank importiert ("Reference Manager 11", Adept Scientific GmbH, Frankfurt am Main).

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und Abstracts (sofern vorhanden) von zwei Gutachtern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Im ersten Auswahlschritt wurde entschieden, welche

Publikationen unter Verwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien als „nicht relevant“ eingeordnet und für den weiteren Prozess ausgeschlossen werden konnten. Dies galt für Publikationen, die von beiden Gutachtern als „nicht relevant“ eingeteilt wurden. Alle übrigen Publikationen galten als "potenziell relevant". Spezifische Ausschlussgründe wurden in diesem Schritt nicht dokumentiert.

Alle potenziell relevanten Studien wurden von zwei Gutachtern unabhängig voneinander im Volltext gesichtet, um zu entscheiden, welche Publikationen unter Verwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien von beiden als relevant bewertet wurden. In Zweifelsfällen wurde die Entscheidung durch Konsens, teilweise zusätzlich nach Einholung klinischer Fachexpertise, herbeigeführt. Wenn in Studien mehrere Prüfinerventionen gleichzeitig untersucht wurden, wurde dies bei der Dokumentation der Ausschlussgründe berücksichtigt. Die Ausschlussgründe im Rahmen des zweiten Screening sind im Anhang C dokumentiert.

Für die in themenrelevanten systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten berücksichtigten Studien wurde ein Abgleich mit dem Ergebnis der Primärforschung vorgenommen.

#### **4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien**

In den erhaltenen Dokumenten gemäß Abschnitt 4.2.2 wurden zusätzliche Informationen zu bereits identifizierten publizierten und nicht publizierten Studien gesucht. Hierzu zählen insbesondere veröffentlichte Studienprotokolle und Zweitauswertungen der sog. grauen Literatur (Institutsschriften, Dissertationen usw.). Darüber hinaus wurden Erstautoren von identifizierten Studien angeschrieben (s. o.) und um Angabe zusätzlicher für eine Bewertung der jeweiligen Studien wesentlicher Informationen gebeten.

### **4.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand aller öffentlich zur Verfügung stehenden Informationen. Die Bewertung erfolgte in drei Schritten:

- Extraktion der Studiendaten
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und ggf. zwischen unterschiedlichen Informationsquellen zu ein- und derselben Studie.

#### **4.3.1 Datenextraktion**

Die inhaltlichen und biometrischen Details der eingeschlossenen Studien wurden von je einem Gutachter separat in standardisierte, dem Projektauftrag angepasste Dokumentationsbögen eingetragen. Es wurde ein Dokumentationsbogen entwickelt und verwendet, der die Dokumentation der Daten randomisierter und nicht randomisierter Studien erlaubt (siehe Anhang B).

Diese Daten wurden von einem zweiten Gutachter auf inhaltliche Richtigkeit überprüft und mit der Originalpublikation verglichen. Nach Datenextraktion und methodischer Einordnung der Studien wurde die zu jedem Teilgebiet fertig gestellte Dokumentation der Studien zusammen mit der Gesamtbeurteilung und den Publikationen einem klinisch tätigen Arzt (Facharzt für Innere Medizin – Hämatologie und Internistische Onkologie) zur Überprüfung der klinischen Aspekte vorgelegt.

Bei unterschiedlichen Ergebnissen zu einzelnen Bewertungskriterien wurde nach nochmaliger Textdurchsicht eine gemeinsame Auslegung im Konsensverfahren festgelegt.

#### **4.3.2 Studien- und Publikationsqualität**

Für die methodische Bewertung wurden wesentliche Details der Studienplanung, -durchführung und -berichterstattung in den Extraktionsbögen dokumentiert. Angaben zu folgenden Aspekten der Qualität (randomisiert-) kontrollierter Studien wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung (Concealment) der Gruppenzuteilung;
- Verblindung der Patienten;
- Verblindung der behandelnden Ärzte;
- Verblindung der Befunderheber;
- Vollständige Beschreibung von eventuell aus der Studie ausgeschlossenen Patienten bzw. wesentliche Verletzung des *Intention-to-treat*-Prinzips;
- Vergleichbarkeit der Gruppen, insbesondere bei nicht randomisierten Studien;
- Adäquate Berücksichtigung des Problems "konkurrierender Risiken".

Diese und weitere Qualitätsaspekte werden im nachfolgenden Abschnitt insbesondere im Zusammenhang mit Studien zur Stammzelltransplantation ausführlich erläutert.

Darüber hinaus wurde unter Berücksichtigung dieser Aspekte das Ergebnis der Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global klassifiziert. Vier verschiedene Kategorien des Merkmals "biometrische Qualität" standen zur Verfügung:

- Keine erkennbaren Mängel
- Leichte Mängel. Es wird davon ausgegangen, dass deren Behebung die Ergebnisse und insbesondere die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen würde.
- Grobe Mängel. Es wird davon ausgegangen, dass deren Behebung die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage stellen könnte.
- Unklar

Diese Qualitätsklassifizierung sollte ggf. einer Sensitivitätsanalyse im Rahmen einer Meta-Analyse dienen.

#### **4.3.2.1 Bemerkungen zu den einzelnen Qualitätskriterien**

##### **Randomisierungsprozess und Verdeckung (Concealment) der Gruppenzuteilung**

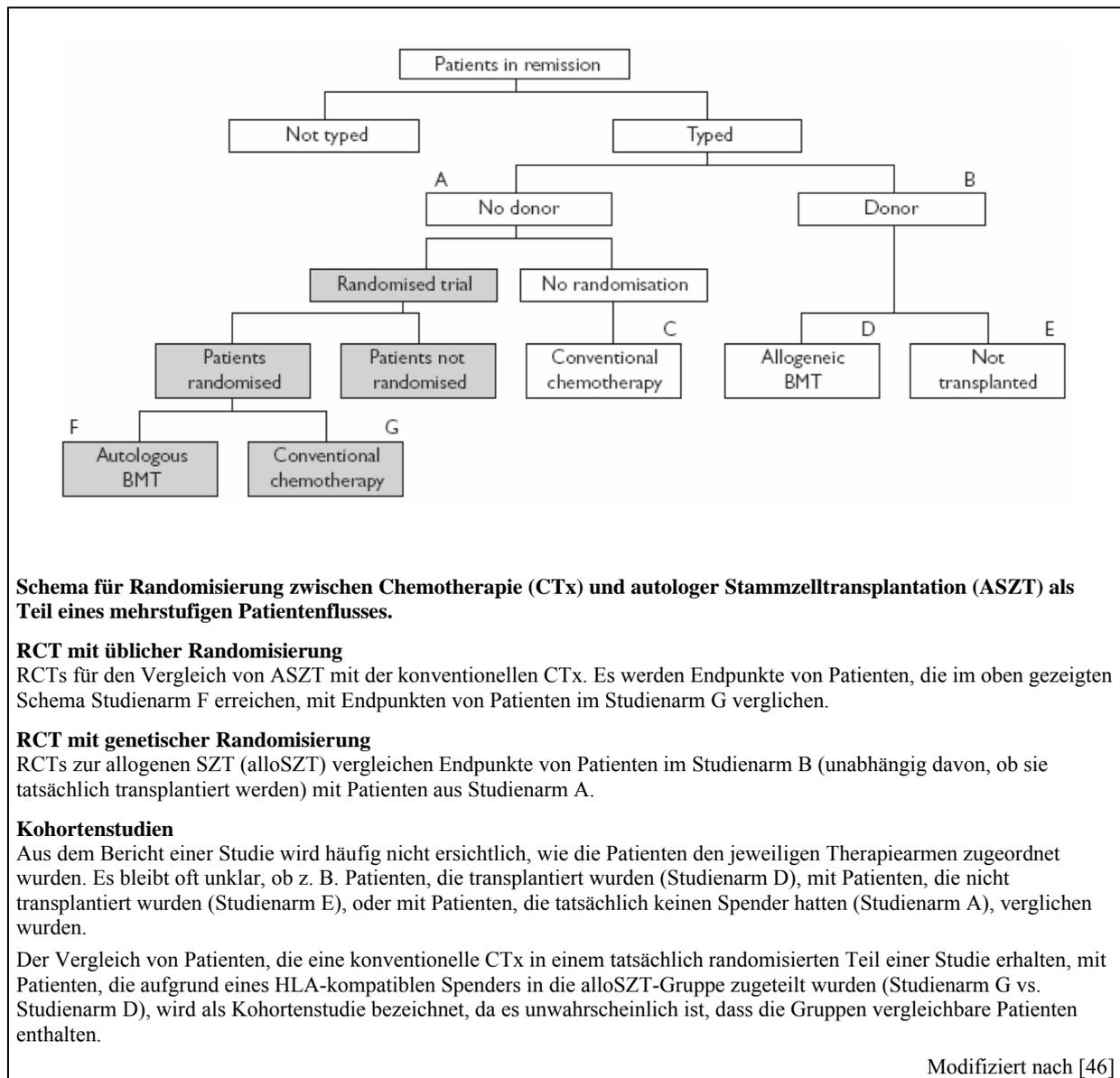
Es sollte gewährleistet sein, dass in Vergleichsstudien zu verschiedenen Verfahren der Stammzelltransplantation bzw. dieser im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie die Zuordnung der Patienten in den jeweiligen Studienarm unabhängig von bekannten und unbekanntem Risikofaktoren vorgenommen wird. Idealerweise wird dies durch eine randomisierte, verblindete Zuteilung im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie [49] gewährleistet. Im Zusammenhang mit der Stammzelltransplantation erfolgt diese Zuordnung meist auf Grundlage des Vorhandenseins eines (geeigneten) Spenders als sog. "genetische Randomisierung" [50,51] in eine „Spender-“ bzw. „Kein-Spender-Gruppe“ (s. a. Abbildung 2, Vergleich A vs. B). Bei der Durchführung dieses Verfahrens wird oft nicht berücksichtigt, dass einige Patienten keine oder andere viele Geschwister haben, so dass die Wahrscheinlichkeit der Gruppenzuordnung bei dieser Quasi-Randomisierung von Patientenfaktoren abhängig ist [50]. In einzelnen Studien wird versucht, solche Störungen im Randomisierungsprozess zu verhindern, indem Einzelkinder aus der Studie vor der Randomisierung ausgeschlossen werden. Hier kann davon ausgegangen werden, dass die Zuteilung der Patienten in diesen, derartig genetisch randomisierten Studien tatsächlich verdeckt ist. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden Studien mit genetischer Randomisierung als randomisierte Studien betrachtet, die genetische Randomisierung wurde vermerkt.

##### **Verblindung der Patienten, der behandelnden Ärzte und der Befunderheber**

Da ein vollständig verblindetes Studiendesign bei den diesem Bericht zu Grunde liegenden Forschungsfragen nur bei der Fragestellung „Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“ als realisierbar erschien, stellte für die anderen zu untersuchenden Prüfinterventionen nur eine verblindete Erhebung der Zielgrößen ein Qualitätskriterium der zu bewertenden Studien dar.

## Beurteilung des ITT-Prinzips in mehrstufigen Studien

Es handelt sich bei den Studien zur Stammzelltransplantation häufig um mehrstufige Studien mit mehreren parallelen Studienarmen (Abbildung 2) [46]. Die Patienten werden in häufig sequenziellen und nicht immer randomisierten Zuteilungsverfahren in die einzelnen Gruppen zugeteilt. Bei der Beurteilung z.B. des ITT-Prinzips wurde hier im Wesentlichen nur der Teil der Studie betrachtet, der direkt zur Zuteilung in die hier untersuchte Prüf- bzw. Kontrollintervention führte.



**Schema für Randomisierung zwischen Chemotherapie (CTx) und autologer Stammzelltransplantation (ASZT) als Teil eines mehrstufigen Patientenflusses.**

### RCT mit üblicher Randomisierung

RCTs für den Vergleich von ASZT mit der konventionellen CTx. Es werden Endpunkte von Patienten, die im oben gezeigten Schema Studienarm F erreichen, mit Endpunkten von Patienten im Studienarm G verglichen.

### RCT mit genetischer Randomisierung

RCTs zur allogenen SZT (alloSZT) vergleichen Endpunkte von Patienten im Studienarm B (unabhängig davon, ob sie tatsächlich transplantiert werden) mit Patienten aus Studienarm A.

### Kohortenstudien

Aus dem Bericht einer Studie wird häufig nicht ersichtlich, wie die Patienten den jeweiligen Therapiearmen zugeordnet wurden. Es bleibt oft unklar, ob z. B. Patienten, die transplantiert wurden (Studienarm D), mit Patienten, die nicht transplantiert wurden (Studienarm E), oder mit Patienten, die tatsächlich keinen Spender hatten (Studienarm A), verglichen wurden.

Der Vergleich von Patienten, die eine konventionelle CTx in einem tatsächlich randomisierten Teil einer Studie erhalten, mit Patienten, die aufgrund eines HLA-kompatiblen Spenders in die alloSZT-Gruppe zugeteilt wurden (Studienarm G vs. Studienarm D), wird als Kohortenstudie bezeichnet, da es unwahrscheinlich ist, dass die Gruppen vergleichbare Patienten enthalten.

Modifiziert nach [46]

Abbildung 2: Exemplarisches Schema einer Studie zur Stammzelltransplantation

### **Rolle der Ereignisse im Vorfeld der Stammzelltransplantation**

Wichtig für die Interpretierbarkeit eines Vergleichs sind auch Ereignisse im Vorfeld einer geplanten Therapie, z.B. die Wartephase vor der eigentlichen Stammzelltransplantation. Wenn die Wartephasen in den verglichenen Therapiearmen unterschiedlich lang sind, kommt es auf Grund des natürlichen Krankheitsverlaufs zu einer Selektion innerhalb der Therapiearme zu Gunsten des Arms mit der längeren Wartezeit. Dies schränkt die Vergleichbarkeit der Therapiearme ein, wenn diese unterschiedliche Wartezeit bei der Auswertung nicht adäquat berücksichtigt wird [51]. Dieser Aspekt kann auch den Vergleich zwischen einer Familienspender- und einer Fremdspendertransplantation beeinflussen, da eine Fremdspendersuche mit einem höheren logistischen und zeitlichen Aufwand verbunden sein kann.

### **Mediane Nachbeobachtungszeit und zeitabhängige Endpunkte**

Um die in einer Publikation angegebene Dauer der Remission bzw. des krankheitsfreien Überlebens eindeutig interpretieren zu können, ist es erforderlich, dass das komplette Kollektiv ausreichend lang nachbeobachtet wird [52]. So ist es im Allgemeinen nicht sinnvoll, Überlebensdaten nach einem Zeitraum zu erheben, der deutlich länger als die mediane Beobachtungsdauer ist, da die Ergebnisse aufgrund der dann nur noch geringen Anzahl von Patienten unter Risiko mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet sind. Im umgekehrten Fall, bei zu kurzen Beobachtungszeiträumen, werden sich ggf. vorhandene Unterschiede noch nicht manifestiert haben können.

Weiterhin ist es ggf. nötig, so genannte konkurrierende Risiken zu berücksichtigen [53]. Eventuell werden spezifische Ereignisse nicht beobachtet, weil ein so genanntes konkurrierendes Ereignis zuvor aufgetreten ist. Zum Beispiel kann ein Rezidiv nicht bei einem Patienten beobachtet werden, der in Remission (aus therapiebedingten Gründen) verstorben ist. Der Nutzen einer Therapie auf einen bestimmten Endpunkt kann also nicht durch die isolierte Betrachtung einzelner Endpunkte beurteilt werden, da konkurrierende Risiken in den Studienarmen eventuell unterschiedlich häufig auftreten.

Patienten mit konkurrierenden Ereignissen können in einer Auswertung entweder zensiert werden (Methode nach Kaplan-Meier) oder weiterhin in der Patientenkohorte mitgeführt werden (kumulative Inzidenz). In der praktischen Umsetzung führt dies zu unterschiedlichen Effektschätzern [54]. Daher ist es für einen Vergleich von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wichtig zu berücksichtigen, ob und wie mit konkurrierenden Ereignissen umgegangen wurde.

Die „Statistical Guidelines for EBMT“ empfehlen in diesem Zusammenhang u.a. für die Endpunkte Rezidive und akute und chronische GvHD, konkurrierende Risiken bei der Auswertung als kumulative Inzidenz zu berücksichtigen [53].

### **Vergleichbarkeit der Gruppen**

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Qualität der Studien ist die Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn bezüglich prognostisch wesentlicher Merkmale. Dies betrifft insbesondere das Alter, zytogenetische Faktoren, den Remissionsstatus, und die bis dahin erhaltene Therapie. Weiterhin wird die Beurteilung der Therapiewirksamkeit häufig dadurch erschwert, dass Patienten in weitere Studien eingeschlossen wurden, die der Optimierung der Stammzelltransplantation vor- bzw. nachgeschalteter Therapien dienen. Hier gilt es somit zu überprüfen, dass alle Patienten eine bis auf die zu untersuchenden Interventionen vergleichbare Begleittherapie erhielten und alle Phasen der Therapie (Induktions-, Konsolidierungs-, bzw. Konditionierungs- und Erhaltungstherapie) ausreichend beschrieben werden.

#### **4.3.3 Konsistenz der Informationen**

An die Datenextraktion schloss sich gegebenenfalls ein Abgleich mit Informationen an, die durch die im Abschnitt 4.2.2 beschriebene weiterführende Suche zu publizierten Studien gewonnen wurden. Sofern sich hieraus – oder aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst – Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse beziehungsweise die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

### **4.4 Informationssynthese und -analyse**

#### **4.4.1 Charakterisierung der Studien**

Die Studien wurden entsprechend den Prüfinerventionen und Krankheitsbildern (ALL/AML) zugeordnet. Die Aspekte des Studiendesigns, der Studienqualität und die Ergebnisse wurden für diese jeweiligen Gruppen zusammenfassend dargestellt.

#### **4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse aller relevanten Studien wurden in den nach Prüfinervention geordneten Gruppen nach Krankheitsbildern und Zielgrößen sortiert und tabellarisch gegenübergestellt.

In der Gruppe der primär und sekundär therapierefraktären Patienten, die durch die Standardtherapie nicht in Remission gebracht werden können und aufgrund dieser Therapieresistenz eine infauste Prognose haben [1,5], war auch die Betrachtung von Fallserien vorgesehen.

Beim Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien und der Übertragung dieser auf den aktuellen therapeutischen Kontext ist zu berücksichtigen, dass Studien aus einem Zeitraum von 1980 bis 2006 (Studienbeginn bzw. Publikationsdatum) in die Auswertung eingeschlossen wurden. Bei einem solchen Zeitraum ist von Veränderungen in den Therapieformen und supportiven Maßnahmen auszugehen [33]. Insbesondere ist dieser Aspekt bei der Verwendung historischer Kontrollgruppen zu beachten.

#### **4.4.3 Meta-Analyse**

Daten zu einer Zielgröße sollten in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ.

Unter diesem Gesichtspunkt erschien nur eine Meta-Analyse für die Fragestellung zum Vergleich der autologen Stammzelltransplantation mit der konventionellen Chemotherapie sinnvoll. Für die Analyse wurde ein Modell mit festen Effekten verwendet. Für die statistische Auswertung wurden die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, sofern sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Wahl von Endpunkten in den Studien war es lediglich möglich, eine Meta-Analyse für die erkrankungsfreie Überlebenszeit zum Zeitpunkt von drei Jahren durchzuführen. Als Effektmaß wurde die Differenz der Kaplan-Meier-Schätzer eingesetzt. Da nur fünf Studien in die Meta-Analyse gingen und diese sich in ihren Ergebnissen nicht wesentlich unterschieden<sup>1</sup>, wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software von SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.1.3 durchgeführt.

#### **4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan**

Es ergaben sich keine relevanten Abweichungen vom Berichtsplan.

---

<sup>1</sup> Nur die PETHEMA-ALL-93 Studie zeigte einen nicht signifikanten Effekt zugunsten der ASZT.

## **5 ERGEBNISSE**

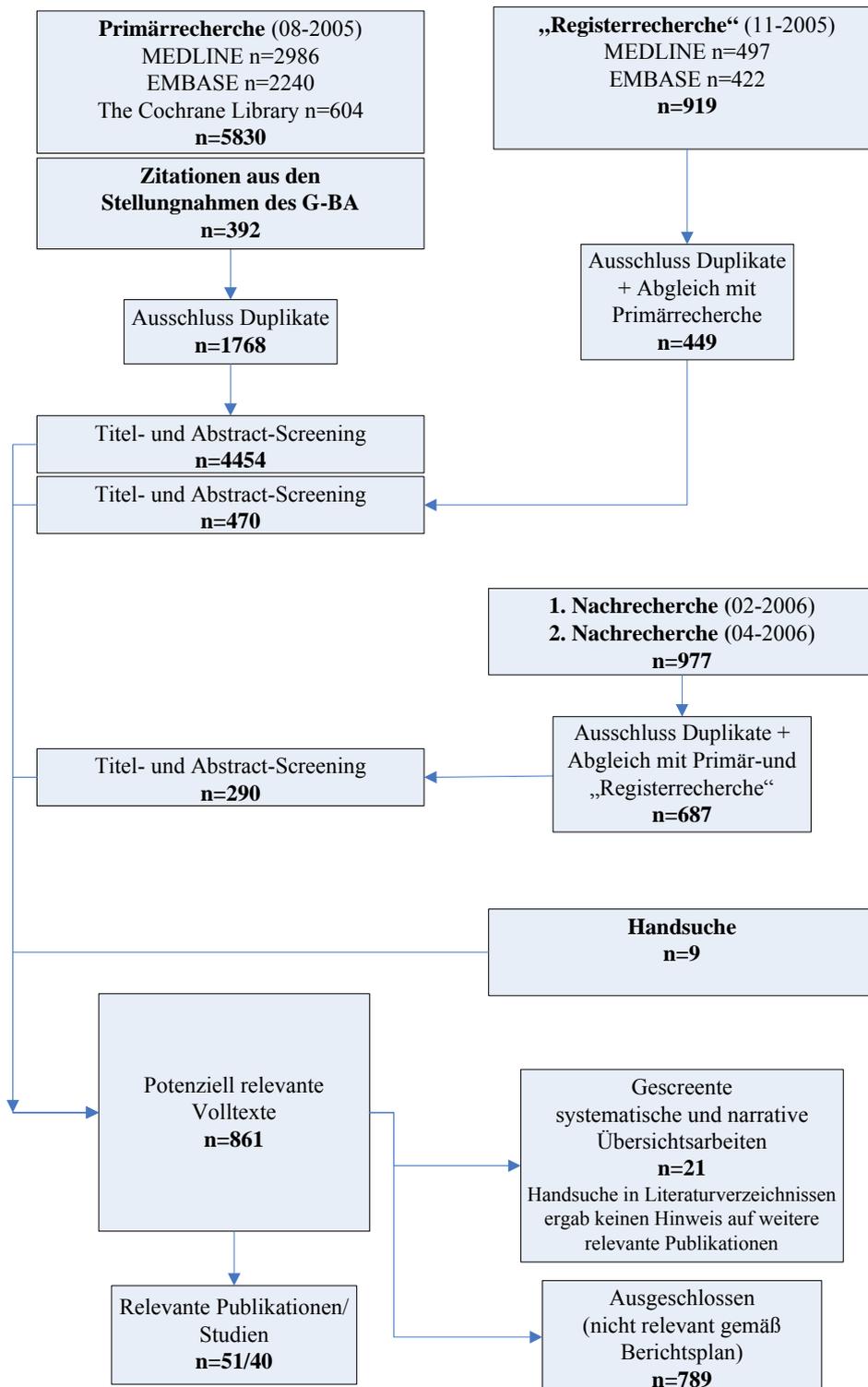
### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche**

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliographischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

Für die Primärrecherche wurde eine Suche ohne zeitliche Einschränkung durchgeführt. Damit wurde der Zeitraum von 1966 bis 08/2005 erfasst. Die Recherche ergab 5830 Treffer. Zusätzlich wurden 392 Referenzen berücksichtigt, die in den vom G-BA zur Verfügung gestellten Stellungnahmen zitiert waren. Nach Aussortierung der Dubletten resultierten daraus 4454 Zitationen für die Auswahl von Studien. Davon wurden im ersten Screening 3688 Publikationen als sicher nicht relevant ausgeschlossen. Eine zweite ergänzende Recherche zur Identifizierung weiterer Studien internationaler Stammzelltransplantationsregister ergab 470 zusätzliche Treffer, die nicht in der Primärrecherche enthalten waren. Von diesen wurden 431 als sicher nicht relevant ausgeschlossen. Die beiden Nachrecherchen ergaben - nach Abzug der Dubletten - zusätzliche 290 Treffer, von denen wiederum 243 im ersten Screening ausgeschlossen wurden. In der Handsuche wurden neun weitere Publikationen identifiziert. Zusammengefasst resultierten daraus 51 Zitationen (40 Studien), die im Volltext gesichtet wurden. Formal erfüllten 23 Studien die für diesen Bericht definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Davon waren fünf allerdings aus verschiedenen Gründen nicht interpretierbar (siehe Abschnitt 5.2), so dass letztlich 18 Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten. 17 weitere Studien wurden für die Bewertung der Stammzelltransplantation bei therapierefraktären Patienten berücksichtigt.

Abbildung 3: Ergebnis der systematischen Literaturrecherche und des Literaturscreening gemäß Ein-/Ausschlusskriterien



### **5.1.2 Anfrage bei Studienregistern**

Zur Identifikation aller relevanten, vergleichenden Auswertungen der Transplantationsregister wurden die beiden international agierenden Register zur Knochenmark- und Stammzelltransplantation, EBMT und CIBMTR, kontaktiert. Vom EBMT-Register wurden aktuelle Auswertungen zur Fremdspondertransplantation und zur in-vitro Aufbereitung des Transplantats zur Verfügung gestellt (s. Anhang F). Das CIBMTR übermittelte eine Liste von aktuellen Registerstudien, die noch nicht abgeschlossen waren oder die sich bereits in der Publikationsphase befanden (s. Anhang F). Bis zur Veröffentlichung des Vorberichts lag auf eine Anfrage zur Übermittlung relevanter Publikationen keine Antwort vor.

### **5.1.3 Schriftliche Anfrage bei Autoren/Studiengruppen**

Auf die Anfrage an das Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“ zu Ergebnissen von noch unveröffentlichten Studien, die für die in diesem Bericht behandelten Fragestellungen relevant sind, wurde vorab eine Studie zur dosisreduzierten Stammzelltransplantation bei therapierefraktären Patienten [55] zur Verfügung gestellt. Die Studie wurde inzwischen veröffentlicht und wurde in der Nutzenbewertung zur Fragestellung „Patienten mit refraktärem Krankheitsverlauf“ berücksichtigt.

Zwei der als potenziell relevant eingestuften Publikationen waren in chinesischer und eine in spanischer Sprache verfasst. Die spanischsprachige Studie wurde ausgeschlossen, da nur vorläufige und keine therapiespezifischen Ergebnisse berichtet wurden [56]. Der Autor der Studie bestätigte auf Nachfrage, dass die Studie nicht abgeschlossen wurde und es keine weiteren Publikationen gibt. Um die Relevanz zweier chinesischsprachiger Studien zu klären, die nicht als Volltext beschaffbar waren [57,58], wurde das Cochrane Zentrum in China kontaktiert, eine Antwort steht derzeit noch aus.

Die Autoren von vier weiteren Studien wurden um ergänzende Angaben gebeten. Zur Studie von Wagner 2005 [59,60] wurde eine ausführliche Dokumentation zu Daten von erwachsenen ALL- und AML-Patienten zur Verfügung gestellt (s. Anhang F). Zu den Anfragen an die Autoren drei weiterer Studien [42,61,62] liegen bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Vorberichts noch keine weiteren Daten vor.

### **5.1.4 Manuelle Suche in Kongressberichten**

In den in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kongressbänden wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert und auch keine Hinweise auf laufende Studien gefunden, deren Daten noch nicht im Volltext publiziert worden sind (siehe Anhang E).

### **5.1.5 Suche in Referenzen für die Fragestellungen relevanter Übersichtsarbeiten**

Zwei relevante HTA-Berichte zur Stammzelltransplantation bei Krebserkrankungen [46,63] wurden identifiziert und durchsucht, dabei ergaben sich keine weiteren relevanten Studien.

Darüber hinaus wurden 21 für die Fragestellung relevante systematische und narrative Übersichtsarbeiten der Jahre 2000-2006 identifiziert (s. Anhang D). Auch in diesen ergaben sich keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien.

### **5.1.6 Handsuche**

Acht weitere Publikationen wurden über die Sichtung der Literaturverzeichnisse der in die Bewertung eingegangenen Studien bzw. über das laufende monatliche Screening der Inhaltsverzeichnisse von Fachzeitschriften identifiziert und bei der Studienbewertung berücksichtigt. Einer der zwei o. g. HTA-Berichte wurde ebenfalls im Rahmen der Handsuche identifiziert.

### **5.1.7 Resultierender Studienpool**

Aus den verschiedenen Suchschritten resultierten 23 vollständig abgeschlossene Studien, die initial als relevant eingeordnet wurden, und über die in 34 Publikationen berichtet wird. Dabei handelt es sich um 10 randomisierte und 13 nicht randomisierte Studien. Davon wurden 18 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen (s. Tabellen 5-10).

Die Zuordnung zu den in diesem Bericht bearbeiteten vier Fragestellungen bzw. Krankheitsbildern (ALL/AML) zeigt Tabelle 4. Bei den Fragestellungen „Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation“ und „Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung“ des Transplantats konnten auf Grund der Berichterstattung eine bzw. sieben Studien für beide Erkrankungen berücksichtigt werden.

Darüber hinaus wurden 17 Studien identifiziert (s. Tabellen 11-12), welche zusätzlich in die Nutzenbewertung für therapierefraktäre Patienten eingeschlossen wurden. Es handelte sich in diesem Fall um unkontrollierte Studien oder solche mit nur einem für die Fragestellung relevanten Studienarm.

Tabelle 4: Verteilung der Studientypen auf die Fragestellungen

<b>Intervention</b>	<b>Erkrankung</b>	<b>RCT*</b>	<b>Nicht randomisierte Studien</b>
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	ALL	-	1
	AML	-	-
Autologe Stammzelltransplantation	ALL	6	
Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation	ALL	-	1
	AML	1	4
Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats	ALL	3	4
	AML	3	8

\* Als RCT werden auch Studien mit genetischer Randomisierung bezeichnet.

### 5.1.7.1 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender

Bei der Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender“ wurde nur eine Studie zur ALL identifiziert, die formal den Einschlusskriterien des Berichtsplans entsprach. Allerdings konnte diese Studie nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen werden, da ihre Ergebnisse nicht interpretierbar waren (siehe Abschnitt 5.2.1.1).

Zum Krankheitsbild AML wurde für diese Fragestellung keine Studie identifiziert.

Tabelle 5: Liste der primär identifizierten Studien zur Fragestellung allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei ALL

<b>Studie</b>	<b>Zugeordnete Volltext-Publikation</b>	<b>Ref.</b>	<b>In Nutzenbewertung eingeschlossen</b>
<b>Nicht randomisierte Studien</b>			
Hallböök 2002a	Hallböök H et al. Br J Haematol 2002; 118(3): 748-754 Hallböök H. Acta Universitatis Upsaliensis 2005 ( <a href="http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-5768">http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-5768</a> )	[64,65]	nein

### 5.1.7.2 Autologe Stammzelltransplantation bei ALL

Bei der Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation bei ALL“ wurden sechs randomisierte Studien primär identifiziert. Auf einen Einschluss von weiteren nicht randomisierten Studien wurde gemäß Berichtsplan verzichtet, da randomisierte Studien in ausreichender Anzahl und Qualität vorlagen.

Tabelle 6: Liste der primär identifizierten Studien autologen Stammzelltransplantation bei ALL

Studie	Zugeordnete Volltext-Publikation	Ref.	In Nutzenbewertung eingeschlossen
<b>Randomisierte Studien</b>			
LALA-85a	Fière D et al. Haematol Blood Transfus 1990; 33: 409-412	[66]	ja
LALA-87a	Fière D et al. J Clin Oncol 1993; 11: 1990-2001 Boucheix C et al. Blood 1994; 84(5):1603-1612 Thiebaut A et al. Hematol Oncol Clin North Am 2000; 14(6): 1353-1366	[67-69]	ja
Bernasconi 1992a	Bernasconi C et al. Leukemia 1992; 6 (Suppl 2): 204-208	[70]	ja
LALA-94a	Thomas X et al. J Clin Oncol 2004; 22(20): 4075-4086	[71]	ja
EORTC ALL-3a	Labar B et al. Haematologica 2004; 89: 809-817 Stryckmans P et al. Leukemia 1992; 6 (Suppl 2): 199-203	[72,73]	ja
PETHEMA ALL-93a	Ribera JM et al. Haematologica 2005; 90(10): 1346-1356	[74]	ja
Die Bezeichnung „a“ hinter dem Namen der Studie zeigt an, dass hier nur der Arm betrachtet wird, der die autologe Stammzelltransplantation mit der Chemotherapie vergleicht.			

### 5.1.7.3 Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation

Bei der Fragestellung „Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation“ wurde für das Krankheitsbild ALL eine nicht randomisierte Studie identifiziert. Diese vergleicht eine nicht-myeloablative mit einer myeloablativen Form der Konditionierungstherapie. Hier liegen Subgruppenauswertungen für ALL- und AML-Patienten vor. Für die ALL wurde keine Studie identifiziert, welche die nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit der konventionellen Chemotherapie vergleicht.

Beim Krankheitsbild AML wurde eine randomisierte Studie zum Vergleich mit der konventionellen Chemotherapie identifiziert. Ferner konnten hier vier nicht randomisierte Studien zum Vergleich der nicht-myeloablativen mit einer myeloablativen Form der

Konditionierungstherapie bei allogener Stammzelltransplantation in die Nutzenbewertung einbezogen werden.

Tabelle 7: Liste der primär identifizierten Studien zur nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation bei ALL

Studie	Zugeordnete Volltext-Publikation	Ref.	In Nutzenbewertung eingeschlossen
<b>Nicht randomisierte Studien</b>			
Kojima 2005	Kojima R et al. Bone Marrow Transplant 2005; 36(8): 667-674	[75]	ja

Tabelle 8: Liste der primär identifizierten Studien zur nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation bei AML

Studie	Zugeordnete Volltext-Publikation	Ref.	In Nutzenbewertung eingeschlossen
<b>Randomisierte Studien</b>			
Mohty 2005	Mohty M et al. Leukemia 2005; 19(6): 916-920 Mohty M et al. Blood 2003; 102(2): 470-476 Reiffers J et al. Leukemia 1996; 10(12): 1874-1882	[62,76,77]	ja
<b>Nicht randomisierte Studien</b>			
De Lima 2004	De Lima M et al. Blood 2004; 104(3): 865-872 Clift R et al. Bone Marrow Transplant 1989; 4(4): 445-448	[78,79]	ja
Aoudjhane 2005	Aoudjhane M et al. Leukemia 2005; 19(12): 2304-2312	[80]	ja
Kojima 2005	Kojima R et al. Bone Marrow Transplant 2005; 36(8): 667-674	[75]	ja
Scott 2006	Scott BL et al. Leukemia 2006; 20(1): 128-135	[81]	ja

#### 5.1.7.4 Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats

Bei der Fragestellung „Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“ wurden zunächst drei randomisierte und vier nicht randomisierte Studien identifiziert, in denen neben anderen Entitäten (v. a. CML) auch ALL- und AML-Patienten untersucht wurden. Vier weitere nicht randomisierte Studien waren allein für die AML relevant.

Nur zwei der oben genannten randomisierten Studien und fünf der insgesamt acht nicht randomisierten Studien konnten letztlich in die Nutzenbewertung einbezogen werden (siehe Abschnitt 5.2.4.2).

Tabelle 9: Liste der primär identifizierten Studien zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL

<b>Studie</b>	<b>Zugeordnete Volltext-Publikation</b>	<b>Ref.</b>	<b>In Nutzenbewertung eingeschlossen</b>
<b>Randomisierte Studien</b>			
Mitsuyasu 1986	Mitsuyasu R et al., Ann Intern Med 1986; 105(1): 20-26 Champlin R et al. Semin Oncol 1987; 14(2 Suppl 1):1-6	[82,83]	nein
Nimer 1994	Nimer S et al. Transplantation 1994; 57(1): 82-87	[84]	ja
Wagner 2005	Wagner J et al. Lancet 2005; 366(9487): 733-741 Pavletic S et al. Blood 2005; 106(9): 3308-3313	[59] [60]	ja
<b>Nicht randomisierte Studien</b>			
Atkinson 1988	Atkinson K et al. Aust N Z J Med 1988; 18(4): 587-593 Atkinson K, et al. Aust N Z J Med 1986; 16(4): 462-469 Atkinson K et al. Aust N Z J Med 1987; 17(1): 16-23	[85] [86] [87]	ja
Horowitz 1990	Horowitz M et al. Blood 1990; 75(3): 555-562	[88]	nein
Marmont 1991	Marmont A et al. Blood 1991; 78(8): 2120-2130	[89]	nein
Champlin 2000	Champlin RE et al. Blood 2000; 95(12): 3996-4003	[42]	nein

Tabelle 10: Liste der primär identifizierten Studien zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML

<b>Studie</b>	<b>Zugeordnete Volltext-Publikation</b>	<b>Ref.</b>	<b>In Nutzenbewertung eingeschlossen</b>
<b>Randomisierte Studien</b>			
Mitsuyasu 1986	Mitsuyasu R et al. Ann Intern Med 1986; 105(1): 20-26 Champlin R et al. Semin Oncol 1987; 14(2 Suppl 1):1-6	[82]	nein
Nimer 1994	Nimer S et al. Transplantation 1994; 57(1): 82-87	[84]	ja
Wagner 2005	Wagner J et al. Lancet 2005; 366(9487): 733-741 Pavletic S et al. Blood 2005; 106(9): 3308-3313	[59] [60]	ja

Fortsetzung Tabelle 10

Studie	Zugeordnete Volltext-Publikation	Ref.	In Nutzenbewertung eingeschlossen
<b>Nicht randomisierte Studien</b>			
Atkinson 1988	Atkinson K et al. Aust N Z J Med 1988; 18(4): 587-593	[85]	ja
	Atkinson K, et al. Aust N Z J Med 1986; 16(4): 462-469	[86]	
	Atkinson K et al. Aust N Z J Med 1987; 17(1): 16-23	[87]	
Hale 1998	Hale G et al. Blood 1998; 92(12): 4581-4590	[90]	ja
Horowitz 1990	Horowitz M et al. Blood 1990; 75(3): 555-562	[88]	nein
Marmont 1991	Marmont A et al. Blood 1991; 78(8): 2120-2130	[89]	nein
Schiller 1992s*	Schiller G et al. J Clin Oncol 1992; 10(1): 41-46	[91]	ja
Martinez 1999	Martinez C. Exp. Hematol 1999; 27(3): 561-568	[92]	ja
Champlin 2000	Champlin RE et al. Blood 2000; 95(12): 3996-4003	[42]	nein
Urbano-Ispizua 2001	Urbano-Ispizua A et al. Bone Marrow Transplant 2001; 28(4): 349-354	[93]	ja
* Die Bezeichnung „s“ hinter der Studie zeigt an, dass hier nur die Gruppe betrachtet wird, bei der die Stammzelltransplantation +/- TZD untersucht wurde.			

### 5.1.7.5 Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf

Für die in diesem Vorbericht behandelten Fragestellungen wurden keine vergleichenden Studien mit einer Kontrollgruppe identifiziert, in denen Ergebnisse für therapierefraktäre Patienten getrennt berichtet wurden. Gemäß Berichtsplan wurden aufgrund dessen in einem zweiten Schritt die Publikationen unter den potentiell relevanten Arbeiten im Volltext erneut gesichtet, die aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe oder einer nicht zulässigen Vergleichsintervention zunächst ausgeschlossen worden waren. Als minimale Patientenzahl wurde in Anlehnung an die Definition von Fallserien die Anzahl von zwei für die Zielgröße Gesamtüberleben auswertbaren Patienten als Einschlusskriterium für die weitere Berücksichtigung von Studien festgelegt. Darüber hinaus wurden nur Studien in die Bewertung einbezogen, in denen die Patienten explizit als therapierefraktär bezeichnet wurden oder in denen die Patienten nicht auf die Primärtherapie ansprachen („primäres Induktionsversagen“). Unter diesen Voraussetzungen wurden fünf Studien für ALL- und elf für AML-Patienten identifiziert, die diesen Kriterien entsprachen.

## Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 11: Liste der primär identifizierten Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären ALL-Patienten

<b>Studie</b>	<b>Zugeordnete Volltext-Publikation</b>	<b>Ref.</b>	<b>In Nutzenbewertung eingeschlossen</b>
Bornhäuser 2001	Bornhäuser M et al. Clin Cancer Res 2001; 7(8): 2254-2262	[94]	ja
Arnold 2002	Arnold R et al. Leukemia 2002; 16(12): 2423-2428	[95]	ja
Martino 2003	Martino R et al. Haematologica 2003; 88(5): 555-560	[96]	ja
Hamaki 2005	Hamaki T et al. Bone Marrow Transplant 2005; 35(6): 549-556	[97]	ja
Nakase 2006	Nakase K et al. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 41-44	[98]	ja

Tabelle 12: Liste der primär identifizierten Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären AML-Patienten

<b>Studie</b>	<b>Zugeordnete Volltext-Publikation</b>	<b>Ref.</b>	<b>In Nutzenbewertung eingeschlossen</b>
Giralt 1997	Giralt S et al. Blood 1997; 89(12): 4531-4536	[99]	ja
Bornhäuser 2001	Bornhäuser M et al. Clin Cancer Res 2001; 7(8): 2254-2262	[94]	ja
Gürman 2001	Gürman G et al. Cytotherapy 2001; 3(4): 253-260	[100]	ja
Basara 2002	Basara N et al. Bone Marrow Transplant 2002; 30(10): 651-659	[101]	ja
Schlenk 2002	Schlenk RF et al. Leukemia 2002; 16(4): 581-586	[102]	ja
Wong 2003	Wong R et al. Blood 2003; 102(8): 3052-3059	[103]	ja
Massenkeil 2004	Massenkeil et al. G Hematol J 2004; 5(5): 395-402	[104]	ja
Claxton 2005	Claxton DF et al. Br J Haematol 2005; 130(2): 256-264	[105]	ja
Kobayashi 2005	Kobayashi K et al. Br J Haematol 2005; 129(6): 795-802	[106]	ja
Schmid 2005	Schmid C J Clin Oncol 2005; 23(24): 5675-5687	[107]	ja
Solomon 2005	Solomon SR et al. Blood 2005; 106(3): 1123-1129	[108]	ja
Blum 2006	Blum W et al. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12(1): 61-67	[109]	ja
Schmid 2006	Schmid C Blood 2006; [Epub ahead of print]	[55]	ja

## **5.2 Charakteristika der primär identifizierten Studien**

### **5.2.1 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender**

Bei der Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender“ wurde nur eine (nicht randomisierte) Studie initial identifiziert, welche bei ALL-Patienten die Fremdspendertransplantation mit der konventionellen Chemotherapie verglich (Hallböök 2002). In dieser Studie erhielten grundsätzlich Hochrisikopatienten eine allogene Stammzelltransplantation, während für Patienten mit niedrigem Risiko eine Chemotherapie vorgesehen war. Die Publikation enthielt keine Auswertung zum Vergleich der Fremdspendertransplantation mit der Chemotherapie. Der Vergleich der Subgruppe von 19 Patienten, die eine Fremdspendertransplantation erhalten hatten, mit den Patienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen hatten, wäre aber ohnehin aufgrund der durch das Design vorgegebenen ungleichen Verteilung von prognostisch wesentlichen Merkmalen nicht interpretierbar gewesen. Die Studie wurde deshalb nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Zur Information sind in den folgenden Abschnitten die spezifischen Aspekte dieser Studie dargestellt.

Zum Krankheitsbild AML wurde für die Fragestellung keine Studie identifiziert.

Auf Anfrage wurde von der EBMT eine aktuelle Registerauswertung zur Fremdspendertransplantation bei erwachsenen ALL- bzw. AML-Patienten zur Verfügung gestellt. Da vom Register keine Daten zur konventionellen Chemotherapie erfasst werden, erlaubten diese Daten jedoch keinen direkten Vergleich mit der hier festgelegten Vergleichsintervention und konnten nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Eine kurze Darstellung der Ergebnisse findet sich ebenfalls im folgenden Abschnitt.

#### **5.2.1.1 Spezifische Aspekte der Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei ALL und AML**

##### **Spezifische Aspekte der Studien, die nicht in die Nutzenbewertung eingegangen sind**

###### **Hallböök 2002**

Bei dieser schwedischen multizentrischen Studie zur ALL wurde ein Großteil der im Studienzeitraum neu diagnostizierten Fälle im ganzen Land gescreent und davon 83% eingeschlossen. Die Patienten erhielten abhängig vom Risikoprofil eine allogene bzw. autologe Stammzelltransplantation (SZT) oder eine Chemotherapie (CTx).

Hochrisiko lag vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war: Leukozytenzahl  $>30 \times 10^9/l$ , ZNS-Beteiligung, mehr als ein Induktionszyklus vor dem Erreichen der ersten Remission, Philadelphia-Chromosom, Karyotyp t(4;11) oder undifferenzierte Leukämie. Diese Patienten erhielten eine SZT.

Mit insgesamt 153 Patienten handelt es sich um eine der größeren Studien, nur 19 Patienten erhielten jedoch ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender. Die spätere retrospektive Auswertung dieser Studie erfolgte ausschließlich als Vergleich zwischen Patienten, die in kompletter Remission eine allogene SZT mit verwandtem (23 Patienten) oder nicht verwandtem Spender (19 Patienten) bzw. eine autologe Transplantation (19 Patienten) erhielten. Der Chemotherapiearm wurde nicht in die Auswertung der Studie miteinbezogen. Somit lag hier keine Kontrollgruppe gemäß Berichtsplan vor. Darüber hinaus zeichneten sich die Patienten in der Chemotherapiegruppe durch ein niedrigeres Risikoprofil aus. Die Behandlungsarme waren damit nicht vergleichbar. Die Studie wurde daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### **Aktuelle Daten zur Transplantation mit einem nicht verwandten Spender aus dem EBMT Register**

In einer für dieses Projekt zur Verfügung gestellten Auswertung der EBMT wurden insgesamt 1574 erwachsene (Alter  $>18$  Jahre) ALL-Patienten mit allogenen Stammzellen eines Fremdspenders transplantiert. Stammzellquelle waren Knochenmark (n=922), peripheres Blut (n=642) oder Nabelschnurblut (n=10). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 49,3% (95% KI 43,7-54,7; n=609) für Patienten, die in erster Remission transplantiert wurden, und sank auf 17,2% (95% KI 13,2-21,6; n=543) für Patienten, die in weiter fortgeschrittenem Stadium ( $>CR2$ ) transplantiert wurden. Das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben betrug 42,9% (95% KI 37,7-48,0; n=578) für Patienten, die in erster Remission transplantiert wurden. In ähnlicher Weise wie beim Gesamtüberleben sank die Überlebensrate auf 19,7% (95% KI 14,5-25,5; n=286) für Patienten, die in weiter fortgeschrittenem Stadium transplantiert wurden. Die Daten wurden nicht nach Risikoprofilen getrennt ausgewertet.

Die Anzahl der AML-Patienten, die ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender erhielten, lag mit 2318 Patienten (Knochenmark n=1106, peripheres Blut n=1203 oder Nabelschnurblut n=9) deutlich über der von ALL-Patienten (n=1574). Die Raten für das 5-Jahres-Gesamtüberleben waren denen der ALL-Patienten vergleichbar: 51,7 % (95% KI 46,7-56,6; n=744) für Patienten, die in erster Remission transplantiert wurden, und 21,4% (95% KI 17,5-25,5; n=900) für Patienten mit fortgeschrittener Krankheit ( $> 2$ . Remission [CR2]). Das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben betrug 47,8% (95% KI 43,1-52,4; n=711) für Patienten in erster Remission. Mit 32,1% (95% KI 27,1-37,3; n=446) lag diese Rate für Patienten, die in weit fortgeschrittenem Krankheitsstadium ( $> CR2$ ) transplantiert wurden, deutlich über der von ALL-Patienten. Diese Daten wurden ebenfalls nicht nach Risikoprofilen getrennt ausgewertet.

## **5.2.2 Autologe Stammzelltransplantation bei ALL**

Im Folgenden werden allgemeine Studiencharakteristika für alle eingeschlossenen Studien beschrieben, um einen Überblick über die hier untersuchten Patientenkollektive zu erlauben. Die inhaltlichen Details (allgemeine Charakteristika der Studienpopulationen, Ein- und Ausschlusskriterien, Studien- und Publikationsqualität) und methodische Aspekte der einzelnen Studien werden tabellarisch im Abschnitt 5.2.2.3 dargestellt. Den jeweiligen Tabellen vorangestellt ist eine Beschreibung von wesentlichen und/oder besonderen Aspekten der jeweiligen Studien (siehe 5.2.2.2). Eine Kurzbeschreibung der eingesetzten Therapieprotokolle findet sich in Tabelle 17.

In den folgenden Tabellen wie auch im Ergebnisteil sind die randomisierten Studien den nicht randomisierten Studien voran gestellt. Die Sortierung erfolgte dabei in diesem Abschnitt nach dem Publikationsdatum der Studie, um mögliche Einflüsse der Weiterentwicklung der Therapieansätze sichtbar zu machen.

### **5.2.2.1 Charakteristika der Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL**

#### **Studiendesign und Studienpopulationen zur Fragestellung autologe Stammzelltransplantation bei ALL**

##### Methodischer Überblick über die randomisierten Studien

Zur Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation bei ALL“ wurden sechs randomisierte Studien ermittelt und in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die im jeweils betrachteten Studienarm zusammen 277 Patienten mit Prüfintervention und 267 Patienten mit Kontrollintervention untersuchten<sup>II</sup>. In die kleinste Studie (Bernasconi 1992a) wurden 14 bzw. 15, in der größten (LALA-87a) 95 bzw. 96 Patienten eingeschlossen. Mit Ausnahme der EORTC ALL-3a Studie, in der nur 88% ALL-Patienten und 12% Patienten mit NHL untersucht wurden, bestand in den anderen Studien das Patientenkollektiv ausschließlich aus ALL-Patienten.

In den meisten Studien war der Vergleich zwischen autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und Chemotherapie (CTx) nicht die eigentliche Fragestellung, sondern die *allogene* Stammzelltransplantation wurde mit anderen Therapieoptionen, u.a. der ASZT oder CTx verglichen. In den hier vorliegenden Auswertungen wurden somit verschiedene Kontrollgruppen einander gegenübergestellt.

---

II In der EORTC ALL-3a-Studie sind die Angaben der Gruppengrößen nicht einheitlich. Die hier genannten Summen basieren auf der Zahl der randomisierten Patienten der „no donor group“ (ASZT: 21 Pat. und CTx: 17 Pat.).

Die Studien wurden zwischen 1975 und 2002 durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungszeit der verschiedenen Studien reichte, soweit angegeben, von 30 Monaten (LALA-85a) bis zu 114 Monaten (EORTC ALL-3a). Wo eine maximale Beobachtungsdauer genannt war, lag diese zwischen 56 Monaten (Bernasconi 1992a) und 180 Monaten (EORTC-ALL-3a).

Die verwendeten Chemotherapieprotokolle waren sowohl im Hinblick auf die Induktion und Konditionierung als auch die Erhaltungstherapie der CTx-Gruppe zwischen den einzelnen Studien sehr unterschiedlich. Es bestanden ebenfalls Unterschiede in der Radiotherapie. Die supportive Therapie wurde in keiner Studie berichtet.

#### Charakteristika der Patienten aus den randomisierten Studien

Die Altersverteilung war, soweit berichtet, in allen Studien vergleichbar mit einem Mindestalter von 14-15 Jahren und einem Höchstalter von 48-55 Jahren. Der Median lag zwischen 25 und 33 Jahren. Die Geschlechterverteilung war in den Studien ähnlich, der Anteil von Frauen an den untersuchten Patienten lag bei 36-48%.

Größere Unterschiede zeigten sich in den Risikogruppen: Soweit genannt, unterschied sich der Anteil der Hochrisikopatienten in den Studien von 33% (LALA-87a) bis zu 100% (EORTC ALL-3a, LALA-94a). Um auf diesen Unterschied aufmerksam zu machen, sind die Tabellen im Ergebnisteil nach dem Anteil der Hochrisikopatienten sortiert. Die Definition eines Hochrisikos war, soweit angegeben, in den Studien ähnlich (siehe Abschnitt 5.2.2.2).

In den Studien zeichnet sich die Verbesserung der Zytodiagnostik in den letzten Jahren ab. Während in den älteren Studien neben Alter und Leukozytenzahl nur das Vorhandensein eines Philadelphia-Chromosoms oder der Phänotyp als Kriterien für ein hohes Risiko genannt wurden, differenzierten die neueren Studien mehrere Karyotypveränderungen wie t(9;22), t(4;11), t(1;19) oder 11q23-Veränderungen, die alle mit einer Erhöhung des Risikos einhergehen.

Die meisten Studien betrachteten Patienten in der ersten Remission, bei den zwei neueren LALA-Studien (LALA-87a, LALA-94a) waren jedoch auch Patienten in zweiter oder höherer Remission eingeschlossen.

## **Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung autologe Stammzelltransplantation bei ALL**

### Randomisierte Studien

Die eigentliche Zielsetzung aller untersuchten Studien war mit Ausnahme von PETHEMA ALL-93a ein Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit verschiedenen anderen Therapieoptionen, so dass die hier untersuchte Fragestellung in der Regel nicht den primären Studienzielen der untersuchten Studien entspricht.

Eine durchgeführte Fallzahlplanung bezog sich daher immer auf die Gesamtstudie und nicht auf die hier betrachteten Patienten. Getrennt berichtet wurde sie nur bei PETHEMA ALL-93a und in der LALA-94a Studie. In allen Publikationen wurde zwar angegeben, dass Patienten in die hier bewerteten Studienarme randomisiert wurden, eine Methode der Randomisierung wurde jedoch nur in der LALA-87a, der EORTC ALL-3a und der PETHEMA ALL-93a Studie beschrieben. Durch die in diesen drei Fällen durchgeführte zentrale Randomisierung war auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gegeben. Eine Verblindung von Patienten und behandelnden Ärzten war bei den durchgeführten Therapien nicht zu erwarten. Angaben zur Verblindung von Personen, die an der Erhebung der Zielkriterien beteiligt waren, fehlten jedoch auch in den Studien.

Zur Vergleichbarkeit der Basischarakteristika der Studienarme fehlt in allen Studien ein inferenzstatistischer Vergleich, z. B. die Angabe von Konfidenzintervallen für Gruppenvergleiche. In einigen Studien liegen Angaben zu den Patientencharakteristika nur für die Gesamtpopulation, teilweise unter Einschluss von Patientengruppen, die hier nicht untersucht wurden (LALA-85a, LALA-94a) vor. Bei Bernasconi 1992a fehlten Angaben zu den Patientendaten, und die anderen Studien berichteten die Daten nicht nach Gruppen getrennt. Trotz Randomisierung zeigte sich in einer Studie eine ungleiche Verteilung von Patienten mit unterschiedlichem Risiko (LALA-87a), die in der Auswertung (z. B. im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse) nicht berücksichtigt wurde.

In allen Studien fehlten Angaben zum Umgang mit konkurrierenden Risiken.

### **5.2.2.2 Spezifische Aspekte der Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL**

#### **Spezifische Aspekte der randomisierten Studien**

##### **LALA-85a**

Hierbei handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte, parallele, sequenziell randomisierte Studie einer französischen Arbeitsgruppe. Es erfolgte eine zweiphasige Zuordnung zur Intervention (ASZT):

- 1) „Genetische Randomisierung“ für die Zuteilung zur alloSZT bei Patienten <40 Jahre.
- 2) Alle Patienten unter 40 Jahre, für die kein Familienspender zur Verfügung stand, und alle Patienten in einem Alter zwischen 40 und 50 Jahren wurden zwischen ASZT und CTx randomisiert.

Darüber hinaus wurden Patienten über 50 Jahre direkt der CTx zugeordnet. Alle Patienten wurden in erster Remission transplantiert. Über die Risikoverteilung (Hoch-/ Standardrisiko) fanden sich keine Angaben.

Es wurden Ergebnisdaten zu zwei Zielgrößen berichtet: Anzahl der Todesfälle und der Rezidive. Diese Daten sind jedoch in ihrer Aussagekraft deutlich eingeschränkt, da sowohl die Zeitpunkte der Ereignisse als auch der Beobachtungszeitraum nicht angegeben waren.

Die Patientencharakteristika wurden nur für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten gemeinsam zum Zeitpunkt der Diagnose berichtet, d. h. vor der Aufteilung in die verschiedenen Studienarme. Aufgrund des Zuordnungsverfahrens, bei dem Patienten, die älter als 50 Jahre waren, grundsätzlich der Chemotherapiegruppe zugeordnet wurden, ist von einer unterschiedlichen Altersverteilung in den Gruppen auszugehen. Zur Verblindung der Zielgrößen wurde keine Aussage gemacht.

##### **LALA-87a**

Diese ebenfalls prospektive geplante, kontrollierte zweistufige Studie baute auf der LALA-85a Studie auf.

Es erfolgte eine zweistufige Zuordnung zu den betrachteten Therapiearmen: Primär erfolgte für alle eingeschlossenen Patienten eine Randomisierung zwischen zwei Induktionstherapien. In der Postremissionsphase wurden nur Patienten weiter berücksichtigt, die eine komplette Remission erreichten. Hier erfolgte eine sequenzielle Randomisierung. Der genetischen Randomisierung „Familienspender (ja/nein)“ für Patienten jünger als 40 Jahre folgte eine zentrale Randomisierung durch das koordinierende Zentrum. Wie in der LALA-85a Studie wurden alle Patienten unter 40 Jahre, für die kein Familienspender zur Verfügung stand, und

alle Patienten in einem Alter zwischen 40 und 50 Jahren zwischen ASZT und CTx randomisiert. Hierfür erfolgte eine Stratifizierung nach Zentrum und nach primärer Zuordnung der Induktionstherapie.

In der Interventionsgruppe waren 32 Hoch- und 63 Standardrisikopatienten, die Kontrollgruppe war mit 39 respektive 57 Patienten vergleichbar. Hochrisiko war hier definiert als das Vorhandensein mindestens eines der folgenden Kriterien: Philadelphia-Chromosom, Null- oder undifferenzierte ALL, Alter über 35 Jahren, Leukozytenzahl größer als  $30 \times 10^9/l$ , Zeit bis zum Erreichen der ersten Remission über vier Wochen. Die Zahl der Patienten mit Philadelphia-Chromosom war in der Chemotherapiegruppe höher: 21% vs. 7% in der ASZT Gruppe.

Auch wenn Angaben zu Nebenwirkungen nicht ausreichend berichtet wurden, erlaubte die in einer Zweitpublikation [68] erfolgte Darstellung des Langzeitüberlebens eine gute Beurteilung der Ergebnisse der untersuchten Therapieverfahren.

### **Bernasconi 1992a**

Diese Studie wird in der zugehörigen Publikation nur knapp beschrieben. Wesentliche Details, wie z.B. Angaben zur statistischen Methodik, fehlen. Auch in dieser Studie erfolgte prospektiv eine zweiphasige Zuordnung zur Intervention (ASZT) nach initial "genetischer Randomisierung". Für die Zuteilung zur ASZT bzw. CTx bei Patienten ohne Familienspender wurde die Randomisierungsmethode nicht angegeben.

Von den in der gesamten Studie untersuchten 87 Patienten wurden 62 als mit hohem, 25 mit niedrigem Risiko eingestuft, wobei die Aufteilung auf die Therapiearme der Publikation nicht entnommen werden konnte. Die Definition eines hohen Risikos war erfüllt, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien vorlag: Alter über 35 Jahren, Leukozytenzahl über  $35 \times 10^9/l$ , Philadelphia-Chromosom, unreifer oder hybrider Phänotyp, Erreichen der ersten Remission nach über vier Wochen, "Tumorsyndrom". Der Begriff „Tumorsyndrom“ wurde nicht näher definiert.

Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen wurde eine ursprünglich geplante, nach Risikogruppen getrennte Analyse nicht durchgeführt. Der Bericht enthielt keine Angaben über die verwendeten statistischen Methoden. Nur den Abbildungen war zu entnehmen, dass für die Auswertung der Zielgrößen (u.a. zum krankheitsfreien Überleben) die Kaplan-Meier Methode eingesetzt wurde.

### **LALA-94a**

Ähnlich LALA-87a war diese Studie zweistufig angelegt und teilt sich in zwei (Stufe 1) bzw. drei (Stufe 2) parallele Studienarme auf. Wiederum wurde primär für alle Patienten eine

Randomisierung zwischen zwei Induktionstherapien durchgeführt. In der zweiten Studienphase wurden die Patienten je nach Risikoprofil (Standardrisiko, Hochrisiko, Patienten mit Philadelphia-Chromosom, Patienten mit ZNS-Beteiligung) in vier Patientengruppen mit je zwei oder drei unterschiedlichen Therapiearmen verglichen.

In der hier interessierenden Gruppe 2 (ASZT versus CTx) der zweiten Studienphase wurden nur Patienten berücksichtigt, die eine Remission erreichten. Es erfolgte eine sequenzielle Randomisierung: Der genetischen Randomisierung „Familienspender (ja/nein)“ folgte eine zentrale Randomisierung durch das koordinierende Zentrum für alle Patienten, die jünger als 55 Jahre waren und keinen Familienspender hatten. Hierfür erfolgte eine Stratifizierung nach Zentrum und nach primärer Zuordnung der Induktionstherapie.

Der Studienarm, der hier betrachtet wurde, enthielt nur Hochrisikopatienten. Diese waren definiert als fehlende Faktoren eines Standardrisikos (Standardrisiko: T-ALL, B-ALL ohne Chromosomenabnormalitäten, Immunphänotypen CD10/CD19 oder CD20/CD19, Abwesenheit von myeloischen Markern, Leukozytenzahl unter  $30 \times 10^9/l$ , Erreichen einer Remission nach dem ersten Induktionszyklus) sowie fehlendes Philadelphia-Chromosom und fehlende ZNS-Beteiligung.

### **EORTC ALL-3a**

Diese Studie weist die längste Beobachtungsdauer aller für diese Fragestellung identifizierten Studien auf. In der Studie wurde das Gesamtüberleben nach verschiedenen Postremissionstherapien (alloSZT, ASZT und CTx) untersucht. Die primären Vergleichsgruppen waren Patienten mit vorhandenem Spender und Patienten ohne Spender. Entsprechend waren die Patientencharakteristika nicht getrennt für die Patienten, die mit der ASZT bzw. CTx behandelt wurden, aufgeführt. Die Randomisierung erfolgte sequenziell zunächst genetisch, dann zentral wie bei den anderen Studien zur ASZT bzw. CTx.

In die Studie wurden neben Patienten mit einer ALL (88%) auch Patienten mit einem NHL (12%) eingeschlossen. Die Verteilung von Standard- (24%) und Hochrisikopatienten (76%) auf die Gruppen war nicht bekannt. Die Definition eines Hochrisikopatienten unterschied sich in den verschiedenen Publikationen zu dieser Studie. In der Publikation von Labar 2004 [72] lauteten die Kriterien: Leukozytenzahl  $>30 \times 10^9/l$ , Alter über 35 Jahren, AUL-Typ, Erreichen einer kompletten Remission nach über vier Wochen sowie lokale Kriterien. Bei Stryckmans 1992 [73] waren angeführt: Leukozytenzahl  $>30 \times 10^9/l$ , Alter über 35 Jahren, AUL- oder B-ALL, mehr als 5% Blasten im Knochenmark, Philadelphia-Chromosom.

Insgesamt wurde die Studie, soweit erkennbar, wie geplant durchgeführt. Die Angaben der Patientenzahlen im Text sowie im Flussdiagramm waren jedoch nicht konsistent, so dass der Verbleib einiger Patienten unklar blieb. In Bezug auf das Alter der Patienten wurden die Einschlusskriterien nicht durchgehend eingehalten.

### **PETHEMA ALL-93a**

Diese randomisiert-kontrollierte dreiarmlige Studie schloss nur Hochrisikopatienten ein. Die Randomisierung erfolgte wie bei den anderen Studien primär genetisch, danach zentral zur ASZT und CTx. Die Studie beschrieb die größten Behandlungsgruppen (50 bzw. 48 Patienten) und eine der längsten medianen Beobachtungsdauern (70 Monate) mit Analyse der Überlebenszeiten nach fünf Jahren.

Insgesamt verfügt die Studie über die beste methodische Qualität aller zu dieser Fragestellung betrachteten Studien: genetische und zentrale Randomisierung, ausführliche Fallzahlplanung, hohe Gruppenvergleichbarkeit, eindeutig und konsistent dargestellter Patientenfluss, ausführliche Dokumentation. Zur Verblindung bei der Erhebung der Endpunkte wurden dagegen keine Aussagen gemacht.

Alle hier untersuchten Patienten waren Hochrisikopatienten. Diese erfüllten mindestens eines der folgenden Kriterien: Alter 30-50 Jahre, Leukozytenzahl mindestens  $25 \times 10^9/l$ , Karyotyp t(9;22), t(4;11), t(1;19), 11q23.

Der Zeitraum der Studiendurchführung war von Januar 1993 bis Juli 2002. Da sich in der Interimsanalyse im Januar 2000 deutlich schlechtere Ergebnisse für Patienten mit Philadelphia-Chromosom zeigten<sup>III</sup>, wurden diese ab dem Zeitpunkt nicht mehr in die Studie eingeschlossen. Die Kriterien Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben wurden jeweils einmal mit und einmal ohne Philadelphia-Chromosom-Patienten ausgewertet.

---

III Die Angabe bezog sich auf das gesamte Patientenkollektiv und war nicht für die einzelnen Studienarme aufgeschlüsselt.

### 5.2.2.3 Tabellen: Designaspekte der Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL

Tabelle 13: Charakteristika der bewerteten Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL (randomisierte Studien)

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort der Durchführung*	Relevante Zielkriterien
LALA-85a	RCT mit genetischer und weiterer nicht näher beschriebener Randomisierung, keine Angabe zur Verblindung	Unklar	Induktion mind. 1 Monat, Konsolidierung/ Konditionierung 3 Monate, dann CTx für mind. 2 Monate oder ASZT innerhalb 4 Monaten; mediane Beobachtungsdauer 30 Monate	ASZT: 27 Patienten CTx: 32 Patienten	Frankreich	- Gesamtüberleben - Krankheitsfreies Überleben - Rezidive
LALA-87a	RCT mit genetischer und zentraler Randomisierung, nicht verbindet	Unklar	Induktion ca. 1 Monat, Konsolidierung/ Konditionierung 3 Monate, dann CTx für 16 Monate oder ASZT nach 20-30 Tagen; mediane Beobachtungsdauer 38 Monate, maximal 69 Monate	ASZT: 95 Patienten CTx: 96 Patienten	Frankreich Belgien	- Primär: Krankheitsfreies Überleben - Sekundär: Gesamtüberleben

Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 13

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Hypothese</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Zahl der Patienten</b>	<b>Ort der Durchführung*</b>	<b>Relevante Zielkriterien</b>
Bernasconi 1992a	RCT mit genetischer und weiterer nicht näher beschriebener Randomisierung, keine Angabe zur Verblindung	Unklar	Induktion ca. 1 Monat, Konsolidierung/ Konditionierung 2 Monate, dann CTx für mind. 1 Monat oder ASZT; maximale Beobachtungsdauer 48 Monate	ASZT: 14 Patienten CTx: 15 Patienten	Italien	- Gesamtüberleben - Krankheitsfreies Überleben
LALA-94a	RCT mit genetischer und zentraler Randomisierung, keine Angabe zur Verblindung	Unklar	Induktion 1 Monat, Konsolidierung/ Konditionierung 1 Monat, dann CTx für 24 Monate oder ASZT; mediane Beobachtungsdauer 62 Monate	ASZT: 70 Patienten CTx: 59 Patienten	Frankreich Belgien Schweiz Australien	- Primär: Krankheitsfreies Überleben - Sekundär: Gesamtüberleben Rezidive Transplantations-assoziierte Komplikationen

Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 13

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Hypothese</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Zahl der Patienten</b>	<b>Ort der Durchführung*</b>	<b>Relevante Zielkriterien</b>
EORTC ALL-3a	RCT mit genetischer und zentraler Randomisierung, keine Angabe zur Verblindung	Unklar	Induktion mind. 1 Monat, Konsolidierung/ Konditionierung 2,5 Monate, dann CTx für mind. 15 Monate oder ASZT; mediane Beobachtungsdauer 114 Monate, maximal 180 Monate	ASZT: 21/24 Patienten CTx: 17/21 Patienten (Angaben sind nicht konsistent)	Kroatien Belgien Frankreich Niederlande	- Gesamtüberleben - Krankheitsfreies Überleben
PETHEMA ALL-93a	RCT mit genetischer und zentraler Randomisierung, keine Angabe zur Verblindung	Unklar	Induktion mind. 1 Monat, Konsolidierung/ Konditionierung 2 Monate, dann CTx für 24 Monate oder ASZT; mediane Beobachtungsdauer 70, maximal 113 Monate	ASZT: 50 Patienten CTx: 48 Patienten	Spanien	- Primär: Krankheitsfreies Überleben - Sekundär: Gesamtüberleben Rate und Geschwindigkeit des Erreichens einer CR
* Die Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtstudie.						

## Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation“ bei ALL (randomisierte Studien)

<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Alter in Jahren Median (Range)</b>	<b>Geschlecht w /m (%)</b>	<b>Schweregrad/Risiko (%)</b>	<b>Diagnosen und Remissionsstatus</b>
LALA-85a Intervention ASZT Kontrolle CTx	27 32	33 (15-55)*	32/68*	n. g. n. g.	ALL in CR1 ALL in CR1
LALA-87a Intervention ASZT Kontrolle CTx	95 96	25 (15-50) 28 (15-48)	36/64 43/57	Hoch-/Standardrisiko: 34/66** Hoch-/Standardrisiko: 40/60**	ALL in CR 1-3 ALL in CR 1-3
Bernasconi 1992a Intervention ASZT Kontrolle CTx	14 15	n. g. n. g.	n. g. n. g.	Niedriges Risiko: 29, Hochrisiko: 71 für Gesamtpopulation*	ALL in CR1 ALL in CR1
LALA-94a Intervention ASZT Kontrolle CTx	70 59	33 (15-55)*	35/65*	Alle Patienten waren Hochrisikopatienten	ALL in CR1 oder CR2
EORTC ALL-3a Intervention ASZT Kontrolle CTx	21/24 <sup>#</sup> 17/21 <sup>#</sup>	26 (14-50) für „no donor“ Gruppe*	29/71 für „no donor“ Gruppe*	Standardrisiko: 24, Hochrisiko: 76 für „no donor“ Gruppe*	ALL in CR1: 88% (NHL in CR1: 12% für Gesamtpopulation)*

## Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 14

<b>Studie ...Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Alter in Jahren Median (Range)</b>	<b>Geschlecht w /m (%)</b>	<b>Schweregrad/Risiko (%)</b>	<b>Diagnosen und Remissionsstatus</b>
PETHEMA ALL-93a					
Intervention ASZT	50	25 (15-50)	48/52	Alle Patienten sind Hochrisikopatienten	ALL in CR1
Kontrolle CTx	48	27 (15-50)	36/64		ALL in CR1
<p>* Die Angaben beziehen sich - bis auf EORTC ALL-3a - jeweils auf die Gesamtstudie, in der auch Patienten anderer, nicht untersuchter Studienarme enthalten sind.  ** aus Thiebaut 2000 [68]  # unterschiedliche Angaben in der Publikation (Labar 2004) [72]</p>					

Tabelle 15: Autologe Stammzelltransplantation bei ALL - Ein- und Ausschlusskriterien (randomisierte Studien)

<b>Studie</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
LALA-85a	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter 15-60 Jahre</li> <li>- Nicht vorbehandelte ALL FAB L1 oder L2</li> <li>- Erreichen einer CR</li> </ul>	n. g.
LALA-87a	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter 15-60 Jahre</li> <li>- Keine andere/vorangegangene maligne Erkrankung</li> <li>- Erreichen einer CR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ALL FAB L3</li> <li>- Andere schwere Erkrankungen</li> </ul>

## Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 15

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Bernasconi 1992a	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter 12-60 Jahre</li> <li>- Neu diagnostizierte, nicht vorbehandelte ALL</li> <li>- Vorhandene Diagnostik: FAB-Klassifikation, Zytochemie, Immunmarker, Zytogenetik, HIV-Serologie</li> <li>- Ungestörte Leber- und Nierenfunktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Herzkrankheiten</li> <li>- Diabetes</li> <li>- Nicht kontrollierte systemische Infektionen</li> </ul>
LALA-94a	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter 15-55 Jahre</li> <li>- Keine vorangegangene maligne oder psychiatrische Krankheit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reife B-Zell-ALL</li> <li>- ZNS-Beteiligung</li> <li>- Philadelphia-Chromosom</li> </ul>
EORTC ALL-3a	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter &lt;51 Jahre</li> <li>- De novo-ALL oder lymphoblastisches NHL</li> <li>- Erreichen einer CR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwere Herz-, Lungen-, Leber- oder Nierenerkrankung</li> <li>- Philadelphia-Chromosom</li> <li>- Neurologische Erkrankungen</li> </ul>
PETHEMA ALL-93a	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hochrisiko-ALL, d. h. mind. eines der folgenden Kriterien:</li> <li>- Alter 30-50 Jahre</li> <li>- Leukozytenzahl &gt; 24x10<sup>9</sup>/l</li> <li>- t(9;22)-Typ, t(1;19)-Typ, t(4;11)-Typ o. a. 11q23-Veränderungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ECOG performance status &gt;2</li> <li>- Vorhergehende oder gleichzeitige andere maligne Erkrankungen</li> <li>- Vorausgegangene Behandlung einer ALL</li> <li>- Lymphoblastisches T-Zell-Lymphom</li> <li>- Schwere, Herz- oder Nierenkrankheit</li> <li>- Schwere psychiatrische Leiden</li> </ul>

Tabelle 16: Autologe Stammzelltransplantation bei ALL - Studien- und Publikationsqualität (randomisierte Studien)

Studie	Randomisierung adäquat / Concealment adäquat / Verblindung	Vergleichbarkeit der Gruppen	Fallzahlplanung	Studienabbrucher dokumentiert/ Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Datenkonsistenz	Studien- / Publikationsqualität
LALA-85a	Unklar / unklar / unklar	Unklar	n. g.	n. g.	Nicht gegeben	Teilweise nicht gegeben	Grobe Mängel
LALA-87a	Unklar / gegeben / keine	Teilweise gegeben*	n. g.	Gegeben	Gegeben	Gegeben	Leichte Mängel
Bernasconi 1992a	Unklar / unklar / unklar	Unklar	n. g.	n. g.	Gegeben	Gegeben	Grobe Mängel
LALA-94a	Unklar / unklar / unklar	Unklar	Gegeben, nicht näher erläutert	Gegeben	Gegeben	Gegeben	Leichte Mängel
EORTC ALL-3a	Unklar / gegeben / unklar	Unklar	n. g.	n. g.	Nicht gegeben	Teilweise nicht gegeben	Leichte Mängel**
PETHEMA ALL-93a	Unklar / gegeben / unklar	Gegeben	Gegeben	Gegeben	Gegeben	Gegeben	Leichte Mängel <sup>#</sup>

\* Laut Tabelle in CTx-Gruppe mehr Pat. mit Philadelphia-Chromosom  
 \*\* Aufgrund der inkonsistenten Patientenzahlen war eine ITT-Analyse nicht nachvollziehbar, ansonsten lagen aber weitere gravierende Fehler in der Berichterstattung nicht vor.  
<sup>#</sup> Bewertung mit leichten Mängeln, da keine Angaben zur Verblindung vorlagen. Ansonsten hatte die Studie keine erkennbaren Mängel.

Tabelle 17: Autologe Stammzelltransplantation/Chemotherapie - wesentliche Therapiekomponenten

Studie	Induktion in beiden Gruppen	Konsolidierung in		Konditionierung der Interventionsgruppe	Behandlung der Kontrollgruppe
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe		
LALA-85a	Cyclophosphamid Vincristin Zorubicin Prednison	Doxorubicin Ara-C Asparaginase	Doxorubicin Ara-C Asparaginase	n. g.	Prednison Vincristin 6-Mercaptopurin MTX Dactinomycin Doxorubicin Cyclophosphamid Carmustin
LALA-87a	Vincristin Cyclophosphamid Prednison Daunorubicin	Cytarabin Asparaginase Daunorubicin oder Zorubicin	Cytarabin Asparaginase Daunorubicin oder Zorubicin	Cyclophosphamid fraktionierte TBI	Prednison Vincristin 6-Mercaptopurin MTX Dactinomycin Carmustin Daunorubicin oder Zorubicin

Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 17

Studie	Induktion in beiden Gruppen	Konsolidierung in		Konditionierung der Interventionsgruppe	Behandlung der Kontrollgruppe
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe		
Bernasconi 1992a	Vincristin Adriamycin Cyclophosphamid Dexamethason MTX	Cyclophosphamid Amsacrine Ara-C Mitoxantron Vincristin Adriamycin Etoposid	Cyclophosphamid Amsacrine Ara-C Mitoxantron Vincristin Adriamycin Etoposid	n. g.	Cyclophosphamid Amsacrine Ara-C Mitoxantron Vincristin Adriamycin Etoposid
LALA-94a	Idarubicin oder Daunorubicin Vincristin Cyclophosphamid Prednison Ara-C MTX	Cytarabin Mitoxantron	Cytarabin Mitoxantron	Cyclophosphamid fraktionierte TBI L-Asparaginase MTX G-CSF Mercaptopurin	MTX Ara-C L-Asparaginase Vincristin Doxorubicin Dexamethason Cyclophosphamid Mercaptopurin

Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 17

Studie	Induktion in beiden Gruppen	Konsolidierung in		Konditionierung der Interventionsgruppe	Behandlung der Kontrollgruppe
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe		
EORTC ALL-3a	Daunomycin Cyclophosphamid Vincristin Prednison MTX ggf. Salvage: Ara-C, m-Amsacrin	L (nicht def.) Cyclophosphamid MTX Ara-C	L (nicht def.) Cyclophosphamid MTX Ara-C	Cyclophosphamid fraktionierte TBI	Prednison Vincristin Doxorubicin BCNU 6-Mercaptopurin MTX Actinomycin
PETHEMA ALL-93	Vincristin Daunorubicin Prednison L-Asparaginase Cyclophosphamid	Vincristin Dexamethason MTX Cytarabin L-Asparaginase 6-Mercaptopurin Mitoxantron Teniposid	Vincristin Dexamethason MTX Cytarabin L-Asparaginase 6-Mercaptopurin Mitoxantron Teniposid	Cyclophosphamid fraktionierte TBI Cytarabin MTX Hydrocortison, in manchen Zentren auch Busulfan	Vincristin Dexamethason MTX Cytarabin L-Asparaginase 6-Mercaptopurin Mitoxantron Teniposid

### **5.2.3 Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation**

Im Folgenden werden allgemeine Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien vorgestellt. Weitere inhaltliche Details (allgemeine Studiencharakteristika, Ein- und Ausschlusskriterien, Beschreibung der Prüf- und Kontrollinterventionen, Basisdaten) und methodische Aspekte der beiden Studienarten werden tabellarisch in den folgenden Abschnitten dargestellt. Den jeweiligen Tabellen vorangestellt ist eine Beschreibung von wesentlichen und/oder besonderen Aspekten der jeweiligen Studien. Eine Kurzbeschreibung der eingesetzten Therapieprotokolle findet sich in Tabelle 26.

#### **5.2.3.1 Charakteristika der Studien zur nicht-myeloablative allogenen Stammzelltransplantation**

##### **Studiendesign und Studienpopulation zur Fragestellung nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation (NMA)**

Da bei dieser Fragestellung nur eine randomisierte Studie (Mohty 2005) in die Bewertung eingeschlossen wurde, wird in diesem Textabschnitt im Hinblick auf die Übersichtlichkeit auf eine formalisierte Trennung der Betrachtung zwischen randomisierten und nicht randomisierten Studien verzichtet.

##### Methodischer Überblick

Während bei der randomisierten Studie von Mohty 2005 ein Vergleich der NMA (35 Patienten mit AML) mit der konventionellen Chemotherapie (60 Patienten mit AML) vorgenommen wurde, verglichen die drei nicht randomisierten Studien die Wirksamkeit der nicht-myeloablative mit einer myeloablative Form der Stammzelltransplantation. Hier liegen Daten einer Auswertung des EBMT Registers, Aoudijane 2005, mit Einschluss von 315 AML-Patienten in der Interventionsgruppe bzw. 407 AML-Patienten in der Kontrolle sowie zwei retrospektive Auswertungen von Patientendaten je eines Krebszentrums (de Lima 2004, Scott 2006) vor. Bei de Lima 2004 erhielten 32 Patienten die Prüfintervention mit nicht-myeloablative Konditionierungstherapie und 62 in der Kontrollgruppe eine zwar in der Dosis reduzierte, aber dennoch myeloablative Konditionierungstherapie. Neben 26 bzw. 42 AML-Patienten wurden in diese Studie auch Patienten mit MDS (6 bzw. 20) eingeschlossen.

In die Studie von Scott 2006 wurden 112 bzw. 36 Patienten zur Therapie der MDS/tAML<sup>IV</sup> eingeschlossen. Aufgrund einer vorliegenden Subgruppenanalyse für die tAML-Patienten

---

IV tAML: Refraktäre Anämie mit Blasten in Transformation (RAEB-T) bei AML.

konnten die Ergebnisse für den vorliegenden Bericht verwendet werden. 20 Patienten mit tAML erhielten die Prüfindervention mit einer nicht-myeloablative Konditionierung, 34 Patienten der Kontrollintervention (myeloablative Konditionierung).

Darüber hinaus konnten für beide Erkrankungen (ALL/AML) die Ergebnisse einer weiteren retrospektiven Studie mit konsekutivem Einschluss der Patienten ausgewertet werden (Kojima 2005). Neben 33 AML-Patienten in der Interventionsgruppe bzw. 56 AML-Patienten in der Kontrolle, wurden in diese Studie auch acht (Prüfindervention) bzw. 27 (Kontrolle) Patienten mit ALL eingeschlossen.

Unabhängig von der Art der Kontrolle (CTx bzw. myeloablative Form der Stammzelltransplantation) war die Patientenzahl in der Kontrollgruppe in allen Studien größer.

Alle Publikationen sind vergleichsweise aktuell aus den Jahren 2004 und 2006. Bei de Lima 2004 erhielten in der Kontrollgruppe 47% der Patienten eine Transplantation von nicht verwandten Spendern (in der Intervention 0%). Bei Scott 2006 erfolgte in der Prüfgruppe bei 31%, in der Kontrollgruppe bei 41% der Patienten eine Transplantation von nicht verwandten Spendern, wobei hier unklar ist, welche Verteilung in der hier bewerteten Subgruppe der tAML-Patienten vorliegt. In allen übrigen Studien wurden nur Patienten eingeschlossen, die ihr Transplantat von verwandten Spendern erhielten.

Die berichtete Nachbeobachtungszeit betrug im Median 13 Monate bis maximal 48 Monate, wobei auch innerhalb der Studien erhebliche Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe beobachtet wurden. Bei Mohty 2005 wurde darüber hinaus ein zeitlicher Verzug zwischen Einschluss in die Studie und der Durchführung der allogenen SZT von 119 bis 413 Tagen berichtet.

#### Charakteristika der Patienten

In die Auswertungen von Aoudjhane 2005 und Kojima 2005 wurden ausschließlich ältere Patienten (50-60 Jahre) eingeschlossen, während in den beiden anderen Studien das Patientenalter zwischen 26 und 75 Jahren lag. In den Studien zum Vergleich nicht-myeloablative versus myeloablative Form der Stammzelltransplantation waren die Patienten in der Kontrollgruppe durchschnittlich mehrere Jahre jünger als in der Interventionsgruppe.

Bei Scott 2006 betrug der Unterschied im Median 9 Jahre, wobei hier die Indikationsstellung zur NMA im Wesentlichen nach Alter und Komorbiditäten erfolgte. Sowohl bei Kojima 2005 als auch bei Scott 2006 bezogen sich die Zahlen für Alter und Geschlecht auf alle in dieser Studie untersuchten Patienten und waren für die hier betrachtete AML- bzw. ALL-Untergruppe nicht getrennt dargestellt.

Sowohl die Geschlechterverteilung als auch der Risikograd und Remissionsstatus unterschieden sich zwischen den einzelnen Studien erheblich oder waren nicht genannt. Bei Mohty 2005 wurden nur Hochrisikopatienten eingeschlossen. Bei Aoudjhane 2005 lagen Ergebnisse einer Subgruppenanalyse nach Remissionsstatus bei Transplantation (CR1, CR2 und fortgeschrittene Krankheitsstadien) vor. Bei de Lima 2004 war der Remissionsstatus nur für alle Patienten (AML und MDS) zusammen angegeben, so dass nicht ersichtlich ist, wie viele der AML-Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation in Remission bzw. im Rezidiv waren. Bei Scott 2006 lagen hierzu keinerlei Angaben vor, wobei nur ein Teil der Patienten vor der Konditionierung eine auf Remission zielende Induktionstherapie erhielt.

In der Studie von Mohty 2005 war bei einem Teil der Patienten vor der Intervention eine autologe Stammzelltransplantation zulässig. Ebenso wurden auch Patienten einer nicht näher definierten AML sekundärer Genese eingeschlossen. Ergebnisse für diese Gruppen wurden jedoch nicht getrennt berichtet, mögliche Inbalancen zwischen den Gruppen wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Alle Therapieschemata entsprachen den unter Punkt 2.3.3.1 genannten Kriterien der nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation.

### **Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation**

#### *Randomisierte Studien*

In der Studie von Mohty 2005 basierte die Zuordnung der Patienten auf dem Vorhandensein eines HLA-identischen Geschwisterspenders (genetische Randomisierung). - In der zugehörigen Publikation wurde auf eine retrospektiven Auswertung hingewiesen, es fanden sich jedoch keine weiteren Hinweise, dass die Studie nicht prospektiv geplant war. - Da Empfänger ohne Geschwister von der Studie ausgeschlossen wurden, ist davon auszugehen, dass das Ergebnis der Spendersuche nicht vorhersehbar war. Somit war hier das Kriterium der verdeckten Gruppenzuteilung erfüllt. Die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen war jedoch trotz geringer Unterschiede in den Zahlen nur eingeschränkt gegeben (s. u.). Auch erhielt nur ein Teil der Patienten mit geeignetem Geschwisterspender (25 von 35) die Transplantation.

#### *Nicht randomisierte Studien*

Es lagen vier retrospektive Datenerhebungen vor. Neben einer Registerauswertung des EBMT von älteren Patienten aus sechs Berichtsjahren (1997–2003), bei der eine krankheitsspezifische Auswertung für eine große Zahl (n=722) von Patienten erfolgte (Aoudjhane 2005), lagen Ergebnisse von 55 Krankenhausregistern aus Japan vor (Kojima 2005). Erfasst wurden alle Patienten, die in den Jahren 1998-2002 eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten. Bei de Lima 2004 handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Patientendaten eines einzelnen Zentrums. Mit Ausnahme der Registerauswertung des EBMT kann dabei nicht von einer standardisierten Erhebungstechnik

ausgegangen werden. In allen Fällen war im Hinblick auf wesentliche klinische Parameter (u.a. Alter der Empfänger, Risikoprofil) die Vergleichbarkeit der Gruppen nur eingeschränkt gegeben. In drei Studien (Aoudjhane 2005, de Lima 2004, Scott 2006) wurden auf Basis einer multivariaten Analyse auch adjustierte Daten berichtet.

Nur bei zwei Studien (Aoudjhane 2005 und Scott 2006) wurden Angaben zum Umgang mit konkurrierenden Risiken (Tod) bei den Endpunkten Rezidiv, GvHD und transplantationsassoziierte Mortalität gemacht.

### **5.2.3.2 Spezifische Aspekte der Studien zur nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation**

#### **Spezifische Aspekte der randomisierten Studien**

##### **Mohty 2005**

In dieser Studie werden Daten eines Zentrums bei Patienten mit AML mit erhöhtem Risikoprofil berichtet. Die eingeschlossenen Patienten erhielten verschiedene Vorbehandlungen, darunter teilweise auch eine autologe Stammzelltransplantation. Im Rahmen der während des Erhebungszeitraums angewandten Therapieprotokolle erfolgte auf Basis einer genetischen Randomisierung die Zuteilung der Patienten zwischen allogener Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender nach nicht-myeloablativer Konditionierung und konventioneller Chemotherapie. Es waren nur Patienten zugelassen, die Geschwister, also potenziell einen Spender hatten.

Die Studie behandelte ausschließlich Hochrisikopatienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: Hochrisikozytogenetik, Leukozytenzahl größer als  $30 \times 10^9/l$ , mehr als ein Induktionszyklus bis zum Erreichen der ersten Remission oder sekundäre Leukämien, Alter über 50 Jahren, eingeschränkter Allgemeinzustand oder Komorbidität mit erhöhtem Toxizitätsrisiko. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine Konditionierungstherapie mit Fludarabin  $30 \text{ mg/m}^2$  Tag 1-6; Busulfan  $4 \text{ mg/m}^2$  an 2 Tagen und Ara-C  $3 \text{ g/m}^2$  an 4 Tagen sowie ATG in absteigender Dosierung  $10 \text{ mg/kg}$  bis  $2,5 \text{ mg/kg}$ . Diese entsprach damit den unter Punkt 2.3.3.1 genannten Kriterien.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass eine unbekannte Zahl von Patienten während der Zeit der Spendersuche (40 Tage Beobachtungsphase nach Diagnose) verstarb. Die mediane Zeit zwischen Diagnose und Beginn der Transplantation lag bei 209 Tagen (119-413 Tage). Bei dem in der Publikation dargestellten Vergleich der Ergebnisse von transplantierten versus nicht transplantierten Patienten muss man daher davon ausgehen, dass insbesondere die Patienten, die zu einem späten Zeitpunkt transplantiert wurden, einen Überlebensvorteil gegenüber der CTx-Gruppe hatten und die Patientencharakteristika in den betrachteten Behandlungsgruppen somit nicht vergleichbar waren. Allerdings liegt auch eine gut interpretierbare (ITT-) Auswertung mit einem Vergleich von Patienten mit potentiell

Spender (geplante Transplantation) und solchen ohne potentiellen Spender (keine Transplantation geplant) vor.

In beiden Gruppen erhielten einige der Patienten zur Vorbereitung auf die allogene auch eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nach myeloablativer Therapie. Über den Zeitpunkt dieser Vorbehandlung oder eine feste Zuordnung zu einem Therapieprotokoll erfolgte keine Aussage, in der Auswertung wurde nicht zwischen Patienten mit und ohne ASZT bzw. de novo oder sekundäre AML unterschieden.

## **Spezifische Aspekte der nicht randomisierten Studien**

### **de Lima 2004**

Hier wurde eine retrospektive Auswertung von Patientendaten eines einzelnen Zentrums vorgenommen, wobei unsicher ist, ob tatsächlich alle Patienten im Berichtszeitraum eingeschlossen wurden. In der Gruppe der NMA erhielten die Patienten entweder eine Konditionierungstherapie mit 25-30 mg Fludarabin für 4-5 Tage in Kombination mit Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> (FAI 140) oder Melphalan 180 mg/m<sup>2</sup> (FAI 180). Die Kontrollintervention (FM), als „truly nonablative regimen“ bezeichnet, bestand aus einer Kombination aus Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> und Cytarabin 1 g/m<sup>2</sup> über 4 Tage. Zusätzlich erhielten diese Patienten Idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup> für 3 Tage.

Die Daten wurden retrospektiv erhoben und die Gruppen waren nicht in jeder Hinsicht vergleichbar. Insbesondere befanden sich in der Kontrollgruppe mehr Patienten mit einem MDS (32%) als in der Interventionsgruppe (19%). Es wurde zwar eine multivariate Analyse durchgeführt, in der jedoch die unterschiedlichen Grunderkrankungen nicht berücksichtigt wurden. Aufgrund fehlender Studien zum Vergleich der nicht-myeloablativen mit einer definierten dosisreduzierten myeloablativen Therapie, welche die Kriterien besser erfüllen, wurde diese Studie trotz des hohen Anteils von MDS-Patienten in die Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Kontrollgruppe wies mehr Patienten, die sich nicht in Remission befanden, auf als die Interventionsgruppe (84 vs. 56%). Allerdings wurden die Ergebnisse teilweise in Abhängigkeit vom Remissionsstatus des Patienten als Subgruppen berichtet. Eine über den Remissionsstatus hinausgehende Zuordnung der Patienten in Risikogruppen war nicht genannt. Neben 14 (Intervention) bzw. 10 in kompletter Remission befanden sich 18 bzw. 52 Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation nicht in Remission.

### **Aoudjhane 2005**

Hierbei handelt es sich um eine Registerevaluation des EBMT von älteren Patienten aus sechs Berichtsjahren (1997–2003). Die Auswertung erfolgte krankheitsspezifisch für die AML für eine große Zahl (n=722) von Patienten. Ein Patient wurde als nicht-myeloablativ

behandelt betrachtet, wenn folgende Maximaldosen nicht überschritten wurden: Busulfan  $<8 \text{ mg/m}^2$  und RTx bis 3 Gy in Kombination mit Fludarabin. Dies entspricht den unter Punkt 2.3.3.1 genannten Kriterien. Patienten in der Kontrollgruppe „myeloablative Therapie“ erhielten Busulfan  $>8 \text{ mg/m}^2$  und RTx  $>10 \text{ Gy}$ , so dass hier von einem sicher myeloablativen Vorgehen auszugehen ist.

Die Prognoseeinteilung (gut, mittel, schlecht) der Patienten orientierte sich an den Ergebnissen der zytogenetischen Diagnostik. Die Verteilung auf die drei Prognosegruppen lag bei 9 bzw. 75 bzw. 16% in der Gruppe der nicht-myeloablativen Behandlung und 13, 75 und 12% in der Kontrollgruppe und war somit zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Ferner wurden hier Ergebnisse in Abhängigkeit vom Remissionsstatus des Patienten als Subgruppen berichtet. Neben 171 (Intervention) bzw. 245 (Kontrolle) Patienten in CR1 befinden sich in beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Transplantation 52 Patienten in CR2. Einen nicht näher definierten „Advanced Status“ wiesen 92 bzw. 110 Patienten auf. Das Alter war zu Ungunsten der Prüfintervention verschoben.

### **Kojima 2005**

In dieser Studie wurden alle Patienten verschiedener hämatologischer Grunderkrankungen der Jahre 1998-2002 mit allogener Stammzelltransplantation konsekutiv eingeschlossen. Die Kriterien für die Zuordnung der Patienten zur Gruppe der „dosisreduzierten Therapie“ basierten auf Bacigalupo 2002, 2004 [110,111] mit den Maximaldosen Busulfan  $<8 \text{ mg/m}^2$ , Melphalan  $140 \text{ mg/m}^2$  und RTx 2 Gy. Sie entsprechen damit den unter 2.3.3.1 genannten Kriterien.

Es gab in beiden hier betrachteten Therapiegruppen Hoch- und Standardrisikopatienten, eine Definition der Risikoklassifikation fand sich allerdings nicht. Bei der ALL wurde in der Interventionsgruppe für fünf Patienten ein niedriges und für drei ein hohes Risiko angegeben (Kontrolle 14 bzw. 13 Patienten). Bei der AML wurden sieben Patienten mit niedrigem und 26 mit hohem Risiko nicht-myeloablativ transplantiert, während 19 Patienten mit niedrigem und 37 mit hohem Risiko eine myeloablative Konditionierungstherapie erhielten.

Die Studie bezieht sich auf die lokale Situation in Japan, was eine Übertragbarkeit auf europäische Patienten möglicherweise einschränkt [31], und vergleicht retrospektiv erhobene Daten.

Die Auswertung der Daten basierte auf Ergebnissen von Subgruppen. Der Anteil der AML-Patienten lag bei 47% in der Interventionsgruppe und 41% in der Kontrollgruppe. Der Anteil der ALL-Patienten betrug 11% bzw. 20% in Intervention und Kontrolle. Eine nicht auf die Grunderkrankungen bezogene Darstellung der Basischarakteristika schränkt die Beurteilbarkeit der berichteten Ergebnisse (Gesamtüberleben, Rezidiv, transplantations-assoziierte Mortalität) weiter ein.

Darüber hinaus war die Vergleichbarkeit der Gruppen nicht gegeben, da der dosisreduzierten Therapie im Sinne der geplanten Indikation vor allem ältere Patienten mit schlechteren prognostischen Faktoren zugeteilt wurden. Trotz dieser gravierenden Mängel wurde die Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie als einzige identifizierte Studie mit einer Kontrollgruppe zu dieser Fragestellung ALL-Patienten einbezogen hat.

### **Scott 2006**

In dieser Studie wurde eine retrospektive Auswertung von Patientendaten eines Zentrums vorgenommen, deren Zuordnung zu den Gruppen nach Alter und Komorbidität erfolgte. Neben der in die Auswertung einbezogenen Subgruppe der Patienten mit RAEB-T, die nach WHO Kriterien als AML nach MDS, sog. tAML zu betrachten sind [112], wurden auch Patienten mit MDS (RAEB und RA/RARS) untersucht.

Patienten in der NMA-Gruppe erhielten eine Konditionierungstherapie aus fraktionierter Ganzkörperbestrahlung (Dosis 2 Gy), teilweise in Kombination mit 30 mg Fludarabin für 3 Tage. Patienten in der Kontrollgruppe erhielten eine Konditionierungstherapie mit Busulfan in maximal 16 Dosen mit 1 mg/kg (Plasmaspiegel gesteuert: Ziel 800–900 ng/ml) und Cyclophosphamid 2 x 60 mg. Diese entsprach damit den unter Punkt 2.3.3.1 genannten Kriterien.

Durch Zuteilung nach Komorbidität ergab sich eine ungleiche Verteilung von Patienten mit guter und schlechter Prognose in den Behandlungsgruppen. Durch Adjustierung der Daten wurde versucht, diese Ungleichheit auszugleichen. Trotzdem können die Ergebnisse nur mit erheblichen Einschränkungen berücksichtigt werden. Wie auch bei anderen Studien wurden prognoserelevante Patientencharakteristika nur für das Gesamtkollektiv beschrieben, so dass sich über die Verteilung in der untersuchten Subgruppe keine Aussagen treffen lassen. Ferner wurde die Zielgröße “Progression der Erkrankung“ in beiden Gruppen unterschiedlich operationalisiert.

### 5.2.3.3 Tabellen: Designaspekte der Studien zur nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation

Tabelle 18: Charakteristika der bewerteten Studien zur nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation (randomisierte Studien)

Studie (Diagnose[n])	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien
Mohty 2005 (AML)	RCT mit genetischer Randomisierung, keine Angabe zur Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer nicht genannt; mediane Beobachtungsdauer 31 Monate, maximal 48 Monate.	NMA: 35 Patienten CTx: 60 Patienten	Frankreich	- Gesamtüberleben - Krankheitsfreies Überleben - Rezidive - Transplantationsassoziierte Mortalität

Tabelle 19: Charakteristika der bewerteten Studien zur nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation (nicht randomisierte Studien)

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien
De Lima 2004 (AML/MDS)	Retrospektive Kohortenstudie, keine Angabe zur Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer nicht genannt; mediane Beobachtungsdauer 40 Monate (10-64)	NMA: 32 Patienten (19% MDS) MA: 62 Patienten (32% MDS)	USA	Primär: - Krankheitsfreies Überleben - Nichtrezidivmortalität - Rezidivmortalität Sekundär: - Gesamtüberleben - Chimerismus

Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 19

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien
Aoudjhane 2005 (AML)	Retrospektive Registerstudie, keine Angabe zur Gruppeneinteilung oder Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer nicht genannt; mediane Beobachtungsdauer NMA 14 Monate (1-67) bzw. MA 13 Monate (1-84)	NMA: 315 Patienten MA: 407 Patienten	Mehrere Länder in Europa, zwei Zentren in Israel, eines in Brasilien	- Gesamtüberleben - Krankheitsfreies Überleben - Rezidive - Transplantationsassoziierte Mortalität - Akute/chronische GvHD
Kojima 2005 (ALL/AML)	Retrospektive Kohortenstudie, keine Angabe zur Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer nicht genannt; mediane Beobachtungsdauer 27 Monate (10-64)*	<u>ALL:</u> NMA: 33 Patienten MA: 56 Patienten <u>AML:</u> NMA: 8 Patienten MA: 27 Patienten	Japan	Primär: - Gesamtüberleben - Krankheitsfreies Überleben Sekundär: - Nichtrezidivmortalität - Akute GvHD - Progression
Scott 2006 (tAML)	Retrospektive Kohortenstudie, keine Angabe zur Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer nicht genannt; mediane Beobachtungsdauer 20 Monate (5-51)*	<u>tAML (RAEB-T):</u> NMA: 20 Patienten MA: 35 Patienten	USA	Primär: - Progressionsfreies Überleben Sekundär: - Gesamtüberleben - Rezidiv - Nichtrezidivmortalität
* Daten wurden nicht getrennt für die einzelnen Grunderkrankungen berichtet, sondern beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation.						

Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation (randomisierte Studien)

<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Alter in Jahren Median (Range)</b>	<b>Geschlecht w /m (%)</b>	<b>Schweregrad /Risiko</b>	<b>Diagnosen und Remissionsstatus</b>
Mohty 2005					
Intervention NMA	35	52 (26-65)	57/43	Alle Patienten sind Hochrisikopatienten	De novo-AML: 83% Sekundäre AML: 17%
Kontrolle CTx	60	52 (26-61)	47/53		De novo-AML: 73% Sekundäre AML: 27%

## Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation“  
(nicht randomisierte Studien)

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren Mittelwert bzw. Median (Range)	Geschlecht w /m (%)	Schweregrad /Risiko	Diagnosen und Remissionsstatus
De Lima 2004					
Intervention NMA	32	61* (27-74)	56/44	n. g.	AML, 44% in Remission
Kontrolle MA	62	54* (22-75)	47/53	n. g.	AML, 16% in Remission
Aoudjhane 2005				Nach Zytogenetik (in %):	
Intervention NMA	315	57 (50-73)	39/61	9/75/16**	AML, 71% in CR1 und CR2
Kontrolle MA	407	54 (50-64)	49/51	13/75/12**	AML, 73% in CR1 und CR2
Kojima 2005					
Intervention NMA	<u>AML</u> 33	57 (50-59) <sup>#</sup>		<u>AML</u> Hoch: 79% Niedrig: 21%	AML
Kontrolle MA	56	52 (50-59) <sup>#</sup>	NMA: 50/50 #	Hoch: 66% Niedrig: 34%	AML
	<u>ALL</u>		MA: 32/68 #	<u>ALL</u>	
Intervention NMA	8	57 (50-59) <sup>#</sup>		Hoch: 38% Niedrig: 62%	ALL
Kontrolle MA	27	52 (50-59) <sup>#</sup>		Hoch: 48% Niedrig: 52%	ALL
Scott 2006					
Intervention NMA	20	62 (27-74)	26/74#	n. g.	n. g.
Kontrolle MA	35	53 (40-65)	43/57#	n. g.	n. g.
* Mittelwert ** Risikogruppen wurden eingeteilt in gut/mittel/ schlecht. # Daten wurden nicht getrennt für die einzelnen Grunderkrankungen berichtet, sondern beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation.					

## Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 22: Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation - Ein- und Ausschlusskriterien (randomisierte Studien)

Studie	Diagnose(n)	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Mohty 2005	AML	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erwachsene Patienten</li> <li>- Neu diagnostizierte AML</li> <li>- Mindestens ein Kriterium für Hochrisiko erfüllt*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kein Erreichen von Remission</li> <li>- Tod innerhalb 40 Tagen nach Diagnose</li> <li>- Niedriges Risiko (t(15;17), t(8;21), inv(16))</li> </ul>
<p>* Kriterien für Hochrisiko bei Mohty 2005: Hochrisikozytogenetik mit komplexem Karyotyp, del(q5)-5, -7 3q, t(9;22), t(6;9), 11q23, Leukozytenzahl &gt;30x10<sup>9</sup>/l, Erreichen der ersten Remission nach mehr als einem Induktionszyklus, sekundäre Leukämie, Alter über 50 Jahre, eingeschränkter Allgemeinzustand, Komorbidität, die das Toxizitätsrisiko erhöht.</p>			

Tabelle 23: Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation - Ein- und Ausschlusskriterien (nicht randomisierte Studien)

Studie	Diagnose(n) (Anteil in Prüf-/ Kontrollgruppe)	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
De Lima 2004	AML (81/68%) MDS (19/32%)	Einschluss in Studie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- AML oder Hochrisiko-MDS</li> <li>- AlloSZT erfolgt nach konventioneller CTx/NMA</li> </ul> Einschluss in Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>- NMA: Verwandte Spender, Alter über 55 Jahre oder Organinsuffizienz, die MA ausschließt</li> </ul>	n. g.
Aoudjhane 2005	AML	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alloSZT von HLA-identischem verwandtem Spender</li> <li>- De novo-AML</li> <li>- Alter über 50 Jahre</li> <li>- Transplantation von 1997 bis 2003</li> </ul>	Vorausgegangene alloSZT

Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 23

<b>Studie</b>	<b>Diagnose(n)</b> (Anteil in Prüf-/ Kontrollgruppe)	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Kojima 2005	AML (47/41%) ALL (11/20%) Weitere in Gesamtstudie: CML, MDS	- Maligne hämatologische Erkrankung - Alter 50-59 Jahre - AlloSZT von HLA-identischem Geschwisterspender - Behandlung in einem teilnehmenden Zentrum im ausgewerteten Zeitraum	Vorausgegangene SZT
Scott 2006	tAML (RAEB-T) (31/53%) Weitere in Gesamtstudie: RA/RARS, RAEB	- SZT von HLA-kompatiblen Familien- und Fremdspendern - MDS/RAEB-T - Alter über 40 Jahre - Transplantation von 1998 bis 2003	n. g.

Tabelle 24: Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation - Studien- und Publikationsqualität (randomisierte Studien)

<b>Studie</b>	<b>Randomisierung adäquat / Concealment adäquat / Verblindung</b>	<b>Vergleichbarkeit der Gruppen</b>	<b>Fallzahl- planung</b>	<b>Studienabbrecher dokumentiert/ Abbruchgründe genannt</b>	<b>Adäquate ITT- Analyse</b>	<b>Datenkonsistenz</b>	<b>Studien/ Publikations- qualität</b>
Mohty 2005	Gegeben / gegeben / unklar	Keine relevanten Unterschiede in den Patienten- charakteristika	n. g.	n. g.	Gegeben	Gegeben	Leichte Mängel

Tabelle 25: Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation - Studien- und Publikationsqualität (nicht randomisierte Studien)

<b>Studie</b>	<b>Verblindung</b>	<b>Vergleichbarkeit der Gruppen</b>	<b>Fallzahl- planung</b>	<b>Studienabbrecher dokumentiert/ Abbruchgründe genannt</b>	<b>Datenkonsistenz</b>	<b>Studien-/ Publikations- qualität</b>
De Lima 2004	n. g.	Nicht gegeben in Bezug auf Alter und Risikoprofil	n. g.	Keine erkennbar	Gegeben	Grobe Mängel
Aoudjhane 2005	n. g.	Nicht gegeben in Bezug auf Alter	n. g.	Nicht überprüfbar*	Gegeben	Leichte Mängel
Kojima 2005	n. g.	Nicht gegeben in Bezug auf Alter und Risikoprofil	n. g.	Keine erkennbar	Gegeben	Grobe Mängel
Scott 2006	n. g.	Unklar	n. g.	Keine erkennbar	Gegeben	Grobe Mängel
* Registerauswertung						

Tabelle 26: Nicht-myeloablative/myeloablative allogene Stammzelltransplantation - wesentliche Therapiekomponenten)

<b>Randomisierte Studien</b>		
<b>Studie</b>	<b>Prüfintervention</b> <b>Nicht-myeloablative allogene SZT</b>	<b>Kontrollintervention</b> <b>Chemotherapie</b>
Mohty 2005	<p><b>Konditionierung:</b>                      Busulfan 4 mg/m<sup>2</sup> an 2 Tagen                      Ara-C 3 g/m<sup>2</sup> 4 Tagen s                      Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-6                      ATG in absteigender Dosierung 10 mg/kg bis 2,5 mg/kg.</p> <p><b>Transplantation:</b>                      KM: 27 Pat. (84%) / PBSZT: 5 Pat. (16%)                      "Matched" Geschwisterspender: 26 Pat. (81%)                      Vor der Studie erhielten zusätzlich 18 Pat. (49%) eine ASZT §</p> <p><b>GVHD Prophylaxe</b>                      Cyclosporin 3 mg/kg/d</p>	<p><b>Erhaltungstherapie</b>                      Keine</p> <p><b>Konditionierung:</b>                      Entfällt; vor der Studie erhielten jedoch 37 Pat. (62%) eine ASZT*</p> <p><b>Transplantation:</b>                      Entfällt; vor der Studie erhielten jedoch 37 Pat. (62%) eine ASZT*</p> <p><b>GVHD Prophylaxe</b>                      Entfällt</p>
<b>Nicht randomisierte Studien</b>		
<b>Studie</b>	<b>Prüfintervention</b> <b>Nicht-myeloablative allogene SZT</b>	<b>Kontrollintervention</b> <b>Myeloablative allogene SZT</b>
Aoudjhane 2005	<p><b>Konditionierung:</b>                      Busulfan &lt;8 mg/m<sup>2</sup>**                      RTx bis 3 Gy**                      in Kombination mit Fludarabin**</p> <p><b>Transplantation:</b>                      Anteil Pat. mit PBSZT 90%</p> <p><b>GVHD Prophylaxe<sup>#</sup></b>                      Anteil Pat. Cyclosporin A: 63%                      Anteil Pat. MTX: 44%                      Anteil Pat. Mycophenolat Mofetil: 19%</p>	<p><b>Konditionierung:</b>                      Busulfan &gt;8 mg/m<sup>2</sup>**                      RTx &gt;10 Gy**</p> <p><b>Transplantation:</b>                      Anteil Pat. mit PBSZT 69%</p> <p><b>GVHD Prophylaxe<sup>#</sup></b>                      Anteil Pat. Cyclosporin A: 87%                      Anteil Pat. MTX: 85%                      Anteil Pat. Mycophenolat Mofetil: 2%</p>
De Lima 2004	<p><b>Konditionierung:</b>                      Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> (FAI 140) oder Melphalan 180 mg/m<sup>2</sup> (FAI 180)                      Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> für 4-5 Tage</p> <p><b>Transplantation:</b>                      KMT: 27 Pat. (84%) / PBSZT: 5 Pat. (16%)                      "Matched" Geschwisterspender: 26 Pat. (81%)                      "Mismatched related": 6 Pat. (19%)                      Nicht verwandter Spender: 0</p>	<p><b>Konditionierung:</b>                      Cytarabin 1 g/m<sup>2</sup> über 4 Tage                      Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> über 4 Tage                      Idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup> für 3 Tage.</p> <p><b>Transplantation:</b>                      KMT: 26 Pat. (42%) / PBSZT: 36 Pat. (58%)                      Matched Geschwisterspender: 25 Pat. (40%)                      Mismatched related: 8 Pat. (13%)                      Nicht verwandter Spender: 29 (47%)</p>

Fortsetzung Tabelle 26

<b>Studie</b>	<b>Prüfintervention nicht-myeloablativen allogene SZT</b>	<b>Kontrollintervention Myeloablativen allogene SZT</b>
Kojima 2005	<p><b>Konditionierung:</b> Busulfan &lt;8mg/m<sup>2</sup>** Melphalan &lt;140 mg/m<sup>2</sup>** RTx &lt;2 Gy** Keine spezifischen Angaben der Verteilung unterschiedlicher Kombinationen für untersuchte Patientengruppen</p> <p><b>Transplantation:</b> Keine spezifischen Angaben für untersuchte Patientengruppen</p>	<p><b>Konditionierung:</b> Keine spezifischen Angaben der Verteilung unterschiedlicher Kombinationen für untersuchte Patientengruppen</p> <p><b>Transplantation:</b> Keine spezifischen Angaben für untersuchte Patientengruppe</p>
Scott 2006 <sup>§</sup>	<p><b>Konditionierung:</b> Alle Pat. TBI mit 2 Gy Bei 36 Patienten zusätzlich Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> an 3 Tagen</p> <p><b>Transplantation:</b> KMT: 2 Pat. (5%) / PBSZT: 36 Pat. (95%) "Matched" Geschwisterspender: 26 Pat. (68%) "Matched" nicht verwandte Spender: 12 Pat. (31%)</p> <p><b>GVHD Prophylaxe</b> Cyclosporin + Mycophenolat Mofetil</p>	<p><b>Konditionierung:</b> Busulfan maximal, 16 Dosen 1 mg/kg, (Plasmaspiegel 800-900 ng/ml) Cyclophosphamid 2x60mg/kg/d</p> <p><b>Transplantation:</b> KMT: 21 Pat. (19 %) / PBSZT: 91 Pat. (81%) \$ "Matched" Geschwisterspender: 66 Pat. (59%) \$ "Matched" nicht verwandte Spender: 46 Pat. (41%)</p> <p><b>GVHD Prophylaxe</b> Anteil Pat. Cyclosporin + MTX: 82 Pat. (73%) Anteil Pat. Cyclosporin + MTX +ATG: 17 Pat. (15%) Anteil Pat. Cyclosporin + Mycophenolat Mofetil: 8 Pat. 7% Anteil Pat. Cyclosporin + MTX + Tracolimus: 1 Pat. (1%)</p>
<p>GVHD Prophylaxe ist nur aufgeführt, wenn für die beiden Vergleichsgruppen systematisch unterschiedliche Therapien geplant waren.</p> <p>* In beiden Gruppen erhielt ein Teil der Patienten im Vorfeld eine autologe Stammzelltransplantation mit folgender Konditionierung: 16 mg/kg ohne Zeitangabe, 3 g/m<sup>2</sup>/12h i. v. für 4 d, Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> ohne Zeitangabe.</p> <p>** Auswertung retrospektiver Erhebungen. Die Zahlen sind Grenzdosen, welche der Zuordnung der Patienten in entsprechende Gruppen dienen.</p> <p># Patienten erhielten entweder Kombination aus Cyclosporin und Methotrexat oder Cyclosporin und Mycophenolat Mofetil.</p> <p>§ Angaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv der Patienten (MDS/AML). Es liegen keine spezifischen Angaben zur Verteilung unterschiedlicher Therapien für die jeweilig untersuchte Subgruppe (RAEB-T) vor. Nur ein Teil der Pat. 24 (63%) in der NMA und 25 (22%) in der MA Gruppe erhielt eine Induktionstherapie, davon 19 bzw. 20 Pat. Kombination aus Ara-C und Antrazyklin.</p>		

#### **5.2.4 Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML**

Im Folgenden werden allgemeine Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien vorgestellt. In den randomisierten und auch den meisten nicht randomisierten Studien zu dieser Fragestellung wurden heterogene Patientenkollektive untersucht, die sowohl Patienten mit ALL als auch Patienten mit AML umfassten, so dass die Studien hier für beide Entitäten gemeinsam besprochen werden. Um unnötige Verdopplungen zu vermeiden, wurden nicht krankheitsbezogene Daten in einer Tabelle zusammengefasst.

Weitere inhaltliche Details (allgemeine Charakteristika der Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien, Studien- und Publikationsqualität) und methodische Aspekte der beiden Studienarten werden in den folgenden Abschnitten dargestellt. Den dort aufgeführten Tabellen vorangestellt ist eine Beschreibung von wesentlichen und/oder besonderen Aspekten der jeweiligen Studien. Die in den Studien eingesetzten Therapieprotokolle und die Methodik der T-Zell-Depletion sind Tabelle 40 zu entnehmen.

##### **5.2.4.1 Charakteristika der Studien zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats**

###### **Charakteristika der primär identifizierten Studien**

Für diese Fragestellung wurden drei randomisierte und acht nicht randomisierte Studien ermittelt (Tabellen 9 und 10), wobei eine der randomisierten und drei der nicht randomisierten Studien nicht in die Nutzenbewertung einbezogen wurden. Die Begründung ist dem Abschnitt „Spezifische Aspekte“ in Kap. 5.2.4.2 zu entnehmen.

Die meisten dieser Studien untersuchten die in-vitro Aufbereitung bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen gemeinsam (ALL, AML, CML, MDS, NHL). In die Nutzenbewertung einbezogen wurden nur Endpunkte, die für die Diagnosen ALL und AML getrennt berichtet wurden.

###### **Studiendesign und Studienpopulationen zur Fragestellung der in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML**

###### Methodischer Überblick über die randomisierten Studien

In die Nutzenbewertung wurden zwei randomisierte Studien (Nimer 1994, Wagner 2005) eingeschlossen, welche die in-vitro Aufbereitung des Transplantats mit einer rein medikamentösen GvHD-Prophylaxe verglichen. Neben Patienten mit akuter Leukämie

wurden in beiden Studien auch Patienten mit CML und/oder anderen hämatologischen Erkrankungen untersucht. Die Autoren der Studie von Wagner 2005 stellten auf Nachfrage getrennte Daten zu erwachsenen ALL- und AML-Patienten zur Verfügung (Anhang F), die der Publikation nicht entnommen werden konnten. Der Anteil erwachsener ALL- respektive AML-Patienten betrug maximal 14% bzw. 20% des gesamten Patientenkollektivs pro Studienarm.

Insgesamt schlossen die hier aufgeführten Studien 22 vs. 33 erwachsene ALL- und 47 vs. 43 AML-Patienten in den Interventions- bzw. Kontrollarm ein. Die Studie von Wagner 2005 ist mit insgesamt 18 erwachsenen ALL- und 40 AML-Patienten im Interventions- bzw. 29 und 35 Patienten im Kontrollarm deutlich größer als die von Nimer 1994.

Die Studie von Nimer 1994 untersuchte Patienten in einem Zeitraum zwischen 1988 bis 1990, während in die Studie von Wagner 2005 Patienten zwischen 1995 und 2000 eingebracht wurden. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median zwischen 45 und 50 Monate. Die Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben wurden bei Wagner 2005 (Zusatzdaten) bereits nach sechs Monaten ausgewertet.

Während in der älteren Studie (Nimer 1994) Stammzellen von HLA-identischen Geschwisterspendern transplantiert wurden, handelte es sich bei Wagner 2005 um eine Untersuchung zur Transplantation mit Fremdspendern. Die angewendeten Verfahren zur T-Zell-Depletion und der weiteren GvHD-Prophylaxe unterschieden sich in beiden Studien. Darüber hinaus waren sowohl die Konditionierungstherapie als auch die Radiotherapie und Supportivtherapie, soweit berichtet, zwischen den Studien und bei Wagner 2005 auch zwischen den Studienarmen unterschiedlich (siehe Tabelle 40).

#### Methodischer Überblick der nicht randomisierten Studien

In die Nutzenbewertung für die in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL wurde eine nicht randomisierte Studie (Atkinson 1988) eingeschlossen. Diese und vier weitere nicht randomisierte Studien wurden für die Untersuchung der in-vitro Aufbereitung bei AML-Patienten analysiert (Hale, 1998, Martinez 1999, Schiller 1992s, Urbano-Ispizua 2001). Während die Studien von Schiller 1992 und Hale 1998 ausschließlich AML-Patienten untersuchten, waren die Ergebnisse für die Patienten der Studie von Atkinson 1988 und Martinez 1999 einzeln tabellarisch aufgelistet, so dass Ergebnisse für die einzelnen Krankheitsentitäten aus dem sonst heterogenen Patientenkollektiv extrahiert werden konnten. Bei Urbano-Ispizua 2001 wurden Ergebnisse für eine AML/MDS Subgruppe mit einem 88%igen AML-Anteil berichtet.

Für die Analyse der Fragestellung der in-vitro Aufbereitung bei ALL wurde allein der historische Vergleich von Atkinson 1988 eingeschlossen, in der sechs ALL-Patienten mit zehn Patienten der Kontrollgruppe verglichen wurden. Bei AML handelte es sich um

insgesamt 104 Patienten im Interventionsarm und 524 Patienten (davon allein 459 aus der Registerauswertung von Hale 1998) im Kontrollarm, wobei pro Studie zwischen 6 und maximal 50 AML-Patienten in die Interventionsgruppe eingebracht wurden.

Die älteste Studie (Atkinson 1988) schloss Patienten zwischen 1981 bis 1986 ein, während die aktuellste (Urbano-Ispizua 2001) von 1995 bis 1998 durchgeführt wurde. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Studien unterschied sich erheblich und lag zwischen etwa sieben Monaten bei Martinez 1999 und bis zu 116 Monaten bei Hale 1998.

In allen nicht randomisierten Studien wurden Stammzellen von verwandten Spendern, in der Regel von HLA-identischen Geschwisterspendern, transplantiert. Nur bei Schiller 1992 wurde über Transplantationen berichtet, bei denen Spender und Empfänger nicht in allen, jedoch in mehr als fünf HLA-Merkmalen übereinstimmten. Die angewendeten Verfahren zur T-Zell-Depletion und der weiteren GvHD-Prophylaxe unterschieden sich in den hier erwähnten Studien (siehe Tabelle 40). Sowohl die Konditionierungstherapie (Dosierung, Kombination von Chemotherapeutika) als auch die Radiotherapie und Supportivtherapie waren, soweit berichtet, zwischen den Studien und z. T. auch zwischen den Studienarmen unterschiedlich.

#### Charakteristika der Patienten aus den randomisierten Studien

Die heterogenen Patientenkollektive bei nicht für Diagnosen getrennt berichteten Basisdaten erlaubten bei Nimer 1994 keine Zuordnung der Altersangaben oder der Geschlechterverteilung zu ALL- bzw. AML-Patienten. In diese Studie wurden bis auf einen 14-jährigen Patienten, der keiner Diagnose zugeordnet werden konnte, nur Erwachsene eingeschlossen. Ebenfalls bezog sich die bei den Autoren erbetenen und zur Verfügung gestellten Daten zur Studie von Wagner 2005 nur auf erwachsene Patienten mit ALL und AML.

Während im Patientenkollektiv bei der Studie von Nimer 1994 insgesamt männliche Patienten überwogen, jedoch keine Zuordnung zu einzelnen Entitäten möglich war, war die Geschlechterverteilung bei Wagner 2005 bei AML-Patienten in den beiden Studienarmen gegensätzlich verteilt (60% männliche Patienten im Interventionsarm vs. 65% weibliche Patienten im Kontrollarm). Bei den ALL-Patienten der Studie von Wagner 2005 handelte es sich häufiger um Männer (61 vs. 55%). Die untere Altersgrenze der Studien von Nimer 1994 und Wagner 2005 lag bei 14 bzw. 18,9 Jahren, die obere bei 50 bzw. etwa 53 Jahren.

In beiden Studien fehlten Angaben zum Risikostatus oder zur Zytogenetik der ALL- bzw. AML-Patienten. Während sich alle Patienten der Studie von Nimer 1994 in kompletter Remission (CR1 und CR2) befanden, wurden bei Wagner 2005 auch rezidierte Patienten transplantiert.

Die Studien unterschieden sich hinsichtlich der Bestimmung der HLA-Kompatibilität. Bei Nimer 1994 fehlte eine Definition der beschriebenen HLA-Identität. Bei Wagner 2005 waren serologische Testverfahren für HLA-A und HLA-B gefordert, sowie hochauflösende DNA-Analysen für HLA-DRB1. Spender und Empfänger stimmten bei erwachsenen AML-Patienten in über 86% der Fälle in sechs von sechs Merkmalen überein. Bei ALL-Patienten lag der Anteil bei nur etwa 72%. Endpunkte nach Transplantationen, in denen Nicht-Übereinstimmungen in einem der sechs getesteten HLA-Merkmale auftraten, waren nicht nach Diagnose getrennt berichtet.

#### Charakteristika der Patienten aus nicht randomisierten Studien

Die heterogenen Patientenkollektive in den Studien von Schiller 1992 und Urbano-Ispizua 2001 erlaubten keine Konkretisierung der Altersangaben oder der Geschlechterverteilung für AML-Patienten. Die untere Altersgrenze lag vergleichbar den randomisierten Studien für die heterogenen Gesamtkollektive bei 14 (Hale 1998), die obere bei 57 Jahren. Aufgrund der Seltenheit von AML bei Jugendlichen und einem medianen Alter von 30 Jahren kann bei der Studie von Hale 1998 davon ausgegangen werden, dass der Anteil an Kindern (<15 Jahre) unter den vom Berichtsplan geforderten 20% liegt. Bei der Studie von Atkinson ist in dem Zusammenhang zu beachten, dass 60% der ALL-Patienten in der Kontrollgruppe zwischen 15 und 17 Jahren alt waren. Mit Ausnahme des Interventionsarms der Studie von Hale 1998 überwogen männliche Patienten.

In vier der fünf Studien fehlten Angaben zum Risikostatus oder zur Zytogenetik der ALL- bzw. AML-Patienten. Schiller 1992s listete die FAB-Klassifikation auf und erwähnte einen abnormalen Karyotyp bei zwei Patienten, die jedoch nicht Patienten mit bzw. ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats zugeordnet werden konnten. Atkinson 1988 berichtete in einer zusammenfassenden Tabelle von ungleich verteilten prognostisch ungünstigen Faktoren, die den einzeln ausgewerteten Patienten nicht zugeordnet werden konnten. Urbano-Ispizua 2001 klassifizierte 65% respektive 55% der AML-Patienten anhand zytogenetischer Befunde in eine überwiegend intermediäre Risikogruppe. Angaben für die restlichen Patienten fehlten. Mit Ausnahme von Martinez 1999 wurden nur Patienten in erster Remission in den nicht randomisierten Studien untersucht.

Auch die nicht randomisierten Studien unterschieden sich in ihrer Berichterstattung hinsichtlich der HLA-Kompatibilität. In den Studien von Hale 1998, Martinez 1999 und Urbano-Ispizua 2001 wurde nur berichtet, dass es sich um HLA-identische Geschwisterspender handelte. Weitere Angaben zur Methodik und Übereinstimmung der HLA-Merkmale fehlten. Schiller 1992s erwähnte, dass bei je einem Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe die Identität in den HLA-Merkmalen nicht in sechs von sechs Merkmalen gegeben war. Auch hier fehlen weitere Angaben zur Methodik. Bei

Atkinson 1988 wurden HLA-identische Geschwister über negative gemischte Lymphozytenkulturen bestimmt.

## **Studien und Publikationsqualität zur Fragestellung der in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML**

### Randomisierte Studien

Beide hier bewerteten randomisierten Studien untersuchten die Wirksamkeit der in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei allogener SZT und verglichen diese Form der GvHD-Prophylaxe mit einer immunsuppressiven Medikation.

Eine Fallzahlplanung wurde lediglich bei Wagner 2005 durchgeführt. Die Zielzahl bezog sich jedoch auf das Gesamtkollektiv und nicht allein auf erwachsene ALL- bzw. AML-Patienten. Während bei Nimer 1994 nur der Begriff der Randomisierung genannt wurde, erfolgte bei Wagner 2005 eine zentrale Blockrandomisierung mit verdeckter Zuteilung. Ärzte und Patienten waren nur bei der Studie von Nimer 1994 bezüglich der zugeteilten Therapie verblindet, bei Wagner 2005 waren es die Befunder für Infektionen und GvHD.

Die Angaben zu Alter und Geschlecht der Patienten in Prüf- und Kontrollgruppe wurden in der Studie von Nimer 1994 nicht nach Diagnosen getrennt berichtet. Das mediane Alter war in der Kontrollgruppe mit 39 Jahren etwas höher als in der Prüfgruppe (34 Jahre), die Geschlechterverteilung gegensätzlich (63% weibliche Patienten in der Kontrollgruppe vs. 63% männliche Patienten in der Prüfgruppe). Es bestand bei ALL zu Ungunsten der Kontrollgruppe ein Ungleichgewicht bezüglich des CR-Status zwischen den Studienarmen. Die Autoren der Studie von Wagner 2005 stellten auf Anfrage Daten für erwachsene ALL- bzw. AML-Patienten zur Verfügung, anhand derer die Vergleichbarkeit der Gruppen untersucht werden konnte. Es bestanden Ungleichverteilungen v. a. in Bezug auf den Rezidivstatus. Der Anteil von im zweitem oder höher Rezidiv transplantierten Patienten unterscheidet sich bei ALL-Patienten zu Ungunsten der Interventionsgruppe, während bei AML-Patienten dies bei Patienten mit primärem Induktionsversagen der Fall ist.

### Nicht randomisierte Studien

Mit Ausnahme der Studie von Schiller 1992s verglichen alle Studien die Wirksamkeit der in-vitro Aufbereitung des Transplantats mit einer medikamentösen GvHD-Prophylaxe. Die eigentliche Zielsetzung der Studie von Schiller 1992s war ein Vergleich von allogener Stammzelltransplantation mit Chemotherapie. Der Studienarm mit Stammzelltransplantation wurde jedoch vom Autor weiter hinsichtlich der in-vitro Aufbereitung des Transplantats ausgewertet.

Eine Fallzahlplanung erfolgte in keiner der vorgestellten Studien, die alle entweder deutlich weniger oder maximal 50 Patienten in der Interventionsgruppe untersuchten.

Bei Schiller 1992s und Atkinson 1988 fehlten Angaben zum Zuordnungsmodus der Patienten in die Gruppe, die ein T-Zell depletiertes Transplantat (TZD-Gruppe) erhalten hatte. Die Patienten der Interventionsgruppen von Urbano-Ispizua 2001 und Martinez 1999 wurden konsekutiv eingeschlossen. In Urbano-Ispizua 2001 wurden den Patienten der Interventionsgruppe hinsichtlich Alter, Diagnose und Krankheitsstadium ähnliche Patienten der z. T. historischen, z. T. parallelen Kontrollgruppe zugeordnet („matched“). In der prospektiven Studie von Martinez 1999 wurden die Patienten der Interventionsgruppe konsekutiv eingeschlossen, es fehlten jedoch Angaben zur Zuordnung der Patienten in die Kontrollgruppe. Bei Hale 1998 handelte es sich bei beiden Gruppen um aus Datenbanken selektionierte Patienten (Campath User Datenbank und IBMTR).

Die Vergleichbarkeit der Gruppen ist in den betrachteten Studien entweder nur bedingt gegeben oder schwierig zu beurteilen. Bei Atkinson 1988 lag das mediane Alter der Kontrollgruppe um 6 Jahre niedriger als in der Interventionsgruppe (Anteil Jugendlicher  $\geq 15$  in der Kontrollgruppe bei ALL 60%). Abgesehen von einer heterogenen Konditionierungstherapie waren die Gruppen bei Schiller 1992s und Urbano-Ispizua 2001 hinsichtlich weiterer prognostisch relevanter Faktoren vergleichbar. In der Arbeit von Hale 1998 wurde eine Therapiegruppe mit einer nicht der Fragestellung des vorliegenden Berichts entsprechenden Intervention zwei Kontrollgruppen gegenübergestellt, deren Vergleich für diesen Bericht jedoch relevant war. Eine inferenzstatistische Auswertung wurde jeweils nur auf die (nicht relevante) Interventionsgruppe bezogen. Die wenigen tabellarisch dargestellten Angaben zur Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika ließen nur einen erhöhten Anteil von männlichen Patienten erkennen, die eine Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufreinigung erhalten hatten. Bei Martinez 1999 waren prognostische Faktoren zu Ungunsten der Patienten der Kontrollgruppe verschoben. Anhand der tabellarischen Auflistung von Endpunkten für alle einzelnen Patienten in der Publikation, wurden hier für den vorliegenden Bericht nur Patienten in kompletter Remission miteinander verglichen.

#### **5.2.4.2 Spezifische Aspekte der Studien zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats**

##### **Spezifische Aspekte der randomisierten Studien**

###### **Nimer 1994**

In dieser doppelblinden, randomisierten Studie aus den USA zur allogenen Knochenmarkstransplantation bei akuter (60%) und chronischer (40%) Leukämie mit HLA-identischen Geschwisterspendern wurde die Wirksamkeit der Depletion von CD8-positiven Zellen als zusätzliche GvHD-Prophylaxe neben Cyclosporin A untersucht.

Es wurden jeweils nur die Begriffe Randomisierung und Verblindung genannt, so dass die Beurteilung der verwendeten Methodik nicht möglich ist. Die beiden Therapiegruppen unterschieden sich hinsichtlich des Remissionsstatus. Bei AML-Patienten war dies zu Gunsten der Vergleichsgruppe gegeben, in der sich prozentual mehr Patienten in erster Remission befanden als in der TZD-Gruppe. Umgekehrt waren bei der ALL alle Patienten der Kontrollgruppe in zweiter Remission, während die meisten Patienten der TZD-Gruppe in erster Remission transplantiert wurden. Die TZD-Gruppe enthielt das einzige in die Studie eingeschlossene (14-jährige) Kind.

Trotz des heterogenen Patientenkollektivs mit je 19 Patienten pro Arm (davon je vier Patienten mit ALL und sieben bzw. acht Patienten mit AML) wurden die Endpunkte meist nicht diagnosespezifisch berichtet. Deshalb konnten – mit Ausnahme der getrennt berichteten Rezidivraten – keine weiteren Daten für die Nutzenbewertung aus der Studie extrahiert werden. Die Aussagekraft der Studie ist aufgrund ihres Alters (Einschluss der Patienten Ende der 80iger Jahre), des heterogenen Patientenkollektivs und der sehr niedrigen Anzahl von Patienten als eingeschränkt zu betrachten.

### **Wagner 2005**

Diese randomisierte Studie zur T-Zell-Depletion bei allogener Knochenmarkstransplantation bei hämatologischen Erkrankungen mit nicht verwandten Spendern ist mit 88 ALL- bzw. 103 AML-Patienten (Kinder und Erwachsene) eine der größten der hier untersuchten Studien. Es wurden zwei unterschiedliche Verfahren (Elutriation und Antikörper-/Komplement-vermittelte Lyse) zur T-Zell-Depletion bei einem hinsichtlich Alter und Diagnose heterogenen Patientenkollektiv mit einer medikamentösen GvHD-Prophylaxe verglichen. Insgesamt handelte es sich bei dieser Studie um eine der methodisch besseren Studien mit einer Analyse des krankheitsfreien Überlebens nach dem ITT-Prinzip.

Die Randomisierung wurde zentral vorgenommen, was auf eine verdeckte Gruppenzuteilung schließen lässt. Während Ärzte und Patienten für die Behandlung nicht verblindet waren, waren die Befunder für GvHD und Infektionen nicht über die Gruppenzuordnung informiert.

Aufgrund unterschiedlicher Konditionierungstherapien in den teilnehmenden Zentren ist es hier nur möglich, den Erfolg der verschiedenen Therapiekonzepte als Ganzes zu vergleichen, obwohl Zentrums effekte auftraten. Die Fallzahlplanung bezog sich auf das Gesamtkollektiv von Patienten (ALL, AML, CML, NHL, MDS, u. a.) nicht allein auf erwachsene ALL- bzw. AML-Patienten.

Die Studie konnte nur deshalb in die Nutzenbewertung einbezogen werden, da die Autoren auf Nachfrage für Erwachsene und nach Diagnose getrennte Daten zur Verfügung stellten (siehe Anhang F). Anhand dieser bisher unveröffentlichten Daten war es möglich, den aus der Publikation nicht erkennbaren Anteil von Kindern am Patientenkollektiv zu bestimmen (47

erwachsene ALL- und 75 AML-Patienten) und die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich prognostisch relevanter Faktoren zu überprüfen. Der Anteil der erwachsenen ALL- bzw. AML-Patienten lag pro Studienarm zwischen 9 und 20%. Die Gruppen waren bezüglich der meisten prognostisch relevanten Faktoren insgesamt ausgeglichen. Der Anteil von im Rezidiv transplantierten Patienten war bei ALL, v. a. jene im  $\geq 2$ . Rezidiv, zu Ungunsten der Interventionsgruppe ungleich verteilt. Bei AML-Patienten galt dies zu einem geringeren Ausmaß für das primäre Induktionsversagen.

## **Spezifische Aspekte der nicht randomisierten kontrollierten Studien**

### **Atkinson 1988**

In diesem historischen Vergleich zweier nicht randomisierter Patientengruppen wurden je sechs ALL- und AML-Patienten im Prüfarm mit 10 bzw. 13 Patienten im Kontrollarm verglichen. Das Knochenmark von HLA-identischen Geschwisterspendern wurde vor der komplementvermittelten Lyse von T-Zellen bei je vier Patienten mit ALL bzw. AML mit einem CD2-spezifischen Antikörper oder bei je zwei Patienten mit einem Gemisch aus einem CD2- und CD8-spezifischen Antikörper behandelt. Die GvHD-Prophylaxe der Vergleichsgruppe bestand aus Cyclosporin A. Der Autor beschrieb die beiden Gruppen insgesamt hinsichtlich prognostischer Faktoren als ausgeglichen. Bei den einzelnen Krankheitsbildern waren jedoch Ungleichverteilungen in Bezug auf Alter und andere ungünstige Faktoren zu beobachten. Die Studie wurde vom Autor gemeinsam für ALL und AML ausgewertet, die für diesen Bericht dargestellten Endpunkte wurden jedoch für jeden einzelnen Patienten tabellarisch dokumentiert. Dies ermöglichte die Extraktion von Daten von erwachsenen Patienten, wobei bei der ALL bereits Patienten älter als 15 Jahre eingeschlossen wurden. Insgesamt ist die Aussagekraft dieses historischen Vergleichs aus den 80iger Jahren mit einer geringen Patientenzahl als sehr eingeschränkt einzustufen.

### **Schiller 1992s**

Diese prospektive Studie mit genetischer Randomisierung verglich primär eine Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin mit einer allogenen Knochenmarkstransplantation bei AML-Patienten mit in  $\geq$  fünf HLA-Merkmalen übereinstimmenden verwandten Spendern in erster Remission. Die Bezeichnung „s“ hinter der Studie zeigt an, dass hier nur der Arm betrachtet wird, in dem die Patienten eine allogene SZT erhielten. Diese Auswertung wurde von den Autoren der Studie selbst vorgenommen. In der Knochenmarkstransplantationsgruppe befanden sich drei Patienten des FAB-Subtyps M3, für die üblicherweise keine Indikation zu einer Transplantation besteht. Aus nicht genannten Gründen wurde bei einem Teil der Patienten eine T-Zell-Depletion mit unterschiedlichen Antikörpern durchgeführt (2 pan-TZD und 8 CD8-spezifische TZD). Es bleibt unklar, ob die Frage der Wirksamkeit der TZD für die Auswertung der Studie prospektiv geplant war. Wichtige Informationen über die

Vorgehensweise bzw. eine Begründung für die Zuordnung in die TZD-Gruppe wurden nicht berichtet. Angaben über die Verblindung von Patienten und/oder Ärzten fehlten.

Die Autoren beschrieben die Patienten, die eine TZD erhalten hatten, als vergleichbar mit der Kontrollgruppe. Im Ergebnisteil wurden Angaben zum Auftreten von Rezidiven und GvHD für die TZD-Gruppe getrennt berichtet, die für die Nutzenbewertung extrahiert werden konnten.

Auch die Aussagekraft dieser Studie ist aufgrund eines unklaren Studiendesigns, mit unzureichenden Informationen zur Gruppenzuweisung und zu prognostischen Faktoren als sehr eingeschränkt einzustufen.

### **Hale 1998**

Ziel dieser Studie war es, mit externen Kontrollen die Wirksamkeit des Antikörpers Campath 1G in-vivo bei allogener Stammzelltransplantation mit der des Antikörpers Campath 1M in-vitro bzw. einer medikamentösen GvHD-Prophylaxe bei AML-Patienten in erster Remission zu vergleichen. Die Interventionsgruppe erhielt den Antikörper Campath 1G in-vivo und wurde einer historischen und einer zeitlich parallelen Kontrollgruppe gegenübergestellt. Da der Antikörper Campath 1G sowohl der ex-vivo T-Zell-Depletion des Spender-Transplantats als auch der in-vivo Depletion von Immunzellen des Empfängers dient, entspricht dies nicht mehr der in-vitro Manipulation des Transplantats, die laut Berichtsplan untersucht werden sollte.

Für die im Berichtsplan definierte Fragestellung sind nur die beiden Kontrollgruppen relevant, die aus zwei Datenbanken (*Campath-User*-Datenbank und IBMTR) selektioniert wurden. In der Campath 1M-Gruppe wurde das Knochenmark von HLA-identischen Geschwistern als einzige GvHD-Prophylaxe zur T-Zell-Depletion mit dem Antikörper Campath 1M (anti-CD52) und Komplement behandelt. In der Vergleichsgruppe aus dem IBMTR wurde zur GvHD-Prophylaxe eine medikamentöse Immunsuppression mit Cyclosporin A und Methotrexat angewendet. Die beiden Gruppen wurden in der Studie nicht auf (klinische) Vergleichbarkeit untersucht oder adjustiert.

Aus den Datenbanken wurden Patienten mit einem Alter >13 Jahren selektioniert. Angesichts der Seltenheit von AML bei Jugendlichen kann mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass der Anteil von Erwachsenen hier über den laut Berichtsplan geforderten 80% liegt.

Auch die Aussagekraft dieser Studie ist aufgrund eines nicht prospektiv erfolgten Datenvergleichs und einer Registerauswertung mit unzureichenden Informationen zur Gruppenzuweisung und zu prognostischen Faktoren sehr eingeschränkt.

### **Martinez 1999**

In dieser prospektiven Studie aus Spanien wurden zwei Kohorten verglichen, von denen nur eine ein in-vitro aufbereitetes Transplantat erhielt. CD34-positive Zellen wurden aus Leukapheresen von peripherem Blut von HLA-identischen Geschwisterspendern mit Hilfe von Immunadsorption aufgereinigt und Patienten mit unterschiedlichen hämatologischen Erkrankungen im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation verabreicht. Die Studie ging in erster Linie einer immunologischen Fragestellung nach und führte die für den vorliegenden Bericht relevanten Ergebnisse für die einzelnen Patienten in zwei Tabellen auf. Gemäß der WHO-Klassifikation wurden die dort aufgeführten RAEB-T-Patienten zu den AML-Patienten hinzugerechnet [113]. Da sich nur ein Patient mit ALL in der Interventionsgruppe befindet, konnte diese Arbeit nicht für ALL-Patienten ausgewertet werden.

Patienten aus der Kontrollgruppe befanden sich mit einer Ausnahme in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium (CR2 oder im Rezidiv transplantiert), wobei die Angaben hinsichtlich Diagnosen und der Krankheitsstadien zwischen dem Methodenteil der Publikation und den Tabellen widersprüchlich waren. Um der Ungleichverteilung hinsichtlich CR-Status zwischen den Gruppen zu begegnen, wurden für die hier vorgenommene Auswertung nur Daten von Patienten in CR in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Aufgrund der geringen Patientenzahl (3 AML-Patienten in CR in Kontrollgruppe) muss die Aussagekraft dieses Vergleichs als äußerst eingeschränkt eingestuft werden.

### **Urbano-Ispizua 2001**

In dieser Studie wurde eine Kohorte von konsekutiv eingeschlossenen Leukämiepatienten (AML, MDS und CML), bei denen vor der allogenen Stammzelltransplantation eine Selektion von CD34-positiven Zellen aus peripherem Blut durchgeführt wurde, einer z. T. historischen und z. T. zeitgleichen Kontrollgruppe gegenübergestellt. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden bei der multizentrischen Studie hinsichtlich Alter, Diagnose und Krankheitsstadium der Interventionsgruppe angeglichen („matched“). Es wurden keine Kriterien für die Wahl der einen oder der anderen Therapie genannt. Die Konditionierungstherapie war zwischen den Studienarmen unterschiedlich. So wurden mehr als doppelt so viele Patienten in der Interventionsgruppe mit Cyclophosphamid und Ganzkörperbestrahlung behandelt. Entsprechende Angaben zur Therapie der restlichen 44% der Interventions- und 72% der Kontrollgruppe fehlten. Zytogenetische Risikofaktoren für AML wurden nur für 72% der Interventionsgruppe und 66% der Kontrollgruppe berichtet, wobei die meisten Patienten beider Studienarme in eine mittlere Risikogruppe eingestuft wurden. Für einige laut Berichtsplan relevanten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen für AML- und MDS-Patienten (88% AML) durchgeführt, die für den vorliegenden Bericht extrahiert werden konnten. Die unterschiedliche Behandlung der Patienten während der

Konditionierungstherapie und die damit verbundene möglicherweise nur eingeschränkte Vergleichbarkeit der Gruppe schränken die Aussagekraft auch dieser Studie erheblich ein.

### **Ausschluss von Studien aufgrund heterogener Patientenkollektive und unzureichender Berichterstattung**

Laut Berichtsplan zu diesem Auftrag sind Studien zur allogenen Stammzelltransplantation bei ALL und AML mit einem Anteil von Kindern bzw. von anderen Krankheitsentitäten über 20% auszuschließen. Für diese Fragestellung wurden Studien identifiziert, die sowohl Kinder als auch Erwachsene mit akuter und chronischer Leukämie einschlossen. Häufig bezogen sich die Altersangaben (Median und Range) auf das gesamte heterogene Patientenkollektiv einer Studie. Leukämien treten in jedem Lebensalter auf, die relativen Häufigkeiten der akuten und chronischen Leukämien unterscheiden sich jedoch charakteristisch: Während Kinder v. a. von der ALL betroffen sind, ist etwa die Hälfte der AML-Patienten älter als 60 Jahre [114]. Die CML ist ebenfalls eine Erkrankung des höheren Lebensalters [115].

Es wurde eine randomisierte Studie zur T-Zell-Depletion (Mitsuyasu 1986) identifiziert, bei der sowohl Kinder (> 5 Jahre) als auch Erwachsene mit ALL, AML und CML eingeschlossen wurden. Bei drei Registerauswertungen (Champlin 2000, Horowitz 1990, Marmont 1991) wurden Ergebnisse einer allogenen Stammzelltransplantation nach in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL-, AML- und CML-Patienten aus dem EBMT-Register mit Ergebnissen nach ausschließlich medikamentöser GvHD-Prophylaxe verglichen. Hier lag die untere Altersgrenze bei 0,4 Jahren bzw. 1 Jahr. Bei Mitsuyasu 1986, Marmont 1991 und Champlin 2000 war es nicht möglich, die Altersangaben einer Entität zuzuordnen. Bei Horowitz 1990, wo das Alter für jede Diagnosekategorie einzeln angegeben wurde, wurden Kleinkinder >1 Jahr eingeschlossen. Aus dem angegebenen Median kann nicht auf die Verteilung der Alterstufen rückgeschlossen werden. Aufgrund der unzureichenden Berichterstattung war es demnach bei den genannten Studien nicht möglich, den prozentualen Anteil von erwachsenen Patienten mit ALL bzw. AML zu bestimmen. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Therapieverläufe bei Kindern und Erwachsenen wurden die Studien mit einem unbekanntem Anteil an Kindern nicht für den vorliegenden Bericht in die Nutzenbewertung einbezogen.

### **Aktuelle Daten zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufreinigung des Transplantats aus dem EBMT Register**

Zur in-vitro-Aufbereitung vor allogener SZT bei erwachsenen Leukämie-Patienten wurden auf Anfrage Daten aus dem EBMT-Register ab 1998 zur Verfügung gestellt (s. Anhang F). In 495 Fällen wurde das Transplantat bei einer SZT mit Familien- bzw. Fremdspendern bei ALL und in 806 Fällen bei AML in-vitro aufbereitet. In 75 bzw. 78% wurde eine T-Zell-Depletion durchgeführt, ansonsten eine Selektion von CD34 positiven Stammzellen. Bei

Knochenmarktransplantationen wurde mehrheitlich eine Negativselektion durchgeführt, während bei Transplantation mit Stammzellen aus peripherem Blut hauptsächlich CD34-Positivselektion mit monoklonalen Antikörpern Verwendung fand. Die In-vitro-Aufbereitung des Transplantats wurde mehrheitlich bei Patienten in erster Remission durchgeführt. Für die T-Zell-Depletion betrug die 5-Jahres-Überlebensrate bei ALL-Patienten 51,5% (95% KI 44,8-70,8; n=245), bei AML-Patienten 55,0% (95% KI 50,0-60,0; n=416). Das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben ergab ebenfalls vergleichbare Raten für ALL- und AML-Patienten (50,2% [95% KI 43,5-56,5; n=234] bzw. 52,6% [95% KI 47,3-57,7; n=387]).

Die Angaben beziehen sich auf Transplantationen mit Familien- und Fremdspendern und dienen der Orientierung der nach in-vitro Manipulation aktuell erzielten Überlebensraten. Die Vergleichbarkeit der hier aufgeführten Daten mit den Daten der eingeschlossenen Studien ist nicht möglich, da genaue Angaben zur Charakterisierung der Patienten oder zu Risikogruppen fehlen.

### 5.2.4.3 Tabellen: Designaspekte der Studien zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats

Tabelle 27: Charakteristika der bewerteten Studien zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML (randomisierte Studien)

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer (Range)	Zahl der Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien
Nimer 1994	RCT, doppelblind	Unklar	Behandlungsdauer n. g.; mediane Beobachtungszeit: ca. 45 Monate für TZD-Gruppe, 49 Monate für Kontrollgruppe	TZD: 4 ALL; 7 AML Kontrolle: 4 ALL; 8 AML  (Gesamtstudie: je 19/Gruppe)*	USA	Rezidive
Wagner 2005	RCT mit zentraler Blockrandomisierung, Verblindung für Befunder	Unklar	Behandlungsdauer n. g.; mediane Beobachtungszeit: 50 (18 – 84) Monate	TZD**: 18 ALL; 40 AML Kontrolle**: 29 ALL, 35 AML  (Gesamtstudie: 203 [TZD] bzw. 207 [Kontrolle])*	USA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben</li> <li>- Krankheitsfreies Überleben</li> <li>- Rezidive</li> <li>- Transplantations-assoziierte Mortalität</li> <li>- Akute GvHD</li> <li>- Chronische GvHD</li> <li>- Infektionen</li> </ul>
<p>* In die Gesamtstudie waren Patienten mit anderen hämatologischen Erkrankungen und teilweise Kinder (Wagner 2005) eingeschlossen.  ** Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Die Angaben beziehen sich auf erwachsene Patienten.</p>						

Tabelle 28: Charakteristika der bewerteten Studien zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien)

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Hypothese</b>	<b>Studiendauer (Range)</b>	<b>Zahl der Patienten</b>	<b>Ort der Durchführung</b>	<b>Relevante Zielkriterien</b>
Atkinson 1988	Retrospektive Studie mit historischer Kontrolle, keine Angabe zur Gruppenteilung oder Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer n. g.; mediane Beobachtungszeit n. g.; Beobachtungszeit einzelner Pat. mind. 12 Monate	TZD: 6 ALL Kontrolle: 10 ALL (Gesamtstudie: 12 [TZD] bzw. 25 [Kontrolle])*	Australien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben</li> <li>- Krankheitsfreies Überleben</li> <li>- Rezidive</li> <li>- Akute GvHD</li> <li>- Chronische GvHD</li> <li>- Tödliche Infektionen</li> </ul>
*In die Gesamtstudie waren Patienten mit anderen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen.						

Tabelle 29: Charakteristika der bewerteten Studien zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien
Atkinson 1988	Retrospektive Studie mit historischer Kontrolle, keine Angabe zur Gruppenzuteilung oder Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer n. g.; mediane Beobachtungszeit nicht genannt; mind. 12 Monate	TZD: 6 AML Kontrolle: 13 (erwachsene ) AML (Gesamtstudie: 12 [TZD] bzw. 25 [Kontrolle])*	Australien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben</li> <li>- Krankheitsfreies Überleben</li> <li>- Rezidive</li> <li>- Akute GvHD</li> <li>- Chronische GvHD</li> <li>- Tödliche Infektionen</li> </ul>
Schiller 1992s	Kohortenstudie mit Auswertung nur eines Studienarms der Gesamtstudie, keine Angaben zur Gruppenzuteilung oder Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer n. g.; medianes Zeitintervall zwischen CR und SZT 1,4 (0,3 – 5) Monate; mediane Beobachtungszeit: ca. 48 Monate (4,3 – 93,9) Monate	TZD: 10 AML Kontrolle: 17 AML	USA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rezidive</li> <li>- Akute GvHD</li> </ul>
Hale 1998	Retrospektive Registerauswertung, keine Angaben zur Gruppenzuteilung oder Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer n. g.; mediane Beobachtungszeit: 58 Monate (Kontrolle) vs. 116 Monate (TZD)	TZD: 50 AML Kontrolle: 459 AML	Transkontinental	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben</li> <li>- Krankheitsfreies Überleben</li> <li>- Rezidive</li> <li>- Akute GvHD</li> <li>- Chronische GvHD</li> </ul>

Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 29

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien
Martinez 1999	Prospektive Kohortenstudie ohne Angabe zum zeitlichen Zusammenhang der Kontrollgruppe, keine Angaben zu Verblindung	Unklar	Inkonsistente Angaben: median 7 (2 – 8) Monate im Methodenteil der Publikation; 3 - 25 Monate in Tabelle 1 der Publikation	CD34+: 9 AML, 1 ALL Kontrolle: 6 AML (Gesamtstudie: 18 [CD34+] bzw. 15 [Kontrolle])*	Spanien	- Gesamtüberleben - Krankheitsfreies Überleben - Rezidive - Chronische GvHD
Urbano-Ispizua 2001	Retrospektive Kohortenstudie mit historischer, z. T. paralleler Kontrollgruppe, keine Angabe zur Gruppenzuteilung oder Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer nicht genannt; mediane Beobachtungszeit: 27 (1-66) Monate (CD34+) vs. 30 (2-69) Monate (Kontrolle)	CD34+: 29 AML Kontrolle: 29 AML (Gesamtstudie: 50 [CD34+] bzw. 50 [Kontrolle])*	Spanien	- Krankheitsfreies Überleben - Rezidive - Transplantations-assoziierte Mortalität
* In die Gesamtstudie waren Patienten mit anderen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen.						

## Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien)

<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Alter in Jahren Median (Range)</b>	<b>Geschlecht w /m (%)</b>	<b>Schweregrad/Risiko</b>	<b>Diagnosen und Remissionsstatus</b>
Nimer 1994		Nicht für ALL getrennt berichtet	Nicht für ALL getrennt berichtet	n. g.	
Intervention TZD	4	34 (14-50) vs.	37/63		ALL in CR1 oder CR2 vs.
Kontrolle	4	39 (20-47)	63/37		ALL in CR2
Wagner 2005*					
Intervention TZD	18	34 (20-53)	39/61	n. g.	ALL CR 1-2 oder Rezidiv 1-≥2 vs.
Kontrolle	29	32 (19-54)	45/55	n. g.	ALL in CR 1-≥4 oder Rezidiv 1-≥2 oder PIF, unbekannt bei 3,5%
* Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F); Geschlecht unbekannt bei einem erwachsenen Patienten mit akuter Leukämie PIF: primäres Induktionsversagen					

Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien)

<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Alter in Jahren Median (Range)</b>	<b>Geschlecht w /m (%)</b>	<b>Schweregrad/Risiko</b>	<b>Diagnosen und Remissionsstatus</b>
Atkinson 1988					
Intervention TZD	6	23 (17-39)	33/67	n. g.	ALL in CR1
Kontrolle	10	17 (15-42)	50/50	n. g.	ALL in CR1

## Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien)

<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Alter in Jahren (Range)</b>	<b>Geschlecht w /m (%)</b>	<b>Schweregrad/Risiko</b>	<b>Diagnosen und Remissionsstatus</b>
Nimer 1994		Nicht für AML getrennt berichtet	Nicht für AML getrennt berichtet		
Intervention TZD	7	34 (14-50)	37/63	n. g.	AML in CR1 oder CR2 vs.
Kontrolle	8	39 (20-47)	63/37	n. g.	AML in CR1 oder CR2
Wagner 2005*					
Intervention TZD	40	30 (19-55)	40/60	n. g.	AML in CR 1-3 oder Rezidiv 1- ≥2 oder PIF
Kontrolle	35	36 (19-53)	35/65**	n. g.	vs. AML in CR 1-2 oder Rezidiv 1-≥2 oder PIF
* Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F)					
** Geschlecht unbekannt bei 2 AML-Patienten in der Kontrollgruppe					
PIF: primäres Induktionsversagen					

## Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 33: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien)

<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Alter in Jahren Median (Range)</b>	<b>Geschlecht w /m (%)</b>	<b>Schweregrad/Risiko</b>	<b>Diagnosen und Remissionsstatus</b>
Atkinson 1988*					
Intervention TZD	6	26 (22-48)	50/50	n. g.	AML in CR1
Kontrolle	13	33 (19-45)	31/69	n. g.	AML in CR1
Schiller 1992s					
Intervention TZD	10	Nicht für Gruppen getrennt berichtet	Nicht für Gruppen getrennt berichtet	n. g.	AML in CR1: 10 vs.
Kontrolle	17	Gesamtstudienarm: 33 (16 43)	Gesamtstudienarm: 50/50	n. g.	AML in CR1: 17
Hale 1998					
Intervention TZD	50	30 (14-47)	62/38	n. g.	AML in CR1 vs.
Kontrolle	459	31 (14-56)	50/50	n. g.	AML in CR1
Martinez 1999					
Intervention TZD	9	37 (24–53)	11/89	n. g.	AML in CR1 oder zytogenetischem Rezidiv oder RAEB-T vs.
Kontrolle	6	36 (30-47)	17/83	n. g.	AML in CR1 oder CR2 oder Rezidiv

Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 33

<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Alter in Jahren Median (Range)</b>	<b>Geschlecht w /m (%)</b>	<b>Schweregrad/Risiko</b>	<b>Diagnosen und Remissionsstatus</b>
Urbano-Ispizua 2001			n .g.	Risikogruppe nach Zytogenetik**:	
Intervention TZD	29	40 (17-57)		Günstig: 1, intermediär: 19, ungünstig: 1 vs.	AML in CR1
Kontrolle	29	38 (17-55)		Günstig: 2, intermediär: 16, ungünstig: 1	AML in CR1
* Dateninkonsistenz in der Publikation					
** Nicht für alle Patienten mit AML berichtet.					

## Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 34: Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML - Ein- und Ausschlusskriterien (randomisierte Studien)

<b>Studie</b>	<b>Diagnose(n)</b> (Anteil in Prüf-/ Kontrollgruppe)	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Nimer 1994	ALL (21/21%) AML (37/42%) Weitere in Gesamtstudie: CML	- Patienten mit AML oder ALL in CR1 oder CR2 - Patienten mit CML in CP - HLA-identischer Geschwisterspender	n. g.
Wagner 2005	ALL (9/14%)* AML (20/20/17%)* ALL Kinder (12/8%)* AML Kinder (4/9%)* Weitere in Gesamtstudie: CML, MDS, „andere“ Leukämien, NHL	- alloSZT mit nicht verwandtem Spender - AML, ALL, CML, BAL, JMML, MDS, LBL oder NHL - Jünger als 56 Jahre - Multiorgantest vor Studieneinschluss mit Bestimmung mehrerer Laborparameter und Überprüfung der Herz und Lungenfunktion	- Geeigneter verwandter Spender - Vorausgegangene SZT - Aktive leukämische ZNS- und Haut-Beteiligung - Karnofsky-Index <70% - Lansky-Index <50% - Primäre Myelofibrose - Notwendigkeit einer mediastinalen Bestrahlung - Patienten mit Infektionen (auch HIV) - schwangere oder stillende Patientinnen
* Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F), Prozentzahlen für erwachsene Patienten.			

Tabelle 35: Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL - Ein- und Ausschlusskriterien (nicht randomisierte Studien)

<b>Studie</b>	<b>Diagnose(n)</b> (Anteil in Prüf-/ Kontrollgruppe)	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Atkinson 1988	ALL (50/40%) AML (50/52%)	n. g.	n. g.

Tabelle 36: Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML - Ein- und Ausschlusskriterien (nicht randomisierte Studien)

<b>Studie</b>	<b>Diagnose(n)</b> (Anteil in Prüf-/ Kontrollgruppe)	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Atkinson 1988*	AML (50/52%) ALL (50/40%)	n. g.	n. g.
Schiller 1992s	AML	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit Erstdiagnose AML in kompletter Remission nach 1-2 Induktionszyklen</li> <li>- Alter 16 –45 Jahre</li> <li>- Patienten mit Übereinstimmung von <math>\geq 5</math> HLA-Antigenen nach Serologie mit Familienspendern wurden in KMT-Gruppe eingeschlossen</li> </ul>	Schwere Nieren-, Leber oder Herzerkrankungen

Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 36

Studie	Diagnose(n) (Anteil in Prüf-/ Kontrollgruppe)	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Hale 1998**	AML	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter &gt;13 Jahre</li> <li>- SZT für AML in CR1</li> <li>- HLA-identische Geschwisterspender</li> <li>- Konditionierung mit Cyclophosphamid und TBI</li> </ul> <p><b>Zusätzlich für Interventionsgruppe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meldung der Patientendaten an „Campath User“-Datenbank</li> <li>- T-Zell Depletion in-vitro mit Campath 1M</li> <li>- Keine Bestrahlung von Lymphknoten</li> <li>- Keine immunsuppressive Therapie nach SZT</li> </ul> <p><b>Zusätzlich für Kontrollgruppe (IBMTR):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transplantation zwischen 1984 und 1995</li> <li>- MTX und CyA für GvHD Prophylaxe</li> </ul>	<p><b>Interventionsgruppe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infusion von Antikörpern (z.B. Campath-1G in-vivo)</li> <li>- Immunsuppression nach SZT</li> </ul> <p><b>IBMTR:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ATG bei Konditionierung</li> <li>- Transplantationen aus den drei Zentren der Studie (London, Riyadh, Ulm)</li> </ul>
Martinez 1999*	AML (50/40) Weitere in Gesamtstudie: ALL, MDS, CML, CMML, Histiozytose X, CLL, NHL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HLA-identische Geschwisterspender</li> </ul>	n. g.

Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 36

<b>Studie</b>	<b>Diagnose(n)</b> (Anteil in Prüf-/ Kontrollgruppe)	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Urbano-Ispizua 2001	AML (58/58%) Weitere in Gesamtstudie: MDS, CML	- AML in CR 1, RAEB/RAEB-T (und CML in CR1) - HLA-identische Geschwisterspender - Keine vorangegangene Transplantation	n. g.
* Tabellarische Auflistung der Endpunkte jedes einzelnen Patienten			
** Einschluss- und Ausschlusskriterien entsprechen Selektionsfiltern für Datenbanken			

Tabelle 37: Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML - Studien- und Publikationsqualität (randomisierte Studien)

<b>Studie</b>	<b>Randomisierung adäquat / Concealment adäquat / Verblindung</b>	<b>Vergleichbarkeit der Gruppen</b>	<b>Fallzahl- planung</b>	<b>Studienabbrucher dokumentiert/ Abbruchgründe genannt</b>	<b>Adäquate ITT-Analyse</b>	<b>Daten- konsistenz</b>	<b>Studien- / Publikations- qualität</b>
Nimer 1994	Unklar / gegeben* / behandelnde Ärzte und Patienten	Nicht alle Patientendaten getrennt berichtet, daher unklar; CR-Status bei ALL zu Ungunsten der Kontrollgruppe verschoben	Keine	Keine	Ja	Gegeben	Unklar
Wagner 2005**	Unklar / gegeben / Endpunkterhebung	Teilweise nicht gegeben in Bezug auf Alter, Remissions- bzw. Rezidivstatus	Für Gesamt- kollektiv, aber nicht in Bezug auf einzelne Entitäten	n. g.	Ja, in Bezug auf DFS	Gegeben	Unklar
<p>* Studie als doppelblind beschrieben; somit kann vermutlich von verdeckter Zuteilung ausgegangen werden.  ** Daten beruhen auf Subgruppenanalyse (Wagner 2005: Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F)</p>							

Tabelle 38: Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL - Studien- und Publikationsqualität (nicht randomisierte Studien)

<b>Studie</b>	<b>Verblindung</b>	<b>Vergleichbarkeit der Gruppen</b>	<b>Fallzahlplanung</b>	<b>Studienabbrucher dokumentiert/ Abbruchgründe genannt</b>	<b>Datenkonsistenz</b>	<b>Studien-/ Publikationsqualität</b>
Atkinson 1988*	n. g.	Unklar	Keine	Nicht erkennbar	Nicht gegeben	Grobe Mängel
* Daten beruhen auf Subgruppenanalyse (Tabellarische Auflistung der Endpunkte jedes einzelnen Patienten)						

## Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 39: Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML - Studien- und Publikationsqualität (nicht randomisierte Studien)

<b>Studie</b>	<b>Verblindung</b>	<b>Vergleichbarkeit der Gruppen</b>	<b>Fallzahlplanung</b>	<b>Studienabbrucher dokumentiert/ Abbruchgründe genannt</b>	<b>Datenkonsistenz</b>	<b>Studien-/ Publikationsqualität</b>
Atkinson 1988* <sup>#</sup>	n. g.	Unklar	Keine	Nicht erkennbar	Nicht gegeben	Grobe Mängel
Schiller 1992s* <sup>#</sup>	n. g.	Unklar	Keine	Nicht erkennbar	Unklar	Grobe Mängel
Hale 1998	n. g.	Unklar	Keine	Nicht überprüfbar <sup>§</sup>	Gegeben	Grobe Mängel
Martinez 1999* <sup>#</sup>	n. g.	Teilweise nicht gegeben für Remissions- bzw. Rezidivstatus	Keine	keine	Nicht gegeben	Grobe Mängel
Urbano-Ispizua 2001 <sup>#</sup>	n. g.	Unklar	Keine	n. g.	Gegeben	Grobe Mängel
* Tabellarische Auflistung der Endpunkte jedes einzelnen Patienten # Daten beruhen auf Subgruppenanalyse § Registerauswertung						

Vorbericht N05/03-A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 40: Stammzelltransplantation mit/ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats – wesentliche Therapiekomponenten

Studie	Konditionierungstherapie in		Methodik der T-Zell-Depletion	Zusätzliche GvHD-Prophylaxe in Interventions- bzw. Kontrollgruppe		Stammzellquelle
	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe				
Nimer 1994	Cyclophosphamid mit fraktionierter TBI und Cytarabin	Cyclophosphamid mit fraktionierter TBI und Cytarabin	T-Zell-spezifischer Antikörper (anti-CD8) und Komplement (enge Spezifität)	CsA	CsA	Knochenmark von HLA-identischem Geschwisterspender
Wagner 2005	<i>Elutriationszentren:</i> Cyclophosphamid mit fraktionierter TBI und ATG; <i>T10B9-Zentren:</i> Cyclophosphamid mit fraktionierter TBI und Cytarabin <sup>§</sup>	Cyclophosphamid mit fraktionierter TBI*	- Elutriation - T-Zell-spezifischer Antikörper (T10B9) und Komplement (enge Spezifität)	CsA	CsA/MTX	Knochenmark von nicht verwandtem Spender (Nicht-Übereinstimmung in HLA-Merkmalen bei bis zu 28%)
Atkinson 1988	Cyclophosphamid mit fraktionierter TBI	Cyclophosphamid mit fraktionierter TBI	(Mischung von) T-Zell-spezifischen Antikörper(n) (anti-CD2 bzw. anti-CD2 und anti-CD8) und Komplement (weite Spezifität)	CsA	CsA	Knochenmark von HLA-identischen Geschwisterspender

Fortsetzung Tabelle 40

Studie	Konditionierungstherapie in		Methodik der T-Zell-Depletion	Zusätzliche GvHD-Prophylaxe in Interventions- bzw. Kontrollgruppe		Stammzellquelle
	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe				
Schiller 1992s	Cyclophosphamid mit fraktionierter TBI mit oder ohne Cytarabin; Cytarabin in Kombination mit TBI und TLI, Cytarabin mit TBI und Mitoxantron	Cytarabin mit fraktionierter TBI; Cyclophosphamid mit fraktionierter TBI mit oder ohne Cytarabin	T-Zell-spezifischer Antikörper (anti-CD2 bzw. anti-CD8) mit Komplement (2 x weite, 8 x enge Spezifität)	CsA/MTX	CsA/MTX	Knochenmark von in $\geq 5$ HLA-Merkmalen übereinstimmenden verwandten Spendern
Hale 1998	Cyclophosphamid mit TBI <i>ohne</i> TLI oder ATG	Cyclophosphamid mit TBI <i>ohne</i> TLI oder ATG	T-Zell-spezifischer Antikörper mit Komplement (Campath 1M)	keine	CsA/MTX	Knochenmark von HLA-identischem Geschwisterspender
Martinez 1999	Cyclophosphamid mit fraktionierter TBI	Cyclophosphamid mit fraktionierter TBI (andere Dosis als in Interventionsgruppe); bei einigen Patienten Busulfan	CD34-Selektion mittels Immunoabsorption	CsA und Steroide	CsA/MTX	Peripheres Blut von HLA-identischen Geschwistern

Fortsetzung Tabelle 40

Studie	Konditionierungstherapie in		Methodik der T-Zell-Depletion	Zusätzliche GvHD-Prophylaxe in Interventions- bzw. Kontrollgruppe		Stammzellquelle
	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe				
Urbano-Ispizua 2001	56% der Pat. Cyclophosphamid mit TBI, keine Angaben zur Konditionierungstherapie der übrigen Patienten	22% der Pat. Cyclophosphamid mit TBI, keine Angaben zur Konditionierungstherapie der übrigen Patienten	CD34-Selektion mittels Immunoabsorption	CsA (bei einigen Patienten auch Steroide)	CsA/MTX	Peripheres Blut von HLA-identischen Geschwistern
* Unterschiedliche Dosierung, Strahlendosis und Fraktionierung in den beiden Zentren.						

## 5.2.5 Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf

Die wesentlichen Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien sind im Folgenden kurz tabellarisch zusammengefasst. Da für diese Fragestellung lediglich Daten eines Studienarms mit einer den Einschlusskriterien entsprechenden Prüfintervention bewertet wurden, wurde auf eine biometrische Qualitätsbewertung des Studiendesigns verzichtet.

### 5.2.5.1 Tabellen: Designaspekte der Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären Patienten

Tabelle 41: Wesentliche Charakteristika der bewerteten Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären ALL-Patienten

Studie	Studien-design	Zahl der bewerteten refraktären Patienten	Alter der Patienten	Transplantationsform	Spendertyp	Anmerkungen
Bornhäuser 2001	Prospektiv	4	33-62	Dosisreduzierte allogene SZT	Nicht verwandter Spender	Refraktärer Status n. g.
Arnold 2002	Retro-spektiv	Primär: 1 Sekundär: 1	34-36	Dosisreduzierte allogene SZT	Familienspender, nicht verwandter Spender	
Martino 2003	Prospektiv	Primär: 1 Sekundär: 6	23-63	Dosisreduzierte allogene SZT	Familienspender, nicht verwandter Spender	
Hamaki 2005	Retro-spektiv	Primär: 5	17-56	Dosisreduzierte allogene SZT	Familienspender, nicht verwandter Spender	
Nakase 2006	Retro-spektiv	Primär: 2	45-53	Dosisreduzierte/myeloablative allogene SZT	Nicht verwandter Spender	Unklar, ob dosisreduzierte SZT bei beiden Pat. durchgeführt

Tabelle 42: Wesentliche Charakteristika der bewerteten Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären AML-Patienten

Studie	Studien-design	Zahl der bewerteten refraktären Patienten	Alter der Patienten	Transplantationsform	Spendertyp	Anmerkungen
Giralt 1997*	Prospektiv	10	27-71	Dosisreduzierte allogene SZT	Familienspender	Refraktärer Status n. g.
Bornhäuser 2001* <sup>#</sup>	Prospektiv	4	25-55	Dosisreduzierte allogene SZT	Nicht verwandter Spender	Refraktärer Status n. g.

Fortsetzung Tabelle 42

Studie	Studien- design	Zahl der bewerteten refraktären Patienten	Alter der Patienten	Transplan- tationsform	Spendertyp	Anmerkungen
Gürman 2001*	Unklar	sekundär: 2	26-29	Dosisreduzierte allogene SZT	Familien- spender	
Basara 2002* <sup>#</sup>	Prospektiv	4	21-63	Dosisreduzierte allogene SZT	Familien- spender, nicht verwandter Spender	Refraktärer Status n .g.
Schlenk 2002*	Prospektiv	2	63-64	Dosisreduzierte allogene SZT	Familien- spender	Refraktärer Status n .g.
Wong 2003*	Prospektiv	Primär: 1 Sekundär: 7	55-64	Dosisreduzierte allogene SZT	Nicht verwandter Spender	
Massenkeil 2004* <sup>#</sup>	prospektiv	2	34-59	Dosisreduzierte allogene SZT	Familien- spender	Refraktärer Status n .g.
Claxton 2005* <sup>#</sup>	prospektiv	Primär: 2 Sekundär: 5	34-72	Dosisreduzierte allogene SZT	Familien- spender, nicht verwandter Spender	
Kobayashi 2005*	prospektiv	Primär: 3	52-54	Dosisreduzierte allogene SZT	Familien- spender	
Schmid 2005	prospektiv	Primär: 21 Sekundär: 6	19-53	Dosisreduzierte allogene SZT	Familien- spender, nicht verwandter Spender	4 sAML Pat
Solomon 2005*	prospektiv	3	Gesamt- studie (16 Pat.): Median 65 (52-73)	Dosisreduzierte allogene SZT mit T-Zell- Depletion	Familien- spender	Refraktärer Status n .g.
Blum 2006* <sup>#</sup>	retro- spektiv	Primär: 7 Sekundär: 5	17-55	Myeloablativ allogene SZT	Nicht verwandter Spender	Auswertung eines Krankenhaus- registers
Schmid 2006	prospektiv	Primär: 37	Gesamt- studie (103 Pat.): Median 52 (19-68)	Dosisreduzierte allogene SZT	Familien- spender, nicht verwandter Spender	Pat. mit primärem Induktionsversagen
* Datenextraktion aus tabellarischer Darstellung in der Studie						
<sup>#</sup> tAML-Patienten (RAEB-T) in Bewertung eingeschlossen						

### **5.3 Ergebnisse zu den Therapiezielen**

Im Folgenden sind die Ergebnisse für alle vier Fragestellungen dargestellt, jeweils getrennt für ALL- bzw. AML-Patienten. Die folgenden Zielgrößen wurden untersucht: Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, Rezidive, transplantationsassoziierte Mortalität, schwerwiegende Graft-versus-Host-Disease (GvHD), schwerwiegende Infektionen, weitere schwerwiegende Komplikationen sowie Lebensqualität. Dabei wurden Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und Rezidive in den meisten Studien dargestellt, während Angaben zu den anderen Zielgrößen nur vereinzelt zu finden waren.

#### **5.3.1 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei ALL**

Zu dieser Fragestellung konnten keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

#### **5.3.2 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei AML**

Zu dieser Fragestellung wurden keine Studien identifiziert, die den Einschlusskriterien des Berichtsplans entsprachen.

#### **5.3.3 Autologe Stammzelltransplantation bei ALL**

Zu allen betrachteten Endpunkten wurden die Ergebnisse in den folgenden Tabellen zusammengefasst. Die Sortierung der Studien erfolgte nach dem Anteil der Hochrisikopatienten in der jeweiligen Studienpopulation. Die Definition eines hohen Risikos unterschied sich nur geringfügig zwischen den einzelnen Studien. Bei LALA-85a fehlten Angaben zum Risikostatus. Die Studie wurde daher jeweils am Ende einer Tabelle aufgeführt.

##### **5.3.3.1 Gesamtüberleben (OS)**

Eine Auswertung in Bezug auf das Gesamtüberleben wurde in vier Studien durchgeführt. In der LALA-85a-Studie waren die angegebenen Werte für dieses Kriterium nur aus den Angaben im Text zu errechnen.

Es zeigte sich tendenziell bei PETHEMA ALL-93a ein Vorteil sowohl im 5-Jahresüberleben als auch in der medianen Überlebenszeit für die Chemotherapiegruppe, der jedoch nicht statistisch signifikant war (Auswertung einschließlich Patienten mit Philadelphia-Chromosom:  $p=0,17$ ; ohne Philadelphia-Chromosom-positive ALL-Patienten  $p=0,33$ ). In der LALA-87a Studie ergab sich ein tendenziell besseres Ergebnis im 10-Jahresüberleben für Standardrisiko- und ein tendenziell schlechteres Ergebnis für Hochrisikopatienten, die ASZT

erhalten hatten. Beide Ergebnisse waren auch hier nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Standardrisiko: p-Wert nicht genannt; Hochrisiko: p=0,7). In der medianen Überlebenszeit und im 3-Jahresüberleben waren ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede erkennbar, allerdings weisen die unterschiedlichen Richtungen (bei den Überlebensraten und der medianen Überlebenszeit für die Gesamtgruppe) auf sich überkreuzende Überlebenskurven hin. In der LALA-94a Studie ergaben sich Hinweise für einen Vorteil der ASZT. Inferenzstatistisch ausgewertet wurde das 3-Jahres-Überleben, es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen ASZT und CTx (p=0,08). Auch bei LALA-85a war das Ergebnis für die ASZT zum Zeitpunkt der medianen Beobachtungszeit von 30 Monaten geringfügig besser.

Insgesamt stellte sich kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Interventionen dar.

Tabelle 43: Gesamtüberleben nach autologer Stammzelltransplantation - ALL (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Bewertungsmethode	Intervention (ASZT)	Kontrolle (CTx)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
PETHEMA ALL-93a	ALL in CR1, 100% Hochrisikopatienten	5-JÜ inkl. Ph+ Patienten (Kaplan-Meier)	37% (95% KI 25-49)	50% (95% KI 38-65)	Protokolleintritt bis Tod/letzter Follow-up; p=0,17 (Log-rank-Test)
		5-JÜ ohne Ph+ Patienten (Kaplan-Meier)	43% (95% KI 29-58)	52% (95% KI 39-65)	
		Median inkl. Ph+ Patienten	34 Monate (95% KI 17-51)	67 Monate (n. g.)	
		Median ohne Ph+ Patienten	36 Monate (95% KI 16-56)	n. g.	
LALA-94a	ALL in CR1 und CR2, 100% Hochrisikopatienten	3-JÜ (Kaplan-Meier)	44%	35%	Zeit vom Studieneintritt bis zum letzten Patientenkontakt; p=0,08 (Log-rank-Test)
		5-JÜ (Kaplan-Meier)	32%	21%	
		Median	28 Monate	26 Monate	

Fortsetzung Tabelle 43

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Bewertungsmethode	Intervention (ASZT)	Kontrolle (CTx)	Anmerkungen	
LALA-87a	ALL in CR1-3, Hochrisikopatienten: 34% ASZT, 40% CTx	3-JÜ (Kaplan-Meier)	49% ± 5% (SE)	42% ± 6% (SE)	Follow-up bis zum letzten bekannten Lebenstag des Pat.	
		10-JÜ (Kaplan-Meier)	34%	29%		
		10-JÜ Standardrisiko (Kaplan-Meier)	49%	40%		
		10-JÜ Hochrisiko (Kaplan-Meier)	10%	16%		p=0,7 (Log-rank-Test)
		Median	24 Monate (22-45)	28 Monate (25-45)		
LALA-85a	ALL in CR1	Überleben bei im Median 30 Monaten Beobachtungszeit	19 von 35 (54%)	15 von 32 (47%)	Aus Angaben im Text errechnet	
3-JÜ, 5-JÜ, 10-JÜ: 3-, 5-, 10-Jahresüberleben Ph+ Patienten: Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL Soweit ein interferenzstatistischer Test durchgeführt wurde, ist der p-Wert angegeben.						

### 5.3.3.2 Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Alle genannten Studien wurden mit Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben ausgewertet. Dabei war die Datenqualität unterschiedlich: Bei Bernasconi 1992a wurde der Zeitpunkt, auf den sich die angegebenen Werte beziehen, nicht genannt. In der LALA-85a Studie wurden keine Daten berichtet, sondern nur in einem Satz mitgeteilt, dass zwischen den Therapiearmen kein Unterschied vorliege. In der EORTC ALL-3a Studie wurde nur die Zahl der Patienten unter Risiko angegeben. Außerdem wurde von 15 beobachteten Ereignissen in der ASZT-Gruppe und 13 in der CTx-Gruppe gesprochen, deren Bedeutung und Zeitpunkt unklar bleibt. Ein aus der zugehörigen Überlebenszeitkurve abgelesener Median war in der Chemotherapiegruppe etwas höher. Ein inferenzstatistischer Vergleich zwischen den Gruppen wurde nur in LALA-87a, LALA-94a und PETHEMA ALL-93a durchgeführt.

Unter den genannten Einschränkungen ergab eine Studie tendenziell einen Vorteil für die ASZT (LALA-94a). Bei Bernasconi war die mediane Überlebenszeit in der ASZT-Gruppe länger, in der Auswertung nach 56 Monaten war die Rate der Überlebenden allerdings in der Chemotherapiegruppe höher. In der PETHEMA ALL-93a Studie zeigte sich ein Vorteil für die Chemotherapiepatienten, in der LALA-87a ein Vorteil für die ASZT im 3-Jahres-

Überleben, wobei hier wiederum ein Überkreuzen der Überlebenskurven angenommen werden muss.

Zusammenfassend stellte sich kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Interventionen dar. Die Studien ergaben widersprüchliche Ergebnisse

Tabelle 44: Krankheitsfreies Überleben nach autologer Stammzelltransplantation bei ALL (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Bewertungsmethode	Intervention (ASZT)	Kontrolle (CTx)	Anmerkungen	
			Ergebnis	Ergebnis		
PETHEMA ALL-93a	ALL in CR1	5-J-DFS inkl. Ph+ Patienten (Kaplan-Meier)	35% (95% KI 23-47)	44% (95% KI 32-56)	Erreichen der CR bis zum ersten Rezidiv, Tod oder letzten Follow-up; p=0,19 (Log-rank-Test)	
		5-J-DFS ohne Ph+ Patienten (Kaplan-Meier)	40% (95% KI 26-52)	51% (95% KI 37-67)		p=0,30 (Log-rank-Test)
		Median inkl. Ph+ Patienten	13 Monate (95% KI 0-26)	38 Monate (95% KI 22-54)		
		Median ohne Ph+ Patienten	23 Monate (95% KI 1-46)	n. g.		
LALA-94a	ALL in CR1 und CR2	3-J-DFS (Kaplan-Meier)	39%	24%	Zeit nach Erreichen der CR bis zum Tod, Rezidiv oder letzten Patientenkontakt; p=0,08 (Log-rank-Test)	
		5-J-DFS (Kaplan-Meier)	25%	13%		
		Median	15 Monate	11 Monate		
EORTC ALL-3a	ALL und NHL in CR1	Median	14 Monate	17 Monate	Werte aus Abbildung abgelesen	

Fortsetzung Tabelle 44

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Bewertungsmethode	Intervention (ASZT)	Kontrolle (CTx)	Anmerkungen
Bernasconi 1992a	ALL in CR1	Auswertung nach 56 Monaten	5 von 14 (36%)	7 von 15 (47%)	Zeitpunkt, auf den sich die Werte beziehen, ist unklar.
		Median	18 Monate	12 Monate	Werte aus Abbildung abgelesen
LALA-87a	ALL in CR1-3	3-J-DFS (Kaplan-Meier)	39% ± 5% (SE)	32 ± 5% (SE)	p=0,8 (Log-rank-Test)
		Median	15 Monate (12-26)	20 Monate (16-28)	
3-J-, 5-J-DFS: krankheitsfreies Überleben nach 3 bzw. 5 Jahren Soweit in der Studie ein Interferenzstatistischer Test durchgeführt wurde, ist der p-Wert angegeben.					

### 5.3.3.3 Rezidiv

In vier der betrachteten Studien war eine Auswertung der Rezidive verwertbar. In den übrigen Studien lagen keine Daten vor oder waren nicht nach Gruppen ausgewertet.

Die LALA-94a und die LALA-87a Studien wiesen auf einen Vorteil nach Transplantation hin. In PETHEMA ALL-93a und LALA-85a Studie zeigten die Patienten der Chemotherapiegruppe bessere Ergebnisse. Die genannten Unterschiede waren entweder statistisch nicht signifikant oder auf eine Signifikanzaussage wurde ganz verzichtet.

Wie bereits bei anderen Endpunkten deuteten auch hier die Ergebnisse in beide Richtungen ohne eindeutigen Vorteil für eine der beiden Therapieoptionen.

Tabelle 45: Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation bei ALL (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Bewertungsmethode	Intervention (ASZT)	Kontrolle (CTx)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
PETHEMA ALL-93a	ALL in CR1	5-Jahres-Rate für Rezidive (Kaplan-Meier)	57% (95% KI 41-73)	46% (95% KI 32-60%)	Wiederkehr der Krankheit an jeder Körperstelle nach Erreichen einer CR; p=0,19 (Log-rank-Test)
		Mediane Zeit bis zum Rezidiv	31 Monate	n. g.	
LALA-94a	ALL in CR1 und CR2	Kumulative Inzidenz (CI) nach 3 Jahren für Rezidive	54%	67%	Wiederauftreten leukämischer Zellen im Knochenmark und/oder klinisches Bild der Erkrankung.
		CI nach 5 Jahren für Rezidive	60%	70%	
LALA-87a	ALL in CR1-3	n. g.	57%	61%	Keine Signifikanzangabe
LALA-85a	ALL in CR1	Rezidive bei im 30 Monaten medianer Beobachtungszeit	24 von 35 (69%)	17 von 32 (53%)	Aus Angaben im Text errechnet

Soweit in der Studie ein interferenzstatistischer Test durchgeführt wurde, ist der p-Wert angegeben.

### 5.3.3.4 Therapiebedingte Komplikationen

#### Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität (TRM)

Daten zu dieser Zielgröße fanden sich in drei Studien, jedoch ohne nähere Erläuterung. In den übrigen Studien lagen keine Daten vor oder waren nicht nach Gruppen ausgewertet. Für die Beurteilung der Vergleichsintervention Chemotherapie wurden alle therapieassoziierten Todesfälle berücksichtigt.

In der PETHEMA ALL-93a Studie werden sowohl transplantationsassoziierte als auch weitere therapiebedingte Todesfälle berichtet, die nicht direkt mit der ASZT in Verbindung standen. Neben einem solchen Todesfall in der ASZT-Gruppe hatte ein Patient der CTx-Gruppe eine allogene Stammzelltransplantation erhalten und war verstorben. In der Auswertung von LALA-94a fand sich keine direkte Angabe der transplantationsassoziierten Mortalität, sondern nur der gesamten therapieassoziierten Mortalität. Es zeigte sich eine zunächst höhere Mortalität der ASZT-Gruppe (7 vs. 0%), die sich bis zum Zeitpunkt von fünf Jahren in einen Vorteil gegenüber der Chemotherapie-Gruppe umdrehte (17 vs. 28% Mortalität). In der LALA-87a-Studie ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen

den Gruppen. Sowohl nach ASZT als auch in der CTx-Gruppe traten vier behandlungsassoziierte Todesfälle auf.

Zusammenfassend stellte sich wiederum kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Interventionen dar.

Tabelle 46: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach autologer Stammzelltransplantation / Chemotherapie bei ALL (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Bewertungsmethode	Intervention (ASZT)	Kontrolle (CTx)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
PETHEMA ALL-93a	ALL in CR1	Todesfälle	5 von 50 (10%)	6 von 48 (13%)	Zeitpunkt unklar
LALA-94a	ALL in CR1 und CR2	Kumulative Inzidenz nach 3 Jahren	7%	0%	Alle therapiebedingten Todesfälle
		Kumulative Inzidenz nach 5 Jahren	17%	28%	Alle therapiebedingten Todesfälle
LALA-87a	ALL in CR1-3	Todesfälle	4 von 95 (4%)	4 von 96 (4%)	In der Interventionsgruppe Todesfälle nach ASZT; in der Kontrollgruppe alle therapiebedingten Todesfälle

Schwerwiegende (akute / chronische) GVHD (aGvHD/cGvHD)

Dieses Kriterium spielte beim Vergleich von autologer Stammzelltransplantation mit Chemotherapie eine untergeordnete Rolle, da kein immunogenes Fremdmaterial übertragen wurde. Der Endpunkt wurde in keiner der Studien untersucht.

Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektion

Nur in einer Studie wurden Angaben zu dieser Zielgröße gemacht. In der LALA-87a Studie traten zwei Todesfälle durch Infektionen nach ASZT und keine in der CTx-Gruppe auf. Eine weitere Auswertung erfolgte nicht.

Tabelle 47: Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektion nach autologer Stammzelltransplantation bei ALL (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Bewertungsmethode	Intervention (ASZT)	Kontrolle (CTx)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
LALA-87a	ALL in CR1-3	Todesfälle durch Infektion	2 von 95 (2%)	0 von 96 (0%)	

#### Weitere schwerwiegende Komplikationen

Diese Zielgröße wurde in den in die die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nicht untersucht.

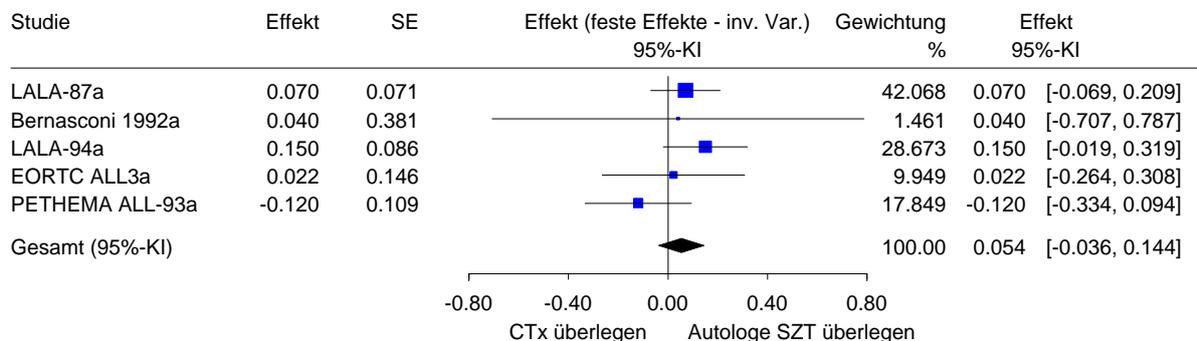
#### **5.3.3.5 Krankheitsbezogene Lebensqualität**

Diese Zielgröße wurde in den in die die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nicht untersucht.

#### **5.3.3.6 Meta-Analyse zum Vergleich der autologen Stammzelltransplantation mit Chemotherapie bei ALL**

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Wahl von Endpunkten in den Studien war es lediglich möglich, eine Meta-Analyse für die erkrankungsfreie Überlebenszeit durchzuführen. Dazu wurden Differenzen der geschätzten Raten (Kaplan-Meier-Schätzer) derjenigen Patienten, die mindestens drei Jahre in Remission waren, verwendet. Unter dieser Voraussetzung konnten bis auf LALA-85a alle Studien in die Meta-Analyse einbezogen werden. Die 3-Jahresraten inkl. der Standardfehler waren lediglich in der LALA-87a Studie konkret angegeben. Für die übrigen Studien war es möglich, die Raten und die Anzahl der Patienten, die nach drei Jahren noch unter Risiko standen, aus den Kaplan-Meier-Kurven hinreichend genau abzulesen. Mit Hilfe der Peto-Varianz-Formel ließen sich daraus die Standardfehler berechnen. Trotz Unterschiede in den Patientencharakteristika der einzelnen Studien zeigten sich keine Hinweise auf statistische Heterogenität ( $I^2=0\%$ ,  $p=0,42$ ). Für das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben ergab sich ein statistisch nicht signifikanter geringer Vorteil für die ASZT (Abbildung 4). Die Differenz der Raten betrug absolut 5,4% (95% KI: -3,6-14,4;  $p=0,243$ ). Für die Beurteilung der Daten ist der lange Zeitraum zwischen der ältesten und der aktuellsten Studie und die unterschiedliche methodische Qualität zu beachten. Die jüngste und methodisch beste Studie (PETHEMA-ALL-93a) zeigte einen nicht signifikanten Effekt zu Ungunsten der ASZT.

Vergleich 3-Jahres-Raten: krankheitsfreies Überleben  
 Distanzmaß: Differenz der Raten



Heterogenität:  $Q=3.89$ ,  $df=4$  ( $p=0.420$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.17 ( $p=0.243$ )

Abbildung 4: Meta-Analyse zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL

### 5.3.4 Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei ALL

Zur Fragestellung „Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei ALL“ liegen nur Ergebnisse einer nicht randomisierten Studie (Kojima 2005) vor, in der die nicht-myeloablative allogene (NMA) mit myeloablativer allogener Stammzelltransplantation (MA) bei älteren Patienten verglichen wurde. Die Daten beziehen sich jeweils auf eine Subgruppenanalyse von acht ALL-Patienten in der Interventionsgruppe und 27 Patienten in der Kontrolle. Weitere vergleichende Studien, insbesondere zum Vergleich mit der konventionellen Chemotherapie, wurden nicht identifiziert.

#### 5.3.4.1 Gesamtüberleben (OS)

In der Studie von Kojima 2005 ergab die Subgruppenauswertung für ALL-Patienten einen Vorteil für das 2-Jahres-Überleben von Patienten, die eine NMA erhielten, der jedoch nicht statistisch signifikant war (vollständig überlappende Konfidenzintervalle). Die Ergebnisse haben nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft, da sie einerseits auf einer sehr kleinen Zahl von Patienten (8 in der Interventionsgruppe bzw. 27 in der Kontrollgruppe) beruhen und andererseits nicht adjustiert sind. So wird beispielsweise die ungleiche Verteilung des Risikostatus der ALL-Patienten in den Gruppen zu Ungunsten der MA nicht berücksichtigt (s. a. 5.2.3.2).

Tabelle 48: Gesamtüberleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei ALL

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (MA)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Kojima 2005	ALL	2-Jahres-Überleben (Kaplan-Meier)	50% (95% KI 15-85)	33% (95% KI 16-51)	Daten aus einer Subgruppenanalyse; keine Signifikanzangabe

### 5.3.4.2 Krankheitsfreies Überleben (DFS)

In der einzigen vorliegenden Studie zu dieser Fragestellung wurde dieser Endpunkt nur indirekt anhand der Rezidive bzw. Progresse ausgewertet (s. folgenden Abschnitt).

### 5.3.4.3 Rezidiv/Progress

In der Publikation ist unklar, ob sich der Autor auf Progresse oder tatsächlich Rezidive, definiert als Progress bei Patienten mit zuvor kompletter Remission, bezieht. Die Häufigkeit der „Progresse“ war in der Prüf- und Kontrollintervention mit 3 von 8 (38%) bzw. 10 von 27 (38%) nahezu identisch. Wie beim Gesamtüberleben sind diese Daten auf Grund der geringen Patientenzahl und der fehlenden Adjustierung in der Aussagekraft sehr eingeschränkt.

### 5.3.4.4 Therapiebedingte Komplikationen

#### Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität (TRM)

Für diesen Endpunkt zeigte sich in der Subgruppenauswertung für ALL-Patienten ein Hinweis auf einen Vorteil zu Gunsten der NMA hinsichtlich transplantations-/ bzw. therapieassoziierter Todesfälle. Wiederum ist die Aussagekraft dieser Daten eingeschränkt, da die Patientenzahl wie zuvor beschrieben sehr klein und die Daten nicht adjustiert sind. Im Übrigen bestand bei der Gesamtmortalität eher ein Nachteil zu Ungunsten der NMA.

Tabelle 49: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei ALL

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (MA)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Kojima 2005	ALL	Todesfälle	2 von 8 (25%)	11 von 27 (41%)	Daten aus einer Subgruppenanalyse; keine Signifikanzangabe

Schwerwiegende akute oder chronische GVHD (aGvHD/cGvHD)

Der Endpunkt wurde in der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie nicht untersucht.

Schwere und lebensbedrohliche oder tödliche Infektion

Der Endpunkt wurde in der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie nicht untersucht.

Weitere schwerwiegende Komplikationen

Der Endpunkt wurde in der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie nicht untersucht.

#### **5.3.4.5 Krankheitsbezogene Lebensqualität**

Der Endpunkt wurde in der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie nicht untersucht.

#### **5.3.5 Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei AML**

Zu dieser Fragestellung liegt nur eine einzige randomisierte Studie (Mohty 2005) vor, welche die nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation (NMA) mit der konventionellen Chemotherapie (CTx) verglich. Aus dieser Studie wurde nur der Vergleich zwischen der Gruppe der Patienten, die einen Spender hatten, bzw. der Gruppe, für die kein Spender gefunden und die aufgrund dessen mit CTx behandelt wurde (ITT-Auswertung), in die Nutzenbewertung einbezogen. Der Vergleich „Transplantierte“ vs. „Nicht-transplantierte Patienten“ wurde nicht betrachtet, da zum einen bei der (Sub-) Gruppe von Patienten, die trotz verfügbarem Spender nicht transplantiert wurden, von einer ungünstigeren Prognose ausgegangen werden muss. Zum anderen hatten die Patienten der transplantierten Gruppe durch das Warten auf die Transplantation (medianer Transplantationszeitpunkt 209 Tage nach Diagnose) einen nicht in dieser Auswertung berücksichtigten Überlebensvorteil gegenüber der CTx-Gruppe.

Zum Vergleich der NMA mit der myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation (MA) wurden bei der AML weiterhin drei retrospektive Studien mit einer Kontrollgruppe identifiziert.

##### **5.3.5.1 Gesamtüberleben (OS)**

Die einzige randomisierte Studie zum Vergleich der NMA mit der CTx (Mohty 2005) zeigte mit einer medianen Überlebenszeit von 48 vs. 23 Monaten ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben in der Interventionsgruppe.

Die vier retrospektiven Studien zum Vergleich der NMA mit der MA ergaben ebenfalls einen Vorteil für die nicht-myeloablative Konditionierung mit Ausnahme von Patienten, die nicht zum Zeitpunkt der Transplantation in Remission waren.

In der Auswertung des EBMT-Registers (Aoudjhane 2005) wurden neben nicht adjustierten Daten (für die Gesamtpopulation und für drei Subgruppen mit unterschiedlichem Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation) auch adjustierte Daten berichtet. Die multivariate Analyse ergab für die Gesamtgruppe einen geringen, statistisch nicht signifikanten Vorteil ( $p=0,08$ ) für die NMA (RR=0,79 [95% KI 0,61-1,01]).

In der Studie von de Lima 2004 lagen getrennte Daten für Patienten, die in CR bzw. nicht in Remission transplantiert wurden, vor. Für die Patienten, die in CR transplantiert wurden, zeigte sich ein Vorteil im Gesamtüberleben für die Prüflintervention. Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Verteilung der beiden in dieser Publikation gemeinsam berichteten Erkrankungen (AML/MDS) auf die jeweiligen Patientenuntergruppen (CR bzw. nicht in Remission) nicht bekannt ist. Für die Gesamtpopulation wurde eine Ungleichverteilung von 81% AML-Patienten in der NMA- und 68% in der MA-Gruppe angegeben. Weder der Anteil von MDS-Patienten noch die unterschiedliche Verteilung in den Gruppen wurde in der multivariaten Analyse berücksichtigt, so dass diese Ergebnisse zur weiteren Beurteilung nicht herangezogen wurden.

Die Subgruppenanalyse der tAML-Patienten zum Vergleich von NMA und zu MA von Scott 2006 ergab einen nicht signifikanten Vorteil für die Kontrollintervention. Bei der Adjustierung der Daten wurde der signifikante Altersunterschied von im Median neun Jahren zwischen Prüfgruppe und Kontrolle nicht berücksichtigt. Da das mediane Alter jedoch nur für das gesamte Patientenkollektiv und nicht getrennt für die tAML-Patienten angegeben wurde, ist unklar, ob eine Adjustierung für diese Zielgröße bei dieser Subgruppe von Bedeutung ist.

In der retrospektiven Studie von Kojima 2005 zeigte sich in der Subgruppenauswertung für AML ein statistisch signifikanter Vorteil im 2-Jahres-Gesamtüberleben für Patienten, die eine NMA erhalten hatten. Dieses Ergebnis wird jedoch durch einen niedrigeren Anteil von Hochrisikopatienten in der NMA Gruppe relativiert. Für die Gesamtpopulation (ALL/AML/CML) wurde von den Autoren eine multivariate Analyse durchgeführt, in der jedoch keine Adjustierung auf die verschiedenen Krankheitsbilder erfolgte. Wie bei der Studie von de Lima 2004 werden diese Daten daher für die weitere Bewertung nicht berücksichtigt.

Tabelle 50: Gesamtüberleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (CTx)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Mohty 2005	AML	Median	>48 Monate	Ca. 23 Monate	Werte aus Abbildung abgelesen p=0,04 (Log-rank-Test)

Tabelle 51: Gesamtüberleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (MA)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Aoudjhane 2005	AML	<u>Nicht adjustierte Daten:</u> 2-Jahres-Überleben (Kaplan-Meier)	47% ± 3%*	46% ± 3%*	p=0,43 (Log-rank-Test)
		<u>Adjustierte Daten:</u> RR	0,79 (95% KI 0,61-1,01)		p=0,08
de Lima 2004	AML/MDS in CR	Median	ca. 48 Monate	ca. 32 Monate	Werte aus Abbildung abgelesen p=0,085 (Log-rank-Test)
	AML/MDS nicht in Remission	Median	ca. 4 Monate	ca. 4 Monate	Werte aus Abbildung abgelesen p=0,777 (Log-rank-Test)
Kojima 2005	AML	2-Jahres-Überleben (Kaplan-Meier)	69% (95% KI 53-85%)	39% (95% KI 26-52%)	Daten aus einer Subgruppenanalyse; keine Signifikanzangabe
Scott 2006	tAML (RAEB-T)	<u>Adjustierte Daten:</u> RR	1,4 (95% KI 0,6-3,3)		p=0,47

\* Bedeutung dieser „±“-Angabe in der Publikation nicht definiert; vermutlich Standardfehler.

Tabelle 52: Gesamtüberleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation für AML Subgruppen

Studie	Subgruppe	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (MA)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Aoudjhane 2005	AML in CR1	2-Jahres-Überleben (Kaplan-Meier)	53% ± 5%*	56% ± 4%*	p=0,8 (Log-rank-Test)
	AML in CR2	2-Jahres-Überleben (Kaplan-Meier)	60% ± 7%*	50% ± 8%*	p=0,76 (Log-rank-Test)
	„Advanced“	2-Jahres-Überleben (Kaplan-Meier)	27% ± 6%*	23% ± 5%*	p=0,1 (Log-rank-Test)

\* Bedeutung dieser „±“-Angabe in der Publikation nicht definiert; vermutlich Standardfehler.

### 5.3.5.2 Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Die randomisierte Studie von Mohty 2005 zeigte ein statistisch signifikant höheres krankheitsfreies Überleben in der Prüfindervention im Vergleich zur Gruppe der Patienten, die eine konventionelle CTx erhielten.

Die Auswertung der nicht randomisierten Studien, die nicht-myeloablative mit myeloablative allogener Stammzelltransplantation verglichen, führt zu folgenden Ergebnissen:

Die multivariate Analyse aus der Registerevaluation von Aoudjhane 2005 ergab einen geringen, nicht statistisch signifikanten Vorteil ( $p=0,08$ ) für die NMA. Die nicht adjustierten Daten in der Gesamtpopulation zeigten in beiden Gruppen ein vergleichbares 2-Jahres krankheitsfreies Überleben. Hinweise auf einen Vorteil der Prüf- bzw. Kontrollintervention in Abhängigkeit vom Remissionsstatus der Patienten (Hinweis auf Vorteil für NMA in CR1, Hinweis auf Vorteil für MA in CR2) erwiesen sich als nicht statistisch signifikant.

Die Datenauswertung von de Lima 2004 berichtete einen Vorteil im 3-Jahres rezidivfreiem Überleben nach Durchführung der NMA, Angaben zur statistischen Signifikanz fehlten jedoch. Bei der Beurteilung der Ergebnisse sind die Gruppenunterschiede in der Verteilung der Anteile der in CR und nicht in Remission transplantierten bzw. AML-/MDS-Patienten zu berücksichtigen. Der Vorteil wurde in der multivariaten Analyse nicht bestätigt. In dieser Analyse wurde – wie zuvor beschrieben – jedoch nicht der unterschiedliche Anteil an MDS-Patienten in Prüf- und Kontrollgruppe berücksichtigt.

Die Subgruppenanalyse der tAML-Patienten zum Vergleich von NMA und zu MA von Scott 2006 zeigte einen nicht signifikanten Vorteil im krankheitsfreien Überleben (definiert als „krankheitsprogressionsfrei“ nach labor diagnostischen Kriterien) für die Kontrollintervention.

Es ist zu beachten, dass hier für diese Zielgröße unterschiedliche Kriterien für die Behandlungsgruppen definiert wurden.

In der Studie von Kojima 2005 lagen zu diesem Endpunkt keine auswertbaren Daten vor.

Tabelle 53: Krankheitsfreies Überleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (CTx)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Mohty 2005	AML	4-Jahres-DFS (Kaplan-Meier)	54%	30%	p=0,01 (Log-rank-Test)
DFS: krankheitsfreies Überleben					

Tabelle 54: Krankheitsfreies Überleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (MA)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Aoudjhane 2005	AML	<u>Nicht adjustierte Daten:</u> 2-Jahres-DFS (Kaplan-Meier)	40% ± 3%*	44% ± 3%*	p=0,8 (Log-rank-Test)
		<u>Adjustierte Daten:</u> RR	0,90 (95% KI 0,68-1,11)		p= 0,08
de Lima 2004	AML	3-Jahres-DFS	32%	19%	Berechnungsmethode unklar
Scott 2006	tAML (RAEB-T)	<u>Adjustierte Daten:</u> HR	1,4 (95% KI 0,6-3,2)		p=0,47
DFS: krankheitsfreies Überleben					
* Bedeutung dieser „±“-Angabe in der Publikation nicht definiert; vermutlich Standardfehler.					

Tabelle 55: Krankheitsfreies Überleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation für AML Subgruppen

Studie	Subgruppe	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (MA)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Aoudjhane 2005	AML in CR1	2-Jahres-DFS (Kaplan-Meier)	44% ± 5%*	54% ± 3%*	p=0,26 (Log-rank-Test)
	AML in CR2	2-Jahres-DFS (Kaplan-Meier)	55% ± 7%*	47% ± 8%*	p=0,81 (Log-rank-Test)
	„Advanced“	2-Jahres-DFS (Kaplan-Meier)	23% ± 5%*	21% ± 4%*	p=0,19 (Log-rank-Test)
DFS: krankheitsfreies Überleben * Bedeutung dieser „±“-Angabe in der Publikation nicht definiert; vermutlich Standardfehler.					

### 5.3.5.3 Rezidiv

In der Studie von Mohty 2005 wurde die Rezidivrate nur für den Vergleich „transplantierte“ versus „nicht-transplantierte“ Patienten ausgewertet, der jedoch aufgrund der Nicht-Vergleichbarkeit der Gruppen (s. o.) nicht interpretierbar ist und deshalb hier nicht dargestellt wird.

Zum Vergleich der nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation (NMA) mit der myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation (MA) konnten die Daten von drei nicht randomisierte Studien herangezogen werden:

Die Auswertung des EBMT-Registers, Aoudjhane 2005, zeigte hinsichtlich der Zahl der Patienten, die einen Rückfall erlitten, unabhängig vom Remissionsstatus statistisch signifikante Vorteile für die Kontrollintervention (MA). Dieser Vorteil bestätigte sich auch in der multivariaten Analyse (RR=1,78 (95% KI 1,3-2,43), p<0,001).

Ebenso ergab sich bei de Lima 2004 in der Prüfindervention eine deutlich höhere Rezidivquote, wobei diese Daten nicht auf die unterschiedliche Zusammensetzung bzgl. AML und MDS-Patienten von Kontroll- und Prüfgruppe adjustiert wurden.

Die Subgruppenauswertung der AML-Patienten von Kojima 2005 mit ebenfalls nur nicht adjustierten Daten ergab einen vergleichbaren Prozentsatz von Patienten, die einen Rückfall erlitten, in der Prüf- und Kontrollgruppe (38% in beiden Gruppen). Es ist jedoch wie bei der Auswertung für die ALL-Patienten unklar, ob sich diese Daten auf Prognose oder Rezidive beziehen.

Ebenso ergab die Subgruppenanalyse der tAML-Patienten zum Vergleich NMA mit MA in der Arbeit von Scott 2006 keinen Unterschied für die Krankheitsprogression in den

Behandlungsgruppen (HR= 1,0 [95% KI 0,3-3,0]). Es ist wie in der Studie von Kojima 2005 unklar, ob Krankheitsprogress mit Rezidiv gleichzusetzen ist.

Konkurrierende Risiken (s. Kap. 4.3.2.1) wurden bei Aoudjhane 2005 angegeben und als kumulative Inzidenz berücksichtigt. Weiterhin wurde bei Scott 2006 der Tod als konkurrierendes Risiko in die Auswertung einbezogen. Bei den beiden anderen Studien (de Lima 2004, Kojima 2005) fanden sich derartige Angaben nicht. Die Ergebnisse der Studien sind somit nur eingeschränkt untereinander vergleichbar.

Tabelle 56: Rezidiv nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (MA)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Aoudjhane 2005	AML	<u>Nicht adjustierte Daten:</u> 2-Jahres kumulative Inzidenz für Rezidive	41% ± 3%*	24% ± 2%*	p<0,001; konkurrierendes Risiko: Tod
		<u>Adjustierte Daten:</u> RR	1,78(KI 1,30-2,43)		p<0,001
de Lima 2004	AML	n. g.	63%	28% (FM 140)** 30% (FM 180)**	Keine Signifikanzangabe
* Bedeutung dieser „±“-Angabe in der Publikation nicht definiert; vermutlich Standardfehler. ** Daten von 2 getrennten Kontrollgruppen.					

Tabelle 57: Rezidiv nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation für AML-Subgruppen

Studie	Subgruppe	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (MA)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Aoudjhane 2005	AML in CR1	2-Jahres kumulative Inzidenz für Rezidive	33% ± 4%*	16% ± 3%*	p<0,001**
	AML in CR2	2-Jahres kumulative Inzidenz für Rezidive	28% ± 6%*	18% ± 6%*	p=0,04**
	„Advanced“	2-Jahres kumulative Inzidenz für Rezidive	64% ± 5%*	45% ± 5%*	p=0,06**
* Bedeutung dieser „±“-Angabe in der Publikation nicht definiert; vermutlich Standardfehler. ** Konkurrierendes Risiko: Tod					

### 5.3.5.4 Therapiebedingte Komplikationen

#### Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität (TRM)

Die randomisierte Studie von Mohty 2005 berichtete über eine transplantationsassoziierte Mortalitätsrate von 12% in der NMA-Gruppe, eine Angabe zur therapieassoziierten Mortalität in der CTx-Vergleichsgruppe fand sich nicht, so dass dieses Ergebnis keine Interpretation ermöglicht.

Bei der Bewertung der nicht randomisierten Studien zum Vergleich der NMA mit MA ergaben sich in drei der vier Studien Hinweise auf eine niedrigere transplantationsassoziierte Mortalität in der NMA-Gruppe. Dieser Vorteil war nur bei Aoudjhane 2005 statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Datenauswertung von de Lima 2004 beschrieb Todesfälle innerhalb der ersten hundert Tage, die nicht durch ein Rezidiv verursacht wurden. Dabei war die Anzahl der Todesfälle in der Prüfintervention erniedrigt. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p = 0,2$ ). Bei Kojima 2005 zeigte sich in der Subgruppenauswertung für AML ein Vorteil für Patienten, die eine NMA erhielten.

Lediglich bei Scott 2006 war die transplantationsassoziierte Mortalität gegenüber der Kontrollgruppe erhöht, der Unterschied war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,47$ ).

Angaben zu konkurrierenden Risiken fanden sich nur bei Aoudjhane 2005. Somit waren die Studien wiederum nur eingeschränkt untereinander vergleichbar.

Tabelle 58: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach nicht-myeloablative allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (MA)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Aoudjhane 2005	AML	<u>Nicht adjustierte Daten:</u> 2-Jahres kumulative Inzidenz	18% ± 2%*	32% ± 3%*	$p < 0,001$ ; konkurrierendes Risiko: Tod
		<u>Adjustierte Daten:</u> RR	0,48 (95% KI 0,33-0,68)		$p < 0,001$
de Lima 2004	AML	Mortalität in 100 Tagen post SZT	13%	26%	$p = 0,2$
Kojima 2005	AML	Ereignisse	8 von 33 (24%)	19 von 56 (34%)	Subgruppenanalyse; keine Signifikanzangabe
Scott 2006	AML (RAEB-T)	<u>Adjustierte Daten:</u> HR	1,5 (95% KI 0,5-5,0)		$p = 0,47$

\* Bedeutung dieser „±“-Angabe in der Publikation nicht definiert; vermutlich Standardfehler.

Tabelle 59: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation für AML Subgruppen

Studie	Subgruppe	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (MA)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Aoudjhane 2005	AML in CR1	2-Jahres kumulative Inzidenz	22% ± 3%*	30% ± 3%*	p=0,01**
	AML in CR2	2-Jahres kumulative Inzidenz	16% ± 6%*	34% ± 8%*	p=0,04**
	„Advanced“ <sup>c</sup>	2-Jahres kumulative Inzidenz	14% ± 3%*	34% ± 4%*	p=0,002**
* Bedeutung dieser „±“-Angabe in der Publikation nicht definiert; vermutlich Standardfehler. ** Konkurrierendes Risiko: Tod					

### Schwerwiegende (akute/chronische) GVHD (aGvHD/cGvHD)

Die randomisierte Studie von Mohty 2005 berichtete keine auswertbaren Daten zur GvHD.

In den nicht randomisierten Studien zum Vergleich der NMA mit MA zeigte sich bei Aoudjhane 2005 sowohl für die akute als auch chronische GvHD (aGvHD/cGvHD) ein Vorteil für die Prüflintervention. Bei der aGvHD lagen adjustierte Daten nur unter Einschluss der in diesem Bericht nicht berücksichtigten aGvHD Grad II vor. Für die der cGVHD zeigten die adjustierten Daten von Aoudjhane 2005 einen statistisch signifikanten Vorteil für die NMA Gruppe (RR=0,69 (95% KI 0,51-0,94), p= 0,02).

Auch de Lima 2004 berichtete einen Vorteil hinsichtlich aGvHD, cGvHD und Tod durch GvHD für die NMA-Gruppe, allerdings ohne Angabe von Ergebnisse für einen inferenzstatistischen Vergleich. Von Kojima 2005 und Scott 2006 lagen zu diesem Endpunkt keine auswertbaren Daten vor.

Tabelle 60: Akute GvHD nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (MA)	Anmerkungen
			Ergebnis	Art Ergebnis	
Aoudjhane 2005	AML	Grad III-IV Inzidenz bis Tag 100	8%	12%	p=0,12
de Lima 2004	AML	Grad III-IV Inzidenz bis Tag 100	11%	19%	Keine Signifikanzangabe
	AML	Tod durch GvHD	9%	26%	Keine Signifikanzangabe

Tabelle 61: Chronische GvHD nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (MA)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Aoudjhane 2005	AML	<u>Nicht adjustierte Daten:</u> 2-Jahres kumulative Inzidenz	48% ± 3%*	56% ± 3%*	p=0,64**
		<u>Adjustierte Daten:</u> RR	0,69 (95% KI 0,51-0,94)		p=0,02
de Lima 2004	AML	“rate”	27%	39%	Keine Signifikanzangabe

\* Bedeutung dieser „±“-Angabe in der Publikation nicht definiert; vermutlich Standardfehler.  
 \*\* Konkurrierendes Risiko "Tod" bei der Auswertung berücksichtigt.

### Tödliche Infektion

Der Endpunkt wurde von keiner der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersucht.

### Weitere schwerwiegende Komplikationen

Der Endpunkt wurde von keiner der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersucht.

### **5.3.5.5 Krankheitsbezogene Lebensqualität**

Der Endpunkt wurde von keiner der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersucht.

### **5.3.6 Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL**

Zu dieser Fragestellung konnten zwei randomisierte Studien (Nimer 1994, Wagner 2005) und eine nicht randomisierte Studie (Atkinson 1988) ausgewertet werden. Die Autoren der Studie von Wagner 2005 stellten Daten zu erwachsenen ALL-Patienten zur Verfügung. Für die Interpretation der Ergebnisse sollte die Ungleichverteilung der Patienten ab dem zweiten Rezidiv zu Ungunsten der Patienten der TZD-Gruppe beachtet werden. Außerdem fehlten hier Angaben zum Umgang mit konkurrierenden Risiken, d. h. sich gegenseitig ausschließenden Ereignissen (s. Kap. 4.3.2.1). Sowohl die Aussagekraft der randomisierten Studie von Nimer 1994 als auch der retrospektiven Studie von Atkinson 1988 ist aufgrund der geringen Patientenzahlen stark eingeschränkt.

Die Studien sind untereinander aufgrund des großen Unterschiedes der Zeiträume der Studiendurchführung, der unterschiedlichen eingesetzten Verfahren der Stammzelltransplantation (s. a. Tabelle 40) bei ebenfalls unterschiedlichen Patientencharakteristika (CR bzw. Rezidiv) nur eingeschränkt vergleichbar.

#### **5.3.6.1 Gesamtüberleben (OS)**

In einer der beiden randomisierten Studien (Nimer 1994) wurde das Zielkriterium bei einem heterogenen Patientenkollektiv nicht für erwachsene ALL-Patienten getrennt berichtet, so dass hier nur die Daten aus einer randomisierten (Wagner 2005) und einer nicht randomisierten Studie (Atkinson 1988) zur Bewertung herangezogen werden konnten.

Von den Autoren der Studie von Wagner 2005 wurden Daten zum Gesamtüberleben von erwachsenen ALL-Patienten nach sechs Monaten zur Verfügung gestellt. Das Gesamtüberleben in der TZD-Gruppe lag nach 6 Monaten mit 11% (95% KI 0-26) deutlich unter dem der Kontrollgruppe 27% (95% KI 10-43). Für die Beurteilung des Gesamtüberlebens bei Wagner 2005 ist neben den oben erwähnten Einschränkungen die außergewöhnlich hohe Mortalität in beiden Gruppen zu beachten, die möglicherweise auf einen hohen Anteil von Patienten im Rezidiv bzw. im fortgeschrittenem Krankheitsstadium (> CR2) zurückzuführen ist.

Im historischen Vergleich von Atkinson 1988 überlebten zwei von sechs ALL-Patienten nach in-vitro Aufbereitung im Vergleich zu fünf von zehn Patienten der Kontrollgruppe. Einer der Überlebenden der TZD- und vier Überlebende der Kontrollgruppe waren Jugendliche

zwischen 16-17 Jahren. Die medianen Überlebenszeiten (15 vs. >25 Monate) unterschieden sich statistisch nicht signifikant ( $p=0,515$ ).

Tabelle 62: Gesamtüberleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Wagner 2005*	ALL in CR 1-3, $\geq 4$ ; PIF; Rezidiv $\geq 1$	6-Monats-Gesamtüberleben (Kaplan-Meier)	11% (95% KI 0-26)	27% (95% KI 10-43)	Keine Signifikanzangabe

IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; PIF: Primäres Induktionsversagen, TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat.  
\* Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Angaben für erwachsene Patienten.

Tabelle 63: Gesamtüberleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Atkinson 1988*	ALL in CR1	Überlebende	2 von 6 (33%)	5 von 10 (50%)	Zeitpunkt unklar
		Median (Kaplan-Meier)	15 Monate (untere Grenze des 95% KI: 8 Monate)	>25 Monate (untere Grenze des 95% KI: 4 Monate)	$p=0,515$ (Log-rank-Test); eigene Berechnung

IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat; ÜZ: Überlebenszeit.  
\* Auswertung von einzelnen tabellarisch aufgelisteten Patienten  $\geq 15$  Jahre.

### 5.3.6.2 Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Das krankheitsfreie Überleben wurde nur in der randomisierten Studie von Wagner 2005 und der nicht randomisierten Studie von Atkinson 1988 für erwachsene ALL-Patienten getrennt berichtet.

Von den Autoren der Studie von Wagner 2005 wurden Daten zum krankheitsfreien Überleben von erwachsenen ALL-Patienten nach sechs Monaten zur Verfügung gestellt. Sie sind nahezu identisch zum Gesamtüberleben mit einem Nachteil zu Ungunsten der Interventionsgruppe, wobei auch die oben genannten Einschränkungen zu beachten sind.

Gemäß der tabellarischen Darstellung der Ergebnisse von Atkinson 1988 überlebten in dem genannten Beobachtungszeitraum zwei von sechs ALL-Patienten nach in-vitro Aufbereitung im Vergleich zu vier von zehn Patienten der Kontrollgruppe rezidivfrei. Die medianen krankheitsfreien Überlebenszeiten unterschieden sich wiederum nicht statistisch signifikant ( $p=0,559$ ).

Tabelle 64: Krankheitsfreies Überleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Wagner 2005*	ALL in CR 1-3, $\geq 4$ ; PIF; Rezidiv $\geq 1$	6-Monats-DFS (Zeit bis Rezidiv, Tod oder letzter Beobachtung) (Kaplan-Meier)	11% (95% KI 0-26%)	27% (95% KI 10-43%)	Keine Signifikanzangabe

IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; PIF: Primäres Induktionsversagen, TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat, DFS: krankheitsfreies Überleben.  
\* Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Angaben für erwachsene Patienten.

Tabelle 65: Krankheitsfreies Überleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Atkinson 1988*	ALL in CR1	Überlebende ohne Rezidiv	2 von 6 (33%)	4 von 10 (40%)	Zeitpunkt unklar
		Median (Kaplan-Meier)	7 Monate (untere Grenze des 95% KI: 6 Monate)	28 Monate (untere Grenze des 95% KI: 4 Monate)	$p=0,559$ (Log-rank-Test); eigene Berechnung

IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat  
\* Auswertung von einzelnen tabellarisch aufgelisteten Patienten  $\geq 15$  Jahre

### 5.3.6.3 Rezidiv

Für die Rezidivhäufigkeit konnten sowohl beide randomisierten Studien als auch die nicht randomisierte Studie ausgewertet werden.

In der randomisierten Studie von Nimer 1994 trat bei zwei von vier ALL-Patienten der TZD-Gruppe und bei keinem Patienten der Kontrollgruppe ein Rezidiv auf. Bei Wagner 2005

erlitten prozentual weniger Patienten der TZD-Gruppe ein Rezidiv als in der Kontrollgruppe. Auch hier gelten jedoch auch die oben erwähnten Einschränkungen bzgl. der Vergleichbarkeit der Gruppen. Insbesondere muss für die Interpretation eine im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere therapiebedingte Mortalität im TZD-Arm der Studie als konkurrierendes Risiko bedacht werden (siehe 5.3.6.3), was jedoch in der Auswertung der Daten keine Berücksichtigung fand. Im historischen Vergleich von Atkinson 1988 traten häufiger Rezidive in der TZD-Gruppe auf. Inferenzstatistische Tests zum Gruppenvergleich wurden in keinem Fall angewendet.

Tabelle 66: Rezidiv nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Nimer 1994	ALL in CR1-2	n. g.	2 von 4 (50%)	0 von 4 (0%)	Zeitpunkt unklar
Wagner 2005*	ALL in CR 1-3, $\geq 4$ ; PIF; Rezidiv $\geq 1$	3-Jahres kumulative Inzidenz von Rezidiven	6% (95% KI 0-17)	14% (95% KI 1-28)	Anwesenheit von $>5\%$ Blasten im Blut oder Knochenmark; keine Signifikanzangabe

IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; PIF: Primäres Induktionsversagen, TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat.  
\* Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Angaben für erwachsene Patienten.

Tabelle 67: Rezidiv nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Atkinson 1988*	ALL in CR1	n. g.	3 von 6 (50%)	3 von 10 (30%)	Zeitpunkt unklar

IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat.  
\* Auswertung von einzelnen tabellarisch aufgelisteten Patienten  $\geq 15$  Jahre.

### 5.3.6.4 Therapiebedingte Komplikationen

#### Transplantationsassoziierte Mortalität (TRM)

Die einzigen Daten, die für dieses Kriterium ausgewertet werden konnten, waren die nachträglich erfragten Ergebnisse für erwachsene ALL-Patienten aus der randomisierten

Studie von Wagner 2005. In der Studie von Nimer 1994, in der ein heterogenes Patientenkollektiv untersucht wurde, lagen zur TRM keine, nach Diagnose und Alter, getrennt berichteten Daten vor. Bei Atkinson 1988 wurde das Zielkriterium nicht untersucht.

Bei Wagner 2005 verstarben mehr Patienten der TZD-Gruppe innerhalb von 3 Jahren an transplantationsassoziierten Komplikationen als in der Vergleichsgruppe, was möglicherweise auch auf den höheren Anteil von im  $\geq 2$ . Rezidiv transplantierten Patienten der TZD-Gruppe zurückgeführt werden könnte (s. o.). Es wurde kein inferenzstatistischer Gruppenvergleich durchgeführt.

Tabelle 68: Transplantationsassoziierte Mortalität nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Wagner 2005*	ALL in CR 1-3, $\geq 4$ ; PIF; Rezidiv $\geq 1$	3-Jahres kumulative Inzidenz von TRM	83% (95% KI 64-100)	58% (95% KI 39-77)	Keine Signifikanzangabe
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; PIF: Primäres Induktionsversagen. * Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Angaben für erwachsene Patienten.					

### Schwerwiegende (akute/chronische) GvHD (aGvHD/cGvHD)

Für akute und chronische GvHD lagen auswertbare Daten aus einer randomisierten (Wagner 2005) und der nicht randomisierten Studie vor.

Eine schwerwiegende akute GvHD trat sowohl bei Wagner 2005 als auch bei Atkinson 1988 in beiden Gruppen fast gleich häufig auf. Die chronische GvHD trat bei Wagner 2005 in der TZD-Gruppe seltener auf als in der Kontrollgruppe. Ebenso traten bei Atkinson 1988 weniger Fälle mit cGvHD in der Prüfgruppe auf. Auch in Bezug auf die chronische GvHD muss bei Wagner 2005 für die Interpretation eine im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere therapiebedingte Mortalität im TZD-Arm der Studie als "konkurrierendes Risiko" berücksichtigt werden.

Tabelle 69: Akute GvHD nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Wagner 2005*	ALL in CR 1-3, $\geq 4$ ; PIF; Rezidiv $\geq 1$	Tag-100 kumulative Inzidenz aGvHD III-IV	22% (95% KI 2-42)	25% (95% KI 9-42)	Keine Signifikanzangabe

IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; PIF: Primäres Induktionsversagen; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat.  
\* Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Angaben für erwachsene Patienten.

Tabelle 70: Akute GvHD nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Atkinson 1988*	ALL in CR 1	aGvHD Grad III	0 von 6 (0%)	1 von 10 (10%)	
		Tödliche aGvHD Grad IV	1 von 6 (17%)**	2 von 10 (20%)	

IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat  
\* Auswertung von einzelnen tabellarisch aufgelisteten Patienten  $\geq 15$  Jahre.  
\*\* TZD bei diesem Patient nicht erfolgreich

Tabelle 71: Chronische GvHD nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Wagner 2005*	ALL in CR 1-3, $\geq 4$ ; PIF; Rezidiv $\geq 1$	2-Jahres kumulative Inzidenz cGvHD	11% (95% KI 0-27)	32% (95% KI 14-50)	Keine Signifikanzangabe

IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; PIF: Primäres Induktionsversagen; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat.  
\* Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Angaben für erwachsene Patienten.

Tabelle 72: Chronische GvHD nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Atkinson 1988*	ALL in CR1	cGvHD mit mehr als 2 betroffenen Organen	0 von 6 (0%)	3 von 10 (30%)	

IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat.  
\* Auswertung von einzelnen tabellarisch aufgelisteten Patienten  $\geq 15$  Jahre.

### Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektion

Es konnten eine randomisierte (Wagner 2005) und die nicht randomisierte Studie von Atkinson 1988 für Infektionen ausgewertet werden. In der Studie von Nimer 1994, in der ein heterogenes Patientenkollektiv untersucht wurde, lagen zu Infektionen keine nach Diagnose und Alter getrennt berichteten Daten vor.

Bei Wagner 2005 traten schwerwiegende Infektionen in beiden Studienarmen mit vergleichbarer Häufigkeit bei nahezu 90% der Patienten auf. Bei Atkinson 1988 wurde eine tödliche Infektion eines ALL-Patienten der historischen Kontrollgruppe berichtet.

Tabelle 73: Infektionen nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Wagner 2005*	ALL in CR 1-3, $\geq 4$ ; PIF; Rezidiv $\geq 1$	1-Jahres kumulative Inzidenz schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlicher Infektionen	89% (95% KI 72-100)	86% (95% KI 76-96)	Keine Signifikanzangabe

IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; PIF: Primäres Induktionsversagen; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat.  
\* Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Angaben für erwachsene Patienten.

Tabelle 74: Infektionen nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Atkinson 1988*	ALL in CR1	Tödliche Infektionen	0 von 6 (0%)	1 von 10 (10%)	
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat. * Auswertung von einzelnen tabellarisch aufgelisteten Patienten $\geq 15$ Jahre.					

### Weitere schwerwiegende Komplikationen

Es wurden keine weiteren schwerwiegenden Komplikationen aus den Studien berichtet.

### **5.3.6.5 Krankheitsbezogene Lebensqualität**

Der Endpunkt wurde von keiner der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersucht.

### **5.3.7 Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML**

Für diese Fragestellung konnten zwei randomisierte und fünf nicht randomisierte Studien berücksichtigt werden. Alle Studien unterschieden sich z. T. deutlich hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit und der in die Studien eingebrachten Patientenzahlen. Zudem war die Vergleichbarkeit der Gruppen in diesen Studien häufig aufgrund unzureichender Berichterstattung in den Publikationen schwer zu beurteilen (s. a. Kap. 5.2.4.2). Des Weiteren gelten dieselben Einschränkungen bzgl. der Vergleichbarkeit der Studien untereinander wie bei der ALL.

#### **5.3.7.1 Gesamtüberleben (OS)**

In drei Studien wurde das Zielkriterium bei heterogenem Patientenkollektiv nicht für erwachsene AML-Patienten mit bzw. ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats getrennt berichtet (Nimer 1994, Schiller 1992, Urbano-Ispizua 2001), so dass für dieses Zielkriterium nur eine randomisierte und drei nicht randomisierte Studien verbleiben.

Von den Autoren der randomisierten Studie von Wagner 2005 wurden Daten zum 6-Monats-Gesamtüberleben von erwachsenen AML-Patienten zur Verfügung gestellt. Es wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet.

In der Gegenüberstellung zweier Registerauswertungen (Hale 1998) ist das Gesamtüberleben nach fünf Jahren der Patienten aus dem Vergleichsregister besser als das derjenigen des Registers mit Daten zur in-vitro Aufbereitung. Angesichts der sich nicht überschneidenden Konfidenzintervalle kann dies als statistisch signifikanter Unterschied gedeutet werden. Die mediane Überlebenszeit war bei Hale 1998 in der TZD-Gruppe ebenfalls kürzer. Statistische Tests zum Gruppenvergleich im eigentlichen Sinne wurden in keiner Studie durchgeführt. In der Studie von Atkinson 1988 war die Gesamtüberlebenszeit in Prüf- und Kontrollgruppe vergleichbar, in der Studie von Martinez 1999 überlebten alle Patienten im Beobachtungszeitraum von maximal 20 Monaten.

Insgesamt sind die Patientenkollektive in den nicht randomisierten Studien jedoch zu klein und/oder der Einfluss möglicher Störgrößen aufgrund der unzureichenden Berichterstattung in den Publikationen nicht zu beurteilen, als dass ein Hinweis auf eine Überlegenheit einer Therapieoption aus diesen Daten abgeleitet werden könnte.

Tabelle 75: Gesamtüberleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Wagner 2005*	AML in CR 1,2,3; PIF; Rezidiv $\geq 1$	6-Monats-Gesamtüberleben (Kaplan-Meier)	24% (95% KI 11-38)	23% (95% KI 9-37)	Keine Signifikanzangabe
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; PIF: Primäres Induktionsversagen; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat. * Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Angaben für erwachsene Patienten.					

Tabelle 76: Gesamtüberleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD oder CD34+*)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Atkinson 1988 <sup>#</sup>	AML in CR1	Überlebende	2 von 6 (33%)	5 von 13 (38%)	Zeitpunkt unklar
		Median (Kaplan-Meier)	10 Monate (untere Grenze des 95% KI: 5 Monate)	19 Monate (untere Grenze des 95% KI: 2 Monate)	p=0,721 (Log-rank-Test); eigene Berechnung
Hale 1998	AML in CR1	5-Jahres-Gesamtüberleben (Kaplan-Meier)	35% (95% KI 22-49)	58% (95% KI 53-62)	Keine Signifikanzangabe
		Median (Kaplan-Meier)	ca. 11 Monate	> 6 Jahre	Wert aus Abbildung abgelesen
Martinez 1999 <sup>*#</sup>	AML in CR1 und CR2	Überlebende	8 von 8 (100%)	3 von 3 (100%)	Nachbeobachtung zwischen 3 und 20 Monaten

IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat.  
 \* CD34+: Positivselektion von CD34-positiven Zellen)  
 # Auswertung von einzelnen tabellarisch aufgelisteten Patienten.

### 5.3.7.2 Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Für dieses Kriterium konnten fünf Studien ausgewertet werden. In den übrigen beiden Studien wurde das Zielkriterium entweder nicht für AML-Patienten getrennt berichtet (Nimer 1994) oder nicht untersucht (Schiller 1992).

In der Studie von Wagner 2005 wurde das krankheitsfreie Überleben nicht durch die in-vitro Aufbereitung des Transplantats beeinflusst.

In der Studie von Atkinson 1988 war der Unterschied in der medianen krankheitsfreien Überlebenszeit zwischen Prüf- und Kontrollgruppe ebenfalls statistisch nicht signifikant (p=0,710). Bei Martinez 1999 überlebten alle Patienten im angegebenen Beobachtungszeitraum rezidivfrei. In beiden Studien wurden jedoch zu wenige Patienten untersucht, um einen Hinweis ableiten zu können.

In der Gegenüberstellung der beiden Registerauswertungen von Hale 1998 war das krankheitsfreie Überleben der Patienten aus dem Vergleichsregister nach drei Jahren besser als das derjenigen des Registers zur in-vitro Aufbereitung. Da hier keine Überschneidung der

Konfidenzintervalle zu beobachten war, kann dies als ein statistisch signifikanter Unterschied gedeutet werden. Dementsprechend war auch die mediane krankheitsfreie Überlebenszeit bei Hale 1998 in der TZD-Gruppe kürzer.

Im Gegensatz dazu war bei Urbano-Ispizua 2001 die Selektion von CD34-positiven Stammzellen vorteilhaft im Vergleich zum unbehandelten Transplantat, was sich auch in einem verlängerten medianen krankheitsfreien Überleben niederschlug. In dieser Studie wurde der einzige inferenzstatistische Gruppenvergleich durchgeführt ( $p=0,05$ ).

Die geringe Größe der betrachteten Patientenkollektive und/oder der Einfluss möglicher Störgrößen können zur Erklärung der widersprüchlichen Ergebnisse beitragen.

Tabelle 77: Krankheitsfreies Überleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Wagner 2005*	AML in CR 1-3; PIF; Rezidiv $\geq 1$	6-Monats-DFS (Zeit bis Rezidiv, Tod oder letzter Beobachtung) (Kaplan-Meier)	22% (95% KI 9-35)	23% (95% KI 9-37)	Keine Signifikanzangabe
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat; DFS: krankheitsfreies Überleben. * Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Angaben für erwachsene Patienten.					

Tabelle 78: Krankheitsfreies Überleben nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD oder CD34+*)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Atkinson 1988 <sup>#</sup>	AML in CR1	Überlebende ohne Rezidiv ("alive and well")	2 von 6 (33%)	5 von 13 (38%)	Zeitpunkt unklar
		Median (Kaplan-Meier)	8 Monate (untere Grenze des 95% KI: 2 Monate)	15 Monate (untere Grenze des 95% KI: 3 Monate)	p=0,710 (Log-rank-Test); eigene Berechnung
Hale 1998	AML in CR1	5-Jahres-DFS (Kaplan-Meier)	33% (95% KI 21-47)	52% (95% KI 47-57)	Keine Signifikanzangabe
		Medianes DFS (Kaplan-Meier)	ca. 10 Monate	>6 Jahre	Werte aus Abbildung abgelesen
Martinez 1999 <sup>*#</sup>	AML in CR1-2	Überlebende ohne Rezidiv	8 von 8 (100%)	3 von 3 (100%)	Nachbeobachtung zwischen 3 und 20 Monaten
Urbano-Ispizua 2001*	AML in CR1	5-Jahres-Wahrscheinlichkeit des DFS (Kaplan-Meier)	65%	43%	Subgruppenanalyse für AML/MDS (88% AML) p=0,05 (Mantel-Cox Test)
		Mediane ÜZ nach Diagnose	>70 Monate	12 Monate	Werte aus Abbildung abgelesen
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat; ÜZ: Überlebenszeit; DFS: krankheitsfreies Überleben *CD34+: Positivselektion von CD34-positiven Zellen # Auswertung von einzelnen tabellarisch aufgelisteten Patienten					

### 5.3.7.3 Rezidiv

Alle eingeschlossenen Studien konnten für das Auftreten von Rezidiven ausgewertet werden. Die Operationalisierung des Zielkriteriums wurde jedoch nicht in allen hier aufgeführten Studien angegeben. Es fehlten zudem in manchen Studien Angaben zum Zeitpunkt, auf den die Daten sich beziehen.

In den randomisierten Studien von Nimer 1994 und Wagner 2005 gab es keine Hinweise auf eine Auswirkung der in-vitro Aufbereitung auf die Rezidivrate. Die nicht randomisierten Studien kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Während die in-vitro Aufbereitung bei Hale 1998 und Urbano-Ispizua 2001 das Auftreten von Rezidiven statistisch nicht signifikant verringerte, waren Rezidive bei Atkinson 1988 und Schiller 1992 in der TZD-Gruppe

häufiger. Bei Martinez 1999 zeigten sich keine Unterschiede, wobei hier zu beachten ist, dass einige Patienten bereits nach drei Monaten ausgewertet wurden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen wiederum die geringen Patientenzahlen in der Mehrzahl der hier betrachteten Studien, insbesondere in den Prüfinterventionsarmen berücksichtigt werden.

Tabelle 79: Rezidiv nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Nimer 1994	AML in CR1-2	n. g.	0 von 7 (0%)	0 von 8 (0%)	Zeitpunkt unklar
Wagner 2005*	AML in CR 1-3; PIF; Rezidiv $\geq 1$	3-Jahres kumulative Inzidenz von Rezidiven	33% (95% KI 18-48)	30% (95% KI 14-47)	Rezidiv: Anwesenheit von $>5\%$ Blasten in peripherem Blut oder Knochenmark; keine Signifikanzangabe
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; PIF: Primäres Induktionsversagen; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat. * Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Angaben für erwachsene Patienten.					

Tabelle 80: Rezidiv nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD oder CD34+*)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Atkinson 1988 <sup>#</sup>	AML in CR1	n. g.	3 von 6 (50%)	1 von 13 (8%)	Zeitpunkt unklar
Schiller 1992s <sup>#</sup>	AML in CR1	Rezidiv nach Transplantation,	2 von 10 (20%) (2 von 2 pan-TZD)	2 von 17 (12%)	Zeitpunkt unklar
Hale 1998	AML in CR1	5-Jahres Rezidivwahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier)	22% (95% KI 9-38)	29% (95% KI 24-35)	Keine Signifikanzangabe
Martinez 1999* <sup>#</sup>	AML in CR1 und CR2	n. g.	0 von 8 (0%)	0 von 3 (0%)	Nachbeobachtung zwischen 3 und 22 Monaten
Urbano-Ispizua 2001*	AML in CR1	Kumulative Inzidenz von Rezidiven nach Diagnose	21%	30%	Subgruppenanalyse für AML/MDS (88% AML) p=0,5 (Mantel-Cox-Test)

IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TCD: T-Zell-depletiertes Transplantat.  
 \* CD34+: Positivselektion von CD34-positiven Zellen.  
 # Auswertung von einzelnen tabellarisch aufgelisteten Patienten.

### 5.3.7.4 Therapiebedingte Komplikationen

#### Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität (TRM)

Es wurden eine randomisierte (Wagner 2005) und zwei nicht randomisierte Studien (Hale 1998 und Urbano-Ispizua 2001) für die Zielgröße transplantationsassoziierte Mortalität ausgewertet. In den übrigen Studien wurde das Zielkriterium entweder nicht untersucht oder nicht für erwachsene AML-Patienten getrennt berichtet.

Bei Wagner 2005 fand sich kein Unterschied in der kumulativen Inzidenz der transplantationsassoziierten Mortalität nach 3 Jahren.

Aus den beiden nicht randomisierten Studien liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Während bei Hale 1998 in der Gruppe mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats die transplantationsassoziierte Mortalität erhöht ist, wurde in der Studie von Urbano-Ispizua 2001 in der Gruppe mit Positivselektion von CD34-positiven Zellen eine niedrigere TRM berichtet. Bei Hale 1998 ist aufgrund nicht überlappender Konfidenzintervalle von statistischer

Signifikanz auszugehen, während bei Urbano-Ispizua 2001 der Unterschied zwischen den Gruppen keine statistische Signifikanz erreichte.

Tabelle 81: Transplantations-/Therapieassoziiertes Mortalität nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Wagner 2005*	AML in CR1-3; PIF; Rezidiv $\geq 1$	3-Jahres kumulative Inzidenz von TRM	45 % (95% KI 29-61)	46% (95% KI 28-63)	Keine Signifikanzangabe
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TCD: T-Zell-depletiertes Transplantat. * Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Angaben für erwachsene Patienten.					

Tabelle 82: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD und CD34+*)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Hale 1998	AML in CR1	5-Jahres Wahrscheinlichkeit des Versterbens in anhaltender kompletter Remission (Kaplan-Meier)	58% (95% KI 43-72)	26% (95% KI 22-31)	Werte aus Abbildung abgelesen
		Mediane Zeit bis zum Versterben in anhaltender kompletter Remission (Kaplan-Meier)	24 Monate	>6 Jahre	
Urbano-Ispizua 2001*	AML in CR1	Kumulative Inzidenz von Versterben jeglicher Ursache außer Rezidiv	20%	38%	Subgruppenanalyse für AML/MDS (88% AML) p= 0,08 (Mantel-Cox Test)
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat * CD34+: Positivselektion von CD34-positiven Zellen					

Schwerwiegende (akute/chronische) GVHD (aGvHD/cGvHD)

Es wurden eine randomisierte (Wagner 2005) und vier nicht randomisierte Studien für akute (Atkinson 1988, Hale 1998, Schiller 1992) bzw. chronische (Atkinson 1988, Hale 1998, Martinez 1999) GvHD ausgewertet. In den übrigen Studien wurde das Zielkriterium nicht für erwachsene AML-Patienten getrennt berichtet.

Bei Wagner 2005 lag die kumulative Inzidenz von akuter GvHD in der TZD-Gruppe unter der der Kontrollgruppe, wobei hier als Anhalt für statistische Signifikanz keine Überschneidung der Konfidenzintervalle zu beobachten war. Auch in allen nicht randomisierten Studien trat die akute GvHD seltener in der TZD-Gruppe auf als in der Vergleichsgruppe.

Die chronische GvHD war in den Studien von Atkinson 1988 und Wagner 2005 in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig, in allen anderen nicht randomisierten Studien trat sie seltener in der TZD-Gruppe auf als in der Vergleichsgruppe. In keinem Fall lagen Daten aus inferenzstatistischen Gruppenvergleichen vor.

Tabelle 83: Akute GvHD nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Wagner 2005*	AML in CR1-3; PIF; Rezidiv $\geq 1$	Kumulative Inzidenz von aGvHD Grad III-IV am Tag 100	8% (95% KI 1-16)	39% (95% KI 22-57)	Keine Signifikanzangabe
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; PIF: Primäres Induktionsversagen; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat. * Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Angaben für erwachsene Patienten.					

Tabelle 84: Akute GvHD nach in-vitro Aufbereitung bei AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Atkinson 1988*	AML in CR1-2	aGvHD Grad III	0 von 6 (0%)	1 von 13 (0%)	
		Tödliche aGvHD Grad IV	0 von 6 (0%)	4 von 13 (31%)	
Schiller 1992s*#	AML in CR1	aGvHD ≥ Grad II	1 von 10 (10%)	8 von 18 (44%)	
Hale 1998	AML in CR1	Wahrscheinlichkeit von aGvHD Grad II-IV (Kaplan-Meier)	20%	35%	Keine Signifikanzangabe
		Tödliche GvHD ohne Spezifizierung ob aGvHD oder cGvHD	2 von 50 (4%)	36 von 459 (8%)	Keine Signifikanzangabe
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat					
* Auswertung von einzelnen tabellarisch aufgelisteten Patienten.					
# Bei 8 Patienten in der Interventionsgruppe wurde das Mark mit CD8-spezifischem Antikörper behandelt, bei 2 Patienten wurde eine „pan-TZD“ durchgeführt.					

Tabelle 85: Chronische GvHD nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Wagner 2005*	AML in CR1-3; PIF; Rezidiv ≥ 1	2-Jahres kumulative Inzidenz von cGvHD	30% (95% KI 15-45)	27% (95% KI 11-43)	Keine Signifikanzangabe
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat					
* Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Angaben für erwachsene Patienten					

Tabelle 86: Chronische GvHD nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD oder CD34+*)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Atkinson 1988 <sup>#</sup>	AML in CR1 und CR2	cGvHD mit mehr als 2 betroffenen Organen	1 von 6 (17%)	2 von 13 (15%)	
Hale 1998	AML in CR1	Wahrscheinlichkeit von cGvHD (limitiert und extensiv) (Kaplan-Meier)	21%	36%	Keine Signifikanzangabe
Martinez 1999* <sup>#</sup>	AML in CR1 und CR2	Extensive cGvHD	0 von 7 (0%)	1 von 3 (33%)	Nachbeobachtung zwischen 6 <sup>s</sup> und 20 Monaten.

IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat.  
 \* CD34+: Positivselektion von CD34-positiven Zellen.  
<sup>#</sup> Auswertung von einzelnen tabellarisch aufgelisteten Patienten.  
<sup>§</sup> Für die Auswertung dieser Zielgröße wurden nur Pat. mit einer Nachbeobachtungszeit von ≥6 Monaten berücksichtigt.

### Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen

Es wurden eine randomisierte (Wagner 2005) und zwei nicht randomisierte Studien (Atkinson 1988, Hale 1998) für Infektionen ausgewertet. In den übrigen Studien wurde das Zielkriterium entweder nicht untersucht oder nicht für erwachsene AML-Patienten getrennt berichtet.

Schwere, lebensbedrohliche bzw. tödliche Infektionen traten häufiger in der TZD-Gruppe der hier ausgewerteten randomisierten Studie (Wagner 2005) auf. Aus den beiden nicht randomisierten Studien liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Während bei Hale 1998 mehr tödliche Infektionen nach in-vitro Aufbereitung auftraten, starben vergleichsweise mehr Patienten der Kontrollgruppe an einer Infektion im historischen Vergleich von Atkinson 1988.

Tabelle 87: Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Wagner 2005*	AML in CR 1,2,3; PIF; Rezidiv $\geq 1$	1-Jahres kumulative Inzidenz schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlicher Infektionen	90% (95% KI 80-100)	79% (95% KI 64-94)	Keine Signifikanzangabe
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat * Zusatzinformationen vom Autor (s. Anhang F): Angaben für erwachsene Patienten.					

Tabelle 88: Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen nach Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung bei AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Atkinson 1988*	AML in CR1-2	Tödliche Infektionen	1 von 6 (17%)	3 von 13 (23%)	
Hale 1998	AML in CR1	Tödliche Infektionen	8 von 50 (16%)	26 von 459 (6%)	
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat * Auswertung von einzelnen tabellarisch aufgelisteten Patienten.					

### Weitere schwerwiegende Komplikationen

Es wurden keine weiteren Komplikationen aus den Studien extrahiert.

### **5.3.7.5 Krankheitsbezogene Lebensqualität**

Der Endpunkt wurde von keiner der in die Nutzenbewertung einbezogenen Studien untersucht.

### **5.3.8 Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf**

Da für die in diesem Vorbericht behandelten Fragestellungen wurden keine vergleichenden Studien mit einer Kontrollgruppe identifiziert, in denen Ergebnisse für therapierefraktäre Patienten getrennt berichtet wurden, wurden aufgrund dessen in einem zweiten Schritt die Publikationen unter den potentiell relevanten Arbeiten im Volltext erneut gesichtet, die aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe oder einer nicht zulässigen Vergleichsintervention zunächst ausgeschlossen worden waren. Da der Krankheitsstatus „refraktär“ in der Literatur nicht einheitlich festgelegt ist [116], wurden nur Studien bewertet, in denen die Patienten explizit als therapierefraktär bezeichnet wurden oder in denen die Patienten nicht auf die Primärtherapie ansprachen („primäres Induktionsversagen“). Studien, in denen die Ergebnisse von rezidivierten und therapierefraktären Patienten gemeinsam dargestellt wurden, wurden von der Bewertung ausgeschlossen. Ziel dieser Bewertung war es, anhand einer patientenrelevanten Zielgröße ggf. einen deutlichen Effekt aufzuzeigen und diesen mit Literaturdaten zu vergleichen. Als Zielgröße erschien das Gesamtüberleben für diesen Zweck am besten geeignet. Als minimale Patientenzahl wurde die Anzahl von zwei für die Zielgröße Gesamtüberleben auswertbaren Patienten festgelegt. Wie zuvor wurden in die Bewertung nur Studien einbezogen, in denen die Ergebnisse für ALL bzw. AML getrennt berichtet wurden, und in denen die Transplantationsform den therapierefraktären Patienten zugeordnet werden konnte. Aus den insgesamt 861 potentiell relevanten Arbeiten wurden fünf Studien für ALL- und dreizehn<sup>V</sup> für AML-Patienten identifiziert, die diesen Kriterien entsprachen.

#### **5.3.8.1 Ergebnisse für therapierefraktäre ALL-Patienten**

Getrennte Daten für therapierefraktäre ALL-Patienten wurden in fünf Studien berichtet. Alle Studien sind jüngeren Datums (2001 bis 2006) und beschreiben Ergebnisse für die dosisreduzierte bzw. nicht-myeloablative Konditionierung. Eine Ausnahme bildet die Arbeit von Nakase 2006, in der bei einem der beiden therapierefraktären Patienten die Konditionierung unklar ist. Mit Ausnahme der Arbeit von Martino 2003 wurden in den Studien überwiegend die Ergebnisse für primär therapierefraktäre Patienten beschrieben. Insgesamt konnten die Ergebnisse von 20 Patienten aus entsprechenden tabellarischen Darstellungen der Publikationen extrahiert werden. Abbildung 5 zeigt das Gesamtüberleben aller in diese Bewertung eingegangener Ergebnisse in Abhängigkeit vom Alter. Unabhängig vom Alter liegt in 60% der Fälle die (Gesamt-) Überlebenszeit bei über 200 Tagen.

Die (Gesamt-) Überlebenszeit der sekundär therapierefraktären Patienten in der Studie von Martino 2003 lag zwischen 236 und 399 Tagen. In der Arbeit von Arnold 2002 überlebte ein sekundär refraktärer Patient dagegen nur 85 Tage. Die mediane Überlebenszeit aller in die

---

<sup>V</sup> Die Studie von Bornhäuser 2001 konnte sowohl für ALL- als auch AML-Patienten ausgewertet werden.

Bewertung eingeschlossenen Patienten betrug 240 Tage. Acht Patienten erhielten ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender. Das Gesamtüberleben dieser Patienten lag zwischen 10 und 240 Tagen. Die mediane Überlebenszeit lag mit 125 Tagen deutlich unter der der Patienten mit einem Familienspender (319 Tage). Die niedrige Zahl der für diese Fragestellung auswertbaren Patienten schränkt die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch stark ein.

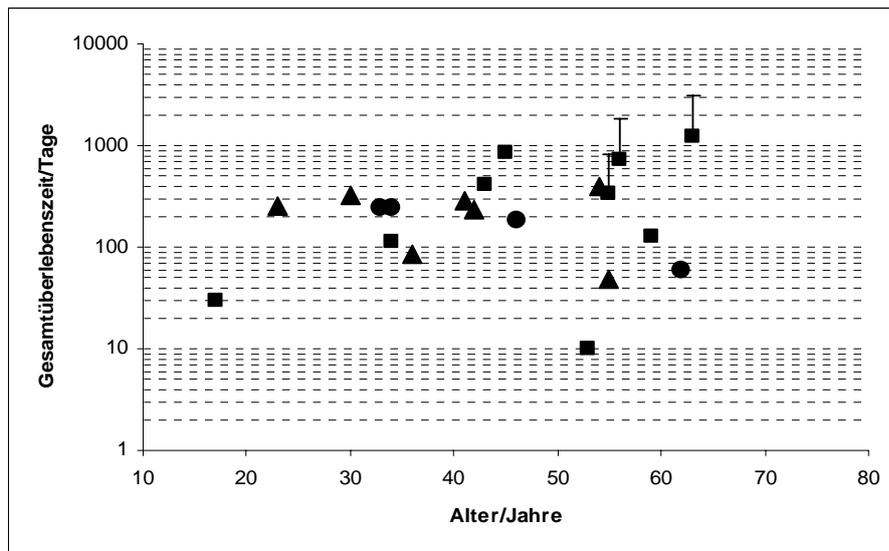


Abbildung 5: Bewertete Studien - Gesamtüberleben für ALL-Patienten mit therapierefraktärem Verlauf (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung)

Aggregierte Daten für die Zielgröße Gesamtüberleben der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (s. Tab. 96). (■): Primär therapierefraktäre Patienten; (▲): Sekundär therapierefraktäre Patienten. (●): refraktärer Status n. g. Datenpunkte mit Fehlerindikatoren zeigen die Überlebenszeit zum letzten berichteten Beobachtungszeitpunkt an, d.h. die Gesamtüberlebenszeit liegt über dem angegebenen Wert.

### 5.3.8.2 Ergebnisse für therapierefraktäre AML-Patienten

Getrennte Daten für therapierefraktäre AML-Patienten wurden in dreizehn Studien berichtet. Die Studien wurden zwischen 1997 und 2006 publiziert und berichten Ergebnisse sowohl für die myeloablative als auch die dosisreduzierte/nicht-myeloablative Stammzelltransplantation. In einer Studie (Solomon 2006) erhielten die Patienten ein T-Zell depletiertes Transplantat. Patienten mit sekundärer AML wurden wie bei den anderen Fragestellungen nicht in die Bewertung einbezogen.

Es wurde eine Studie (Blum 2006) zur myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation identifiziert, aus der Ergebnisse für das Gesamtüberleben von zwölf primär bzw. sekundär refraktären Patienten extrahiert werden konnten. Alle Patienten erhielten ein Transplantat von

einem nicht verwandten Spender, die mediane Überlebenszeit betrug 120 Tage. Abbildung 6 zeigt die Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit von Alter. 50% der Patienten verstarben in weniger als 100 Tagen nach der Transplantation, nur drei Patienten lebten länger als 200 Tage.

Zur dosisreduzierten allogenen Stammzelltransplantation wurden zwölf Studien identifiziert. In zwei Studien jüngeren Datums (Schmid 2005, Schmid 2006) wurden die Ergebnisse sowohl für die Familienspender- als auch die Fremdspendertransplantation beschrieben. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug bei Schmid 2005 51,5 % (primär und sekundär refraktäre Patienten mit einem verwandtem Spender), die mediane Überlebenszeit 24 Monate. In der Studie von Schmid 2006 waren die Daten für Patienten mit primärem Induktionsversagen getrennt dargestellt. Die mediane Überlebenszeit betrug ca. 30 Monate, das Gesamtüberleben nach einer Beobachtungszeit von 2 Jahren ca. 60%. In die Studie waren sowohl Patienten mit einer Fremdspender- als auch mit einer Familienspendertransplantation eingeschlossen, eine getrennte Berichterstattung erfolgte jedoch nicht.

Aus weiteren elf Studien konnten aus den tabellarischen Darstellungen der Ergebnisse Daten für das Gesamtüberleben von 45 Patienten extrahiert werden. Die Gesamtüberlebenszeit war unabhängig vom Alter (s. Abb. 7). Ca. 80 % der Patienten verstarben innerhalb von weniger als 200 Tagen nach der Transplantation. Die mediane Überlebenszeit betrug 124 Tage. Auf eine separate Auswertung von primär und sekundär refraktären Patienten wurde verzichtet, da bei ca. 50 % der Patienten der refraktäre Status nicht angegeben war. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Stammzelltransplantation bei ALL-Patienten war der Unterschied in der medianen Überlebenszeit von Patienten mit einer Familien- oder Fremdspendertransplantation weniger ausgeprägt (168 vs. 98 Tage).

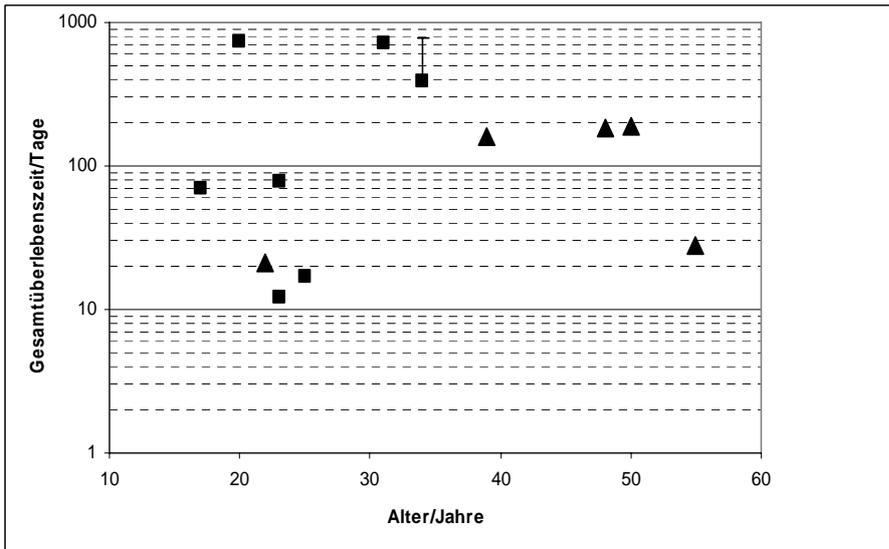


Abbildung 6: Bewertete Studien – Gesamtüberleben für AML-Patienten mit therapierefraktärem Verlauf (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung)

Daten für die Zielgröße Gesamtüberleben aus der Studie von Blum 2006.

(■): Primär therapierefraktäre Patienten; (▲): Sekundär therapierefraktäre Patienten. Datenpunkte mit Fehlerindikatoren zeigen die Überlebenszeit zum letzten berichteten Beobachtungszeitpunkt an, d.h. die Gesamtüberlebenszeit liegt über dem angegebenen Wert.

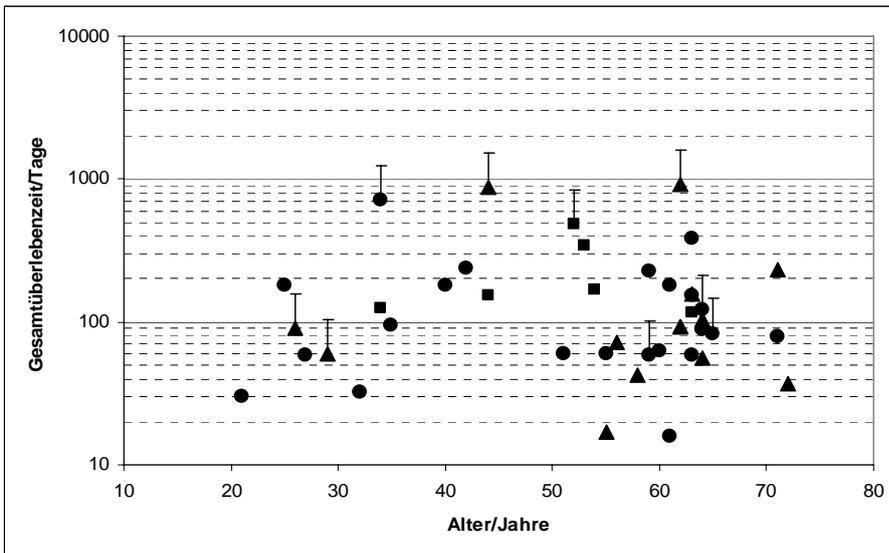


Abbildung 7: Bewertete Studien – Gesamtüberleben für AML-Patienten mit therapierefraktärem Verlauf (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung)

Aggregierte Daten für die Zielgröße Gesamtüberleben der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (s. Tab. 97, Studien mit Kennzeichnung „#“). (■): Primär therapierefraktäre Patienten; (▲): sekundär therapierefraktäre Patienten; (●): refraktärer Status n. g. Datenpunkte mit Fehlerindikatoren zeigen die Überlebenszeit zum letzten berichteten Beobachtungszeitpunkt an, d.h. die Gesamtüberlebenszeit liegt über dem angegebenen Wert.

## **5.4 Zusammenfassung**

Dieser Vorbericht umfasst die Ergebnisse von Therapiestudien bei Patienten mit AML oder ALL, in denen unterschiedliche Formen der Stammzelltransplantation mit einer konventionellen Chemotherapie oder untereinander verglichen wurden. Die systematische Recherche in bibliographischen Datenbanken ergab 23 publizierte Studien, von denen 10 randomisiert und 13 nicht randomisiert waren. Für die Nutzenbewertung konnten 18 Studien (davon neun randomisiert) berücksichtigt werden, wobei sich sechs der neun randomisierten auf die Fragestellung autologe Stammzelltransplantation bezogen. In diese Studien wurden insgesamt 902 Patienten (davon 384 in RCTs) mit einer ALL/AML in die zu betrachtenden Prüflinterventionsarme und 1528 Patienten (davon 407 in RCTs) in die Kontrollarme eingebracht. Darüber hinaus wurden 17 unkontrollierte Studien bzw. solche mit nur einem für die Fragestellung relevanten Studienarm mit insgesamt 141 Patienten identifiziert, welche in die Nutzenbewertung für Patienten mit therapierefraktären Verläufen eingeschlossen wurden.

Eine Durchführung von Subgruppenanalysen für beispielsweise Krankheitsstadien oder prognostische Faktoren war aufgrund der relativ kleinen Patientenzahlen in den einzelnen Studien oder mangels verfügbarer Ergebnisse nicht durchführbar.

Die Zusammenfassungen der Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten getrennt für die vier behandelten Transplantationsformen und für refraktäre Patienten präsentiert.

### **5.4.1 Autologe Stammzelltransplantation bei ALL<sup>VI</sup>**

Zur Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation bei ALL“ wurden sechs randomisierte in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Alle Studien verglichen in den für diese Fragestellung ausgewerteten Studienarmen die autologe Stammzelltransplantation mit konventioneller Chemotherapie. Bei der Beurteilung der methodischen Qualität zeigten vier randomisierte Studien leichte Mängel, zwei weitere wiesen grobe Mängel auf. Die Vergleichbarkeit der Gruppen war nicht immer gegeben bzw. konnte aufgrund fehlender getrennter Berichterstattung nicht immer nachvollzogen werden.

Zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigten sich Tendenzen sowohl zu Gunsten der Stammzelltransplantation als auch der Chemotherapie. Die Ergebnisse waren in keiner Studie statistisch signifikant.

Auch beim krankheitsfreien Überleben ergab sich kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Therapieoptionen, vielmehr gab es auch hier Hinweise sowohl für einen Vor- als auch

---

VI Die Bewertung der autologen Stammzelltransplantation bei AML war nicht Gegenstand der Auftrags, der diesem Bericht zugrunde lag.

Nachteil der Transplantation. Ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde dabei in keiner Studie gezeigt.

Das Ergebnis dieser narrativen Auswertung wird durch eine Meta-Analyse bestätigt. Die Risikodifferenz für das 3-Jahre krankheitsfreie Überleben betrug 5% zugunsten der ASZT (RD 5,4%; KI -3,6-14,4;  $p=0,243$ ). Für die Beurteilung der Meta-Analyse gelten jedoch auch die Einschränkungen bezüglich der eingeschränkten Vergleichbarkeit von Studien, die in unterschiedlichen Zeiträumen (1975-2002) durchgeführt wurden und eine unterschiedliche methodische Qualität aufwiesen. Eine eindeutige Abhängigkeit der Ergebnisse vom Anteil der Hochrisikopatienten in den Studien ließ sich nicht erkennen.

Auch beim Endpunkt Rezidiv deuteten die Ergebnisse der Studien, die diesen Endpunkt untersucht hatten, auf Vor- und Nachteile für beide Interventionen hin. Es wurde in keiner Studie statistische Signifikanz erreicht, ein eindeutiges Ergebnis zu Gunsten einer der beiden Interventionen ließ sich nicht feststellen.

Der Endpunkt der therapieassoziierten Mortalität wurde in keiner der Studien näher operationalisiert. Die Daten der Studien, die ausführlich genug berichteten, um in den Vergleich einbezogen zu werden, zeigten keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Interventionen (PETHEMA ALL-93a, LALA-87a) oder die Langzeitdaten nach fünf Jahren wiesen auf einen Vorteil für die Chemotherapie hin (LALA-74a). Ein statistischer Gruppenvergleich wurde in keiner Studie durchgeführt. Eine zusammenfassende Beurteilung des Endpunkts war aufgrund der unzureichenden Angaben nicht möglich.

Daten zur GvHD wurden in keiner Studie berichtet. Dieser Endpunkt spielt bei der autologen Stammzelltransplantation keine Rolle, da keine fremden immunogenen Zellen übertragen werden.

Der Endpunkt "Schwere Infektionen" wurde in nur in einer Studie (LALA 87) erwähnt, detaillierte Auswertungen lagen nicht vor. Dabei ergab sich ein schwacher Hinweis zu Gunsten der Chemotherapie.

Die Endpunkte „Weitere Komplikationen“ und „Krankheitsbezogene Lebensqualität“ wurde in keiner der gefundenen Studien untersucht.

Insgesamt lassen die Studien für die patientenrelevanten Therapieziele keinen eindeutigen Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil der autologen Stammzelltransplantation bei der ALL erkennen.

## **5.4.2 Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien**

Für die Nutzenbewertung der nicht-myeloablative allogenen Stammzelltransplantation wurden eine randomisierte (Mohty 2005) sowie vier nicht randomisierte Studien herangezogen. Drei der nicht randomisierten Studien mussten als mit schwerwiegenden methodischen Mängeln behaftet angesehen werden (de Lima 2004, Kojima 2005, Scott 2006). Die Vergleichbarkeit der Studienarme hinsichtlich prognostisch relevanter Faktoren war bei de Lima 2004 und Kojima 2005 deutlich eingeschränkt.

### **5.4.2.1 Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei ALL**

In die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation nach nicht-myeloablative Konditionierungstherapie bei ALL konnten nur die Daten aus der mit schwerwiegenden methodischen Problemen behafteten nicht randomisierten Studie von Kojima 2005 zum Vergleich mit einer myeloablative Transplantation eingeschlossen werden. Zum Vergleich mit der konventionellen Chemotherapie liegen für die ALL keine Daten aus kontrollierten Studien vor.

Es zeigte sich ein geringer, statistisch nicht signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben und der transplantationsassoziierten Mortalität für die Gruppe der Patienten, die eine nicht-myeloablative Konditionierungstherapie erhalten hatten. Die Daten zur Rezidivhäufigkeit waren nicht auswertbar. Ergebnisse zu weiteren Komplikationen und zur krankheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.

Wegen der erheblichen Einschränkungen in der Aussagekraft der Daten lässt sich hieraus keine Bewertung der nicht-myeloablative allogenen Stammzelltransplantation mit ausreichender Sicherheit ableiten.

### **5.4.2.2 Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei AML**

In die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation nach nicht-myeloablative Konditionierungstherapie bei AML wurden insgesamt Daten von fünf vergleichenden Studien (davon auch eine nicht randomisierte Studie zur ALL) eingeschlossen. In einer Studie wurden die Patienten "genetisch randomisiert" zwischen einer nicht-myeloablative allogenen Stammzelltransplantation und einer konventionellen Chemotherapie (Mohty 2005). Die übrigen vier Studien hatten ein nicht randomisiertes Design und verglichen eine nicht-myeloablative mit einer myeloablative Konditionierung. Drei dieser vier nicht randomisierten Studien hatten schwerwiegende methodische Mängel und waren teilweise in der Darstellung der Ergebnisse unvollständig bzw. ungenau (de Lima 2004, Kojima 2005, Scott 2006).

Im Vergleich mit der konventionellen Chemotherapie zeigte sich in der „genetisch randomisierten“ Studie von Mohty 2005 für die allogene nicht-myeloablative Stammzelltransplantation bei Hochrisikopatienten ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl beim Gesamtüberleben als auch beim krankheitsfreien Überleben. Über Komplikationen und Nebenwirkungen liegen aus dieser Studie keine auswertbaren Aussagen vor.

Der Vergleich der nicht-myeloablativen mit der myeloablativen Konditionierung ergab in zwei der vier nicht randomisierten Studien ein geringen Vorteil im Gesamtüberleben für die nicht-myeloablative Form der Konditionierung, während in einer Studie für die Patienten in der Kontrollgruppe ein statistisch nicht signifikanter Überlebensvorteil beobachtet wurde. Die vierte, methodisch beste Studie (Aoudjhane 2005) zeigte bei großen Patientenzahlen keine relevanten Unterschiede im Gesamtüberleben. Insgesamt lassen die Studien bei eingeschränkter Interpretierbarkeit keinen Hinweis auf einen klaren Vorteil für eine der beiden Therapieoptionen erkennen. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben bei nicht-myeloablative und myeloablative Konditionierung lässt sich aus den dargestellten Daten aber nicht ableiten, da keine der Studien erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert war.

Die Daten zum krankheitsfreien Überleben zeigten ebenso uneinheitliche Ergebnisse ohne Hinweis auf einen klaren Vorteil. Während die in der Aussagekraft eingeschränkten Ergebnisse bei de Lima 2004 auf einen möglichen Vorteil (die Berechnungsmethode war unklar) des krankheitsfreien Überlebens bei der Prüfintervention hinweisen, war das Ergebnis in der von der Patientenzahl größten Studie (Aoudjhane 2005) in beiden Gruppen quasi vergleichbar.

Bei Aoudjhane 2005 lagen auch Ergebnisse einer Subgruppenanalyse (Patienten, die in erster und zweiter CR oder weiter fortgeschrittenem Krankheitsstadium transplantiert wurden) vor. Im Gegensatz zur Gesamtgruppe zeigte sich für die Patienten, die nicht in erster CR transplantiert wurden, beim krankheitsfreien Überleben ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für die Patienten, die eine nicht-myeloablative Konditionierungstherapie erhalten hatten.

Zur Rezidivhäufigkeit lagen Ergebnisse aus zwei Studien vor, die beide einen Nachteil zu Ungunsten der nicht-myeloablative Konditionierung nahe legen. In der methodisch höherwertigen Studie (Aoudjhane 2005) war der diesbezügliche Unterschied statistisch signifikant. Allerdings wird dieser mögliche Nachteil durch einen Vorteil bei der transplantationsassoziierten Mortalität relativiert, der in drei der vier Studien beobachtet wurde. Wiederum war dieser Unterschied in der methodisch höherwertigen Studie statistisch signifikant. Nur die Studie von Scott 2006 zeigte mit besseren Daten für die myeloablative Therapie dazu widersprüchliche Ergebnisse.

Zwei Studien legten Daten zur akuten und zur chronischen GvHD vor. Beide ergaben Hinweise auf einen Vorteil zu Gunsten der nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation, bei der chronischen GvHD in der methodisch höherwertigen Studie im Rahmen einer adjustierten Auswertung auch statistisch signifikant.

In keiner Studie wurden Ergebnisse zu anderen Komplikationen oder zur krankheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.

Zusammenfassend ergeben sich Hinweise für einen Vorteil der nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie in Bezug auf das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben bei Hochrisikopatienten mit einer AML aus einer einzigen "genetisch randomisierten" Studie. In diese wurden insgesamt 95 Patienten, davon lediglich 35 im Studienarm der nicht-myeloablativen Konditionierung eingeschlossen. Die nicht-myeloablativ allogene Stammzelltransplantation zeigte gegenüber der myeloablativen Konditionierung Hinweise auf einen Vorteil bei schwerwiegenden therapiebedingten Komplikationen, der möglicherweise eine höhere Rate von Rezidiven gegenüber steht. Da diese Ergebnisse ausnahmslos nicht randomisierten Studien entstammen, ist die Belastbarkeit gering.

#### **5.4.3 Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei akuten Leukämien**

Für diese Fragestellung konnten zwei randomisierte und fünf nicht randomisierte Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Alle hier ausgewerteten Studien verglichen die allogene Stammzelltransplantation nach in-vitro Aufbereitung des Transplantats mit allogener Stammzelltransplantation bei medikamentöser GvHD-Prophylaxe.

Während nur zwei (nicht randomisierte) Studien nahezu exklusiv (erwachsene) Patienten mit AML untersuchten, wurden in den anderen Studien Kollektive mit unterschiedlichen hämatologischen Grunderkrankungen und zum Teil auch Kinder eingeschlossen. Bei diesen Studien konnten dann entweder Ergebnisse von Subgruppenanalysen für die hier interessierenden Krankheitsbilder extrahiert werden oder Patientendaten aus tabellarischen Einzelaufstellungen. Der Autor einer randomisierten Studie (Wagner 2005) stellte auf Nachfrage eine solche Subgruppenanalyse extra für diesen Bericht zur Verfügung.

Aus dem angesprochenen Umstand der nur selten für einzelne Krankheitsbilder getrennten Studiendurchführung und/oder -berichterstattung resultierten zum einen (zumeist) geringe Fallzahlen für die hier zu betrachtenden Fragestellungen und zum zweiten Probleme bei der methodischen Einordnung. So musste die Studien-/Berichtsqualität der beiden randomisierten Studien (Nimer 1994, Wagner 2005) letztlich als "unklar" eingestuft werden. Die nicht

randomisierten Studien wurden durchweg als mit groben Mängeln behaftet eingestuft, da die methodische Qualität auch aus anderen Gründen eingeschränkt war.

#### **5.4.3.1 In-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL**

Zur Fragestellung „Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung bei ALL“ wurden zwei randomisierte (Nimer 1994, Wagner 2005) und eine nicht randomisierte Studie (Atkinson 1988) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. In allen Studien erfolgte zur in-vitro Aufbereitung des Transplantats eine T-Zell-Depletion.

Das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben wurden in einer randomisierten (Wagner 2005) und der nicht randomisierten Studie für Patienten mit ALL getrennt ausgewertet. Es bestand hier in beiden Studien ein statistisch nicht signifikanter Nachteil für Patienten in der Gruppe mit in-vitro Aufbereitung.

Rezidive waren in den beiden Studien mit besonders wenigen Patienten (Nimer 1994, Atkinson 1988:  $\leq 10$  Patienten) häufiger in der Gruppe mit in-vitro Aufbereitung. Die geringere Rezidivrate bei Wagner 2005 in der Prüfonterventionsgruppe muss im Zusammenhang mit der in dieser Gruppe höheren therapiebedingten Mortalität beurteilt werden. Andererseits ist auch diese erhöhte therapiebedingte Mortalität in der Gruppe mit in-vitro Aufbereitung bei Wagner 2005 aufgrund einer nur bedingt gegebenen Vergleichbarkeit der Gruppen in den Basischarakteristika eingeschränkt interpretierbar. In den beiden anderen Studien wurde dieses Zielkriterium nicht ausgewertet.

Eine schwerwiegende akute GvHD traten in den Studien von Wagner 2005 und Atkinson 2005 fast gleich häufig auf, während die chronische GvHD in der Prüfgruppe seltener war. In Bezug auf die chronische GvHD ist bei Wagner 2005 wie bei den Rezidiven die hohe transplantationsassoziierte Mortalität als konkurrierendes Risiko zu beachten.

Schwere bzw. tödliche Infektionen wurden in den beiden Studien durch die T-Zell-Depletion nicht wesentlich beeinflusst. Andere Komplikationen und die krankheitsbezogene Lebensqualität wurden in den betrachteten Studien nicht ausgewertet.

Die äußerst geringen Patientenzahlen in den hier betrachteten Studien lassen zusammengefasst keine belastbaren Aussagen zu.

#### **5.4.3.2 In-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML**

Zur Fragestellung „Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung bei AML“ wurden zwei randomisierte und fünf nicht randomisierte Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen (die beiden randomisierten und eine nicht randomisierte Studie [Atkinson 1988] konnten auch für die Bewertung bei der Indikation ALL herangezogen werden). Bis auf eine Registerauswertung mit 50 Patienten in der Gruppe mit in-vitro Aufbereitung und 459

Patienten im Kontrollarm, wiesen die Studien auch für die AML nur geringe Patientenzahlen auf.

Zwei nicht randomisierte Studien verwendeten zur in-vitro Aufbereitung eine Selektion CD34-positiver Stammzellen aus dem Spendertransplantat (CD34-Selektion). In den anderen Studien wurde die T-Zell-Depletion durchgeführt.

Vier Studien (davon eine randomisiert) konnten für das Gesamtüberleben ausgewertet werden. Während sich die T-Zell-Depletion in der Registerstudie (Hale 1998) nachteilig auf das Gesamtüberleben auswirkte, war in der randomisierten Studie (Wagner 2005) kein Unterschied beim 6-Monats-Überleben zu beobachten. Auch bei den beiden anderen nicht randomisierten Studien, mit allerdings sehr geringer Fallzahl (Atkinson 1988, Martinez 1999), war kein Unterschied erkennbar.

Fünf Studien berichteten über das krankheitsfreie Überleben. Zwei nicht randomisierte Studien zeigten gegensätzliche Effekte mit einem statistisch signifikanten Vorteil der CD34-Selektion (Urbano-Ispizua 2001) bzw. einem Nachteil der T-Zell-Depletion (Hale 1998). Die randomisierte Studie ließ keinen Unterschied erkennen, genauso wenig wie die zwei anderen nicht randomisierten Studien mit den sehr geringen Fallzahlen.

Insgesamt kann also weder für das Gesamt- noch für das krankheitsfreie Überleben ein eindeutiger Hinweis auf einen Vorteil der in-vitro Aufbereitung festgestellt werden.

Alle sieben Studien wurden für Rezidive nach in-vitro Aufbereitung ausgewertet, wobei in vier Studien (davon eine randomisiert [Nimer 1994] aufgrund geringer Patientenzahlen die Aussagekraft eingeschränkt ist. In den übrigen Studien war entweder nach T-Zell-Depletion entweder kein Unterschied in der Rezidivrate aufgetreten (Wagner 2005) oder es zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für die Patienten nach in-vitro-Aufbereitung des Spendertransplantat (Hale 1998, Urbano-Ispizua 2001).

Die transplantationsassoziierte Mortalität wurde in drei Studien ausgewertet. Auch hier wiesen die Ergebnisse in unterschiedliche Richtungen: T-Zell-Depletion als statistisch signifikanter Nachteil bei Hale 1998, als nicht statistisch signifikanter Vorteil nach CD34-Selektion (Urbano-Ispizua 2001) und kein Unterschied nach T-Zell-Depletion bei der randomisierten Studie von Wagner 2005.

In allen vier dafür ausgewerteten Studien (davon eine randomisiert) reduzierte die T-Zell-Depletion die Rate der schwerwiegenden akuten GvHD. Im Falle der randomisierten Studie (Wagner 2005) war dies statistisch signifikant. Die chronische GvHD war in den Studien von Atkinson 1988 und Wagner 2005 in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig, in allen anderen nicht randomisierten Studien trat sie seltener in der TZD-Gruppe auf als in der Vergleichsgruppe. In zwei der nicht randomisierten Studien wurden weniger als 10 Patienten in der Gruppe mit in-vitro Aufbereitung untersucht.

Infektionen traten in zwei von drei dafür ausgewerteten Studien (davon eine randomisiert) nach T-Zell-Depletion etwas häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Es wurde jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Andere Komplikationen sowie die krankheitsbezogene Lebensqualität wurden in den betrachteten Studien nicht ausgewertet.

Insgesamt lassen die Studien für die patientenrelevanten Therapieziele keinen Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil der in-vitro Aufbereitung bei der AML erkennen.

#### **5.4.4 Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf**

Da im Rahmen der in diesem Bericht behandelten Fragestellungen keine Studien identifiziert wurden, die getrennte Daten für ALL- bzw. AML-Patienten mit therapierefraktären Verläufen berichteten, wurden für diese Fragestellung darüber hinaus unkontrollierte Studien bzw. solche mit nur einem für die Fragestellung relevanten Studienarm betrachtet. Mit der Zielgröße „Gesamtüberleben“ wurde ein Endpunkt für die weitere Bewertung gewählt, von dem sich ggf. ein markanter oder gar "dramatischer" Vorteil einer Therapieform auch im Vergleich mit Literaturdaten ableiten lässt. Als weiteres Kriterium für den Einschluss von Studien wurde festgelegt, dass Ergebnisse für die Zielgröße Gesamtüberleben für mindestens zwei ALL- oder respektive AML-Patienten berichtet wurden, und dass die Patienten von den Autoren der Studien explizit als refraktär bezeichnet sein mussten.

Unter diesen Bedingungen konnten fünf Studien mit insgesamt 20 therapierefraktären ALL-Patienten für die dosisreduzierte Stammzelltransplantation ausgewertet werden. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten betrug 240 Tage. Ein deutlicher Unterschied ergab sich zwischen Patienten mit einem Familien- bzw. einem Fremdspender (125 vs. 319 Tage).

Für die Bewertung der Stammzelltransplantation bei refraktärer AML wurden dreizehn Studien mit insgesamt 121 AML-Patienten mit refraktärem Verlauf identifiziert, eine zur Transplantation mit myeloablativer (12 Patienten) und zwölf mit dosisreduzierter Konditionierung (109 Patienten). In der Studie von Blum 2006 zur myeloablativen Stammzelltransplantation und in neun Studien mit dosisreduzierter Konditionierung (42 Patienten), aus denen einzelne Ergebnisse aus tabellarischen Ergebnisdarstellungen extrahiert werden konnten, betrug die mediane Überlebenszeit 120 bzw. 124 Tage. Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit einer Familien- bzw. Fremdspendertransplantation ergaben sich nicht. Deutlich höher waren die medianen Überlebenszeiten in den Studien von Schmid 2005 (27 sekundär refraktäre Verläufe mit einer Familienspendertransplantation) und Schmid 2006 (37 Patienten mit primärem Induktionsversagen und Familien- oder Fremdspendertransplantation) mit 24 bzw. 30 Monaten.

Die Überlebenszeit für Patienten mit refraktärer ALL bzw. AML wird in der Literatur mit wenigen Wochen bzw. einigen Monaten angegeben [1,5]. Die hier ermittelte Überlebenszeit von ca. zehn Monaten für Patienten mit refraktärer ALL aus fünf Studien zur Familienspenderstammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung könnte auf einen Vorteil dieser Transplantationsform hinweisen. Es ist jedoch zu beachten, dass die ausgewertete Zahl von insgesamt 20 Patienten, davon 11 Patienten mit einem Familienspender, nicht repräsentativ ist. Die Fremdspendertransplantation ergab keine außergewöhnlich hohen Überlebenszeiten.

Die Studie von Schmid 2005 beschreibt mit einer medianen Überlebenszeit von 24 Monaten deutlich verbesserte Ergebnisse ebenfalls für die dosisreduzierte Stammzelltransplantation mit Familienspendern. Ob dieser Vorteil auf die Fremdspendertransplantation übertragen werden kann, ist unklar, da die Ergebnisse in der Nachfolgestudie (Schmid 2006) nicht in Abhängigkeit vom Spendertyp ausgewertet wurde. Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit refraktärer AML aus den anderen auswerteten Studien lag sowohl für die myeloablative als auch die dosisreduzierte Konditionierung nicht über dem Durchschnitt.

Zusammengefasst lässt sich aus diesen Daten ein Vorteil für die dosisreduzierte Form der Stammzelltransplantation für AML-Patienten mit refraktärem Verlauf postulieren, soweit ein Familienspender zur Verfügung steht. Da dieser Vorteil nur aus zwei aktuellen Studien (Schmid 2005, Schmid 2006) abgeleitet werden kann, könnte die Form der Konditionierungstherapie entscheidend sein. Ein ähnlicher Trend ist für die dosisreduzierte Transplantation bei Patienten mit refraktärer ALL zu beobachten. Dieses Ergebnis hat jedoch aufgrund der Anzahl von nur wenig auswertbaren Patienten aus Studien mit nicht identischen Therapieverfahren nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft. Weiterhin weisen die hier ausgewerteten Daten darauf hin, dass das Therapieergebnis nicht vom Alter des Patienten abhängig ist.

#### **5.4.5 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender**

Die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit einem Familienspender war generell nicht Gegenstand des Auftrags, der diesem Bericht zugrunde lag. Die Familienspendertransplantation wurde nur im Rahmen der Fragestellungen „Nicht-myeloablative Transplantation“ und „Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“ in die Bewertung einbezogen. Zur Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender“ wurde keine Studie identifiziert, in der die Fremdspendertransplantation bei AML-Patienten mit einer konventionellen Chemotherapie verglichen wurde. Für die ALL wurde eine Studie identifiziert, die jedoch aus methodischen Mängeln nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnte. Somit muss der Stellenwert der allogenen Fremdspendertransplantation gegenüber einer konventionellen

Chemotherapie im direkten Vergleich als nicht untersucht und somit unklar angesehen werden.

Theoretisch wäre es zwar vorstellbar, einen indirekten Vergleich z. B. über die vergleichende Bewertung der allogenen Familienspendertransplantation mit der konventionellen Chemotherapie und der allogenen Familienspendertransplantation mit der allogenen Fremdspendertransplantation durchzuführen. Doch sind solche indirekten Vergleiche mit erheblichen methodischen Problemen behaftet und in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt, da es sich nicht um Vergleiche von zeitlich parallel - möglichst zufällig - zugeordneten Patientengruppen handelt. Darüber hinaus war - wie oben erwähnt - die allogene Familienspendertransplantation nicht Gegenstand dieses Berichts und müsste in ihrem Stellenwert eigenständig bewertet werden.

## 6 FAZIT

In dem vorliegenden Bericht wurden für die jeweiligen Fragestellungen folgende patientenrelevanten Zielgrößen bewertet: Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, Rezidivhäufigkeit, transplantationsassoziierte Mortalität sowie die weiteren therapiebedingten Komplikationen schwerwiegende akute bzw. chronische GvHD und Infektionen. Die Zielgröße krankheitsbezogene Lebensqualität, die ebenfalls in die Bewertung einbezogen werden sollte, wurde in keiner der identifizierten Studien untersucht. Zusammenfassend ergibt sich folgendes Fazit:

- Es liegt kein Beleg eines Nutzens allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber konventioneller Chemotherapie bei AML oder ALL vor. Entsprechende Studien wurden nicht identifiziert.
- Es liegt kein Beleg eines Nutzens autologer Stammzelltransplantation gegenüber konventioneller Chemotherapie bei ALL vor. In den Studien zeigten sich für die autologe Stammzelltransplantation widersprüchliche Ergebnisse ohne eindeutigen Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden bei den untersuchten patientenrelevanten Zielgrößen.
- Es liegt kein Beleg eines Nutzens nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation gegenüber konventioneller Chemotherapie bei ALL vor. Entsprechende Studien wurden nicht identifiziert.
- Es liegt ein Hinweis aus einer „genetisch randomisierten“ Studie für eine Reduktion der Mortalität bei Hochrisikopatienten mit AML durch eine nicht-myeloablative (allogene) Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie vor. Zu den übrigen Zielgrößen liegen keine bzw. keine belastbaren Daten vor.
- Es liegt kein Beleg eines Nutzens nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation gegenüber myeloablativer Konditionierung bei ALL vor. Aus der einzigen identifizierten nicht randomisierten Studie ließen sich aufgrund methodischer Einschränkungen keine Hinweise auf einen Zusatznutzen oder Schaden für die nicht-myeloablative Konditionierung ableiten.
- Vergleich nicht-myeloablativen allogener mit myeloablativer Stammzelltransplantation bei AML:
  - Es liegt kein Beleg eines Nutzens nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation gegenüber myeloablativer Konditionierung bzgl. der Zielgrößen Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben vor. Die Studien zeigten uneinheitliche Ergebnisse ohne einen Hinweis auf einen klaren Vorteil.

- Es liegen Hinweise für eine höhere Rezidivrate bei nicht-myeloablativer im Vergleich zu myeloablativer Stammzelltransplantation vor. Dieser mögliche Nachteil wird durch Hinweise auf eine geringere Rate transplantationsassoziiierter Mortalität und eine geringere GvHD-Rate (akut und chronisch) bei nicht-myeloablativer Stammzelltransplantation relativiert.
- Es liegt kein Beleg eines Nutzens der allogenen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML vor. Die zu Grunde liegenden Studien bieten zumeist keine ausreichende methodische Sicherheit und/oder weisen für die untersuchten Krankheitsbilder nur sehr geringe Patientenzahlen auf.
- Es liegen indirekte Hinweise für ein längeres Überleben nach einer dosisreduzierten Stammzelltransplantation bei Patienten mit refraktären Verläufen der AML oder ALL vor. Insbesondere für ALL-Patienten hat dieses Ergebnis aufgrund der Anzahl von nur wenig auswertbaren Patienten eine sehr eingeschränkte Aussagekraft.

Die Durchführung einer Stammzelltransplantation in den hier untersuchten Modifikationen bei Patienten mit einem nicht-refraktären Verlauf einer AML oder ALL außerhalb kontrollierter klinischer Studien erscheint gegenwärtig nicht gerechtfertigt. Die Durchführung solcher Studien ist dringend zu empfehlen.

## 7 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

1. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb HJ et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005; 19(12): 2304-2312.
2. Arnold R, Massenkeil G, Bornhäuser M, Ehninger G, Beelen DW, Fauser AA et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation in adults with high-risk ALL may be effective in early but not in advanced disease. *Leukemia* 2002; 16(12): 2423-2428.
3. Atkinson K, Biggs JC, Concannon A, Dodds A, Raphael H, Ashby M et al. The impact of leukemia status at the time of HLA-identical sibling marrow transplantation on subsequent complication rate and survival of adults with acute leukemia. *Aust N Z J Med* 1986; 16(4): 462-469.
4. Atkinson K, Biggs J, Cooley M, Farrelly H, O'Flaherty E, Raphael H et al. A comparative study of T-cell depleted and non-depleted marrow transplantation for hematological malignancy. *Aust N Z J Med* 1987; 17(1): 16-23.
5. Atkinson K, Biggs J, Dodds A, Concannon A, Downs K, Ashby M et al. High incidence of early leukemic relapse in patients given cyclosporin and T cell depleted HLA-identical sibling marrow transplants for acute leukemia in first remission. *Aust N Z J Med* 1988; 18(4): 587-593.
6. Basara N, Roemer E, Kraut L, Guenzelmann S, Schmetzer B, Kiehl MG et al. Reduced intensity preparative regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(10): 651-659.
7. Bernasconi C, Lazzarino M, Morra E, Alessandrino EP, Pagnucco G, Resegotti L et al. Early intensification followed by allo-BMT or auto-BMT or a second intensification in adult ALL: a randomized multicenter study. *Leukemia* 1992; 6(Suppl 2): 204-208.
8. Blum W, Bolwell BJ, Phillips G, Farag SS, Lin TS, Avalos BR et al. High disease burden is associated with poor outcomes for patients with acute myeloid leukemia not in remission who undergo unrelated donor cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(1): 61-67.
9. Bornhäuser M, Thiede C, Platzbecker U, Jenke A, Helwig A, Plettig R et al. Dose-reduced conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in 42 patients. *Clin Cancer Res* 2001; 7(8): 2254-2262.
10. Boucheix C, David B, Sebban C, Racadot E, Bene MC, Bernard A et al. Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters, and outcome: an analysis of a prospective trial including 562 tested patients (LALA87). *Blood* 1994; 84(5): 1603-1612.
11. Champlin R, Ho W, Winston D, Decker R, Greenberg P, Burnison M et al. Treatment of adults with acute myelogenous leukemia: prospective evaluation of high-dose cytarabine in consolidation chemotherapy and with bone marrow transplantation. *Semin Oncol* 1987; 14(2 Suppl 1): 1-6.
12. Champlin RE, Passweg JR, Zhang MJ, Rowlings PA, Pelz CJ, Atkinson KA et al. T-cell depletion of bone marrow transplants for leukemia from donors other than HLA-identical siblings: advantage of T-cell antibodies with narrow specificities. *Blood* 2000; 95(12): 3996-4003.

13. Claxton DF, Ehmann C, Rybka W. Control of advanced and refractory acute myelogenous leukaemia with sirolimus-based non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 130(2): 256-264.
14. Clift R, Goldman J, Gratwohl A, Horowitz M. Proposals for standardized reporting of results of bone marrow transplantation for leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4(4): 445-448.
15. de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, Shahjahan M, Ueno N, Ippoliti C et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104(3): 865-872.
16. Fière D, Broustet A, Leblond V, Maraninchi D, Castaigne S, Flesch M et al. Comparison of chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation as postinduction regimen in adult acute lymphoblastic leukemia: a preliminary multicentric study. *Haematol Blood Transfus* 1990; 33: 409-412.
17. Fière D, Lepage E, Sebban C, Boucheix C, Gisselbrecht C, Vernant JP et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1990-2001.
18. Giralt S, Estey E, Albitar M, Van Besien K, Rondon G, Anderlini P et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89(12): 4531-4536.
19. Gürman G, Arat M, Ilhan O, Konuk N, Beksac M, Celebi H et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation without myeloablative conditioning for patients with advanced hematologic malignancies. *Cytotherapy* 2001; 3(4): 253-260.
20. Hale G, Zhang MJ, Bunjes D, Prentice HG, Spence D, Horowitz MM et al. Improving the outcome of bone marrow transplantation by using CD52 monoclonal antibodies to prevent graft-versus-host disease and graft rejection. *Blood* 1998; 92(12): 4581-4590.
21. Hallböök H, Simonsson B, Ahlgren T, Bjorkholm M, Carneskog J, Grimfors G et al. High-dose cytarabine in upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 118(3): 748-754.
22. Hallböök H. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: studies of prognostic factors, treatment results and in vitro cellular drug resistance [online]. 2005 [cited 2006 May 31]; Available from: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-5768>.
23. Hamaki T, Kami M, Kanda Y, Kuji K, Inamoto Y, Kishi Y et al. Reduced-intensity stem-cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study of 33 patients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(6): 549-556.
24. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75(3): 555-562.
25. Kobayashi K, Kami M, Murashige N, Kusumi E, Kishi Y, Hamaki T et al. Outcomes of patients with acute leukaemia who relapsed after reduced-intensity stem cell transplantation from HLA-identical or one antigen-mismatched related donors. *Br J Haematol* 2005; 129(6): 795-802.
26. Kojima R, Kami M, Kanda Y, Kusumi E, Kishi Y, Tanaka Y et al. Comparison between reduced intensity and conventional myeloablative allogeneic stem-cell transplantation in patients with

- hematologic malignancies aged between 50 and 59 years. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(8): 667-674.
27. Labar B, Suci S, Zittoun R, Muus P, Marie JP, Fillet G et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients  $\geq$  50 years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica* 2004; 89(7): 809-817.
  28. Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, van Bekkum DW et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* 1991; 78(8): 2120-2130.
  29. Martino R, Giralt S, Caballero MD, Mackinnon S, Corradini P, Fernandez-Aviles F et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute lymphoblastic leukemia: a feasibility study. *Haematologica* 2003; 88(5): 555-560.
  30. Martínez C, Urbano-Ispizua A, Rozman C, Marín P, Rovira M, Sierra J et al. Immune reconstitution following allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation: comparison of recipients of positive CD34+ selected grafts with recipients of unmanipulated grafts. *Exp Hematol* 1999; 27(3): 561-568.
  31. Massenkeil G, Nagy M, le Coutre P, Heine F, Rosen O, Dörken B et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation in patients with ALL and AML results in low nonrelapse mortality despite high rate of infections and GVHD. *Hematol J* 2004; 5(5): 395-402.
  32. Mitsuyasu RT, Champlin RE, Gale RP, Ho WG, Lenarsky C, Winston D et al. Treatment of donor bone marrow with monoclonal anti-T-cell antibody and complement for the prevention of graft-versus-host disease. A prospective, randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1986; 105(1): 20-26.
  33. Mohty M, Bay JO, Faucher C, Choufi B, Bilger K, Tournilhac O et al. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen. *Blood* 2003; 102(2): 470-476.
  34. Mohty M, de LH, Ladaique P, Faucher C, Vey N, Coso D et al. The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison. *Leukemia* 2005; 19(6): 916-920.
  35. Nakase K, Hara M, Kozuka T, Tanimoto K, Nawa Y. Bone marrow transplantation from unrelated donors for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 41-44.
  36. Nimer SD, Giorgi J, Gajewski JL, Ku N, Schiller GJ, Lee K et al. Selective depletion of CD8+ cells for prevention of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. A randomized controlled trial. *Transplantation* 1994; 57(1): 82-87.
  37. Pavletic SZ, Carter SL, Kernan NA, Henslee-Downey J, Mendizabal AM, Papadopoulos E et al. Influence of T-cell depletion on chronic graft-versus-host disease: results of a multicenter randomized trial in unrelated marrow donor transplantation. *Blood* 2005; 106(9): 3308-3313.
  38. Reiffers J, Stoppa AM, Attal M, Michallet M, Marit G, Blaise D et al. Allogeneic vs autologous stem cell transplantation vs chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission: the BGMT 87 study. *Leukemia* 1996; 10(12): 1874-1882.
  39. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernández-Rivas JM, Moreno MJ et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2005; 90(10): 1346-1356.

40. Schiller GJ, Nimer SD, Territo MC, Ho WG, Champlin RE, Gajewski JL. Bone marrow transplantation versus high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 1992; 10(1): 41-46.
41. Schlenk RF, Hartmann F, Hensel M, Jung W, Weber-Nordt R, Gabler A et al. Less intense conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, idarubicin and etoposide (FCIE) followed by allogeneic unselected peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients with leukemia. *Leukemia* 2002; 16(4): 581-586.
42. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5675-5687.
43. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D et al. Long term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006; [Epub ahead of print].
44. Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, Maris MB, Sorrow ML, Maloney DG et al. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia* 2006; 20(1): 128-135.
45. Solomon SR, Mielke S, Savani BN, Montero A, Wisch L, Childs R et al. Selective depletion of alloreactive donor lymphocytes: a novel method to reduce the severity of graft-versus-host disease in older patients undergoing matched sibling donor stem cell transplantation. *Blood* 2005; 106(3): 1123-1129.
46. Stryckmans P, de Witte T, Marie JP, Fillet G, Peetermans M, Bury J et al. Therapy of adult ALL: overview of 2 successive EORTC studies: (ALL-2 & ALL-3). *Leukemia* 1992; 6(Suppl 2): 199-203.
47. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, Hugué FR, Reiffers J, Sebban C et al. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14(6): 1353-1366.
48. Thomas X, Boiron JM, Hugué F, Dombret H, Bradstock K, Vey N et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(20): 4075-4086.
49. Urbano-Ispizua A, Brunet S, Solano C, Moraleda JM, Rovira M, Zuazu J et al. Allogeneic transplantation of CD34+-selected cells from peripheral blood in patients with myeloid malignancies in early phase: a case control comparison with unmodified peripheral blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(4): 349-354.
50. Wagner JE, Thompson JS, Carter SL, Kernan NA. Effect of graft-versus-host disease prophylaxis on 3-year disease-free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T-cell Depletion Trial): a multi-centre, randomised phase II-III trial. *Lancet* 2005; 366(9487): 733-741.
51. Wong R, Giralt SA, Martin T, Couriel DR, Anagnostopoulos A, Hosing C et al. Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years. *Blood* 2003; 102(8): 3052-3059.

## 8 LITERATUR

1. Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50(3): 223-261.
2. Deangelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2005; 123-130.
3. Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann O, Pui CH, Relling MV, Appelbaum FR et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2002; 162-192.
4. Larson RA. Acute lymphoblastic leukemia: older patients and newer drugs. *Hematology* 2005; 131-136.
5. Smith M, Barnett M, Bassan R, Gatta G, Tondini C, Kern W. Adult acute myeloid leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50(3): 197-222.
6. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, Witz F, Milpied N, Delain M et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1997; 90(8): 2978-2986.
7. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339(23): 1649-1656.
8. Burnett AK. Transplantation in first remission of acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339(23): 1698-1700.
9. Cornelissen JJ, Lowenberg B. Role of allogeneic stem cell transplantation in current treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology* 2005; 151-155.
10. Haferlach T, Kern W, Schnittger S, Schoch C. Modern diagnostics in acute leukemias. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56(2): 223-234.
11. Hiddemann W, Spiekermann K, Buske C, Feuring-Buske M, Braess J, Haferlach T et al. Towards a pathogenesis-oriented therapy of acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56(2): 235-245.
12. Redaelli A, Stephens JM, Brandt S, Botteman MF, Pashos CL. Short- and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(1): 103-117.
13. Persson L, Hallberg IR. Acute leukaemia and malignant lymphoma patients' experiences of disease, treatment and nursing care during the active treatment phase: an explorative study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1995; 4(3): 133-142.
14. Baron F, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as treatment for hematological malignancies: a review. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 26(1-2): 71-94.
15. Deutsches Register für Stammzell-Transplantationen. Jahresbericht [online]. 2004 [cited 2006 May 30]; Available from: <http://www.drst.de/download/jb2004.pdf>.
16. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 5074-5087.

17. Socinski MA, Cannistra SA, Elias A, Antman KH, Schnipper L, Griffin JD. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 1988; 1(8596): 1194-1198.
18. Dührsen U, Villeval JL, Boyd J, Kannourakis G, Morstyn G, Metcalf D. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 1988; 72(6): 2074-2081.
19. Provan D, Singer CRJ, Baglin T, Lilleyman J. *Oxford Handbook of Clinical Haematology*. Oxford: Oxford University Press; 2004.
20. Avivi I, Rowe JM. Acute lymphocytic leukemia: role of hematopoietic stem cell transplantation in current management. *Curr Opin Hematol* 2003; 10(6): 463-468.
21. Ballen KK. New trends in umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2005; 105(10): 3786-3792.
22. Slavin S. Reduced-intensity conditioning or nonmyeloablative stem cell transplantation: introduction, rationale, and historic background. *Semin Oncol* 2004; 31(1): 1-3.
23. Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004; 101(9): 1936-1946.
24. Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2005; 105(11): 4200-4206.
25. Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98(12): 3192-3204.
26. Petersdorf EW. HLA matching in allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2004; 11(6): 386-391.
27. Mickelson EM, Petersdorf E, Anasetti C, Martin P, Woolfrey A, Hansen JA. HLA matching in hematopoietic cell transplantation. *Hum Immunol* 2000; 61(2): 92-100.
28. Petersdorf EW, Malkki M. Human leukocyte antigen matching in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Semin Hematol* 2005; 42(2): 76-84.
29. Ottinger HD, Müller CR, Goldmann SF, Albert E, Arnold R, Beelen DW et al. Second German consensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells. *Ann Hematol* 2001; 80(12): 706-714.
30. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004; 104(7): 1923-1930.
31. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annu Rev Med* 2003; 54: 29-52.
32. Falkenburg JH, Willemze R. Minor histocompatibility antigens as targets of cellular immunotherapy in leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004; 17(3): 415-425.
33. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of

- lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(9): 757-769.
34. Gratwohl A, Baldomero H, Schmid O, Horisberger B, Bargetzi M, Urbano-Ispizua A. Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(7): 575-590.
  35. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91(3): 756-763.
  36. Djulbegovic B, Seidenfeld J, Bonnell C, Kumar A. Nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation for hematologic malignancies: A systematic review. *Cancer Control* 2003; 10(1): 17-41.
  37. Carella AM, Champlin R, Slavin S, McSweeney P, Storb R. Mini-allografts: ongoing trials in humans. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(4): 345-350.
  38. Champlin R, Khouri I, Kornblau S, Molldrem J, Giralt S. Reinventing bone marrow transplantation. Nonmyeloablative preparative regimens and induction of graft-vs-malignancy effect. *Oncology* 1999; 13(5): 621-628.
  39. Giralt S. Reduced-intensity conditioning regimens for hematologic malignancies: What have we learned over the last 10 years? *Hematology* 2005; 384-389.
  40. Champlin R, Khouri I, Kornblau S, Molldrem J, Giralt S. Reinventing bone marrow transplantation: reducing toxicity using nonmyeloablative, preparative regimens and induction of graft-versus-malignancy. *Curr Opin Oncol* 1999; 11(2): 87-95.
  41. Niederwieser D, Schmitz N. Allogene Stammzelltransplantation nach reduzierter Konditionierung. *Dtsch Arztlbl* 2002; 99(36): A 2347-A2348.
  42. Champlin RE, Passweg JR, Zhang MJ, Rowlings PA, Pelz CJ, Atkinson KA et al. T-cell depletion of bone marrow transplants for leukemia from donors other than HLA-identical siblings: advantage of T-cell antibodies with narrow specificities. *Blood* 2000; 95(12): 3996-4003.
  43. de Witte T, Hoogenhout J, de Pauw B, Holdrinet R, Janssen J, Wessels J et al. Depletion of donor lymphocytes by counterflow centrifugation successfully prevents acute graft-versus-host disease in matched allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1986; 67(5): 1302-1308.
  44. Vogel W, Scheduling S, Kanz L, Brugger W. Clinical applications of CD34+ peripheral blood progenitor cells (PBPC). *Stem Cells* 2000; 18(2): 87-92.
  45. Reisner Y, Kapoor N, O'Reilly RJ, Good RA. Allogeneic bone marrow transplantation using stem cells fractionated by lectins: VI, in vitro analysis of human and monkey bone marrow cells fractionated by sheep red blood cells and soybean agglutinin. *Lancet* 1980; 2(8208-8209): 1320-1324.
  46. Johnson PWM, Simnett SJ, Sweetenham JW, Morgan GJ, Stewart LA. Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for malignancy. *Health Technol Assessment* 1998; 2(8.)
  47. Simnett SJ, Stewart LA, Sweetenham J, Morgan G, Johnson PW. Autologous stem cell transplantation for malignancy: a systematic review of the literature. *Clin Lab Haematol* 2000; 22(2): 61-72.

48. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
49. Collins R, Peto R, Gray R, Parish S. Large-scale randomised evidence trials: trials and overviews. In: Weatherall D, Ledingham J.G.G., Warrell DA, editors. *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1996.
50. Wheatley K, Gray R. Commentary: Mendelian randomization--an update on its use to evaluate allogeneic stem cell transplantation in leukaemia. *Int J Epidemiol* 2004; 33(1): 15-17.
51. Gray R, Wheatley K. How to avoid bias when comparing bone marrow transplantation with chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(Suppl 3): 9-12.
52. Clark TG, Altman DG, De Stavola BL. Quantification of the completeness of follow-up. *Lancet* 2002; 359(9314): 1309-1310.
53. Labopin M, Iacobelli S. Statistical Guidelines for EBMT [online]. 2003 [cited 2006 May 31]; Available from: [http://www.ebmt.org/1WhatisEBMT/Op\\_Manual/OPMAN\\_StatGuidelines\\_oct2003.pdf](http://www.ebmt.org/1WhatisEBMT/Op_Manual/OPMAN_StatGuidelines_oct2003.pdf).
54. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999; 18(6): 695-706.
55. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D et al. Long term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006; [Epub ahead of print].
56. Ribera JM, Granena A, Rozman C, Urbano-Ispizua A, Bladé J, Carreras E et al. Leucemia aguda linfoblástica del adulto: resultados preliminares del protocolo LAL-86. *Sangre* 1990; 35(1): 26-32.
57. Sun J, Meng FY, Liu QF, Xu D, Xu B, Liu XL. [Induction of aGVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory or relapsed acute leukemia]. *Aizheng* 2003; 22(12): 1321-1324.
58. Tian H, Zhou SY. [Clinical study on single-dose rhG-CSF combined with chemotherapy in autologous peripheral blood stem cell transplantation]. *Aizheng* 2002; 21(8): 896-899.
59. Wagner JE, Thompson JS, Carter SL, Kernan NA. Effect of graft-versus-host disease prophylaxis on 3-year disease-free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T-cell Depletion Trial): a multi-centre, randomised phase II-III trial. *Lancet* 2005; 366(9487): 733-741.
60. Pavletic SZ, Carter SL, Kernan NA, Henslee-Downey J, Mendizabal AM, Papadopoulos E et al. Influence of T-cell depletion on chronic graft-versus-host disease: results of a multicenter randomized trial in unrelated marrow donor transplantation. *Blood* 2005; 106(9): 3308-3313.
61. Hsu C, Wang JD, Hwang JS, Tien HF, Chang SM, Cheng AL et al. Survival-weighted health profile for long-term survivors of acute myelogenous leukemia. *Qual Life Res* 2003; 12(5): 503-517.
62. Mohty M, de Lavallade H, Ladaique P, Faucher C, Vey N, Coso D et al. The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs non donor comparison. *Leukemia* 2005; 19(6): 916-920.

63. Brinch L, Husebekk A, Funderud S, Lyngstadaas A. Therapeutic use of hematopoietic stem cells from cord blood. Health technology assessment based on a literature review. SMM report No. 4 [online]. 2003 [cited 2006 May 31]; Available from: <http://www.kunnskapscenteret.no/filer/Report4-03.pdf>.
64. Hallböök H, Hagglund H, Stockelberg D, Nilsson PG, Karlsson K, Bjorkholm M et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in adult ALL: the Swedish Adult ALL Group experience. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(12): 1141-1148.
65. Hallböök H. Acute Lymphoblastic Leukaemia in Adult Patients: Studies of Prognostic Factors, Treatment Results and in vitro Cellular Drug Resistance [online]. 2005 [cited 2006 May 31]; Available from: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-5768>.
66. Fière D, Broustet A, Leblond V, Maraninchi D, Castaigne S, Flesch M et al. Comparison of chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation as postinduction regimen in adult acute lymphoblastic leukemia: a preliminary multicentric study. *Haematology and blood transfusion* 1990; 33: 409-412.
67. Fière D, Lepage E, Sebban C, Boucheix C, Gisselbrecht C, Vernant JP et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11(10): 1990-2001.
68. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, Huguët FR, Reiffers J, Sebban C et al. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematology* 2000; 14(6): 1353-1366.
69. Boucheix C, David B, Sebban C, Racadot E, Bene MC, Bernard A et al. Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters, and outcome: an analysis of a prospective trial including 562 tested patients (LALA87). *French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood* 1994; 84(5): 1603-1612.
70. Bernasconi C, Lazzarino M, Morra E, Alessandrino EP, Pagnucco G, Resegotti L et al. Early intensification followed by allo-BMT or auto-BMT or a second intensification in adult ALL: a randomized multicenter study. *Leukemia* 1992; 6(Suppl 2): 204-208.
71. Thomas X, Boiron JM, Huguët F, Dombret H, Bradstock K, Vey N et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(20): 4075-4086.
72. Labar B, Suci S, Zittoun R, Muus P, Marie JP, Fillet G et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients <= 50 years old in first complete remission: Results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica* 2004; 89(7): 809-817.
73. Stryckmans P, de Witte T, Marie JP, Fillet G, Peetermans M, Bury J et al. Therapy of adult ALL: overview of 2 successive EORTC studies: (ALL-2 & ALL-3). *Leukemia* 1992; 6(Suppl 2): 199-203.
74. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernández-Rivas JM, Moreno MJ et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2005; 90(10): 1346-1356.
75. Kojima R, Kami M, Kanda Y, Kusumi E, Kishi Y, Tanaka Y et al. Comparison between reduced intensity and conventional myeloablative allogeneic stem-cell transplantation in patients with

- hematologic malignancies aged between 50 and 59 years. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(8): 667-674.
76. Mohty M, Bay JO, Faucher C, Choufi B, Bilger K, Tournilhac O et al. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen. *Blood* 2003; 102(2): 470-476.
  77. Reiffers J, Stoppa AM, Attal M, Michallet M, Marit G, Blaise D et al. Allogeneic vs autologous stem cell transplantation vs chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission: the BGMT 87 study. *Leukemia* 1996; 10(12): 1874-1882.
  78. de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, Shahjahan M, Ueno N, Ippoliti C et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104(3): 865-872.
  79. Clift R, Goldman J, Gratwohl A, Horowitz M. Proposals for standardized reporting of results of bone marrow transplantation for leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4(4): 445-448.
  80. Aoudjane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb HJ et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005; 19(12): 2304-2312.
  81. Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, Maris MB, Sorror ML, Maloney DG et al. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia* 2006; 20(1): 128-135.
  82. Mitsuyasu RT, Champlin RE, Gale RP, Ho WG, Lenarsky C, Winston D et al. Treatment of donor bone marrow with monoclonal anti-T-cell antibody and complement for the prevention of graft-versus-host disease. A prospective, randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1986; 105(1): 20-26.
  83. Champlin R, Ho W, Winston D, Decker R, Greenberg P, Burnison M et al. Treatment of adults with acute myelogenous leukemia: prospective evaluation of high-dose cytarabine in consolidation chemotherapy and with bone marrow transplantation. *Semin Oncol* 1987; 14(2 (Suppl 1)): 1-6.
  84. Nimer SD, Giorgi J, Gajewski JL, Ku N, Schiller GJ, Lee K et al. Selective depletion of CD8+ cells for prevention of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. A randomized controlled trial. *Transplantation* 1994; 57(1): 82-87.
  85. Atkinson K, Biggs J, Dodds A, Concannon A, Downs K, Ashby M et al. High incidence of early leukemic relapse in patients given cyclosporin and T cell depleted HLA-identical sibling marrow transplants for acute leukemia in first remission. *Aust N Z J Med* 1988; 18(4): 587-593.
  86. Atkinson K, Biggs JC, Concannon A, Dodds A, Raphael H, Ashby M et al. The impact of leukemia status at the time of HLA-identical sibling marrow transplantation on subsequent complication rate and survival of adults with acute leukemia. *Aust N Z J Med* 1986; 16(4): 462-469.
  87. Atkinson K, Biggs J, Cooley M, Farrelly H, O'Flaherty E, Raphael H et al. A comparative study of T-cell depleted and non-depleted marrow transplantation for hematological malignancy. *Aust N Z J Med* 1987; 17(1): 16-23.

88. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75(3): 555-562.
89. Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, van Bekkum DW et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* 1991; 78(8): 2120-2130.
90. Hale G, Zhang MJ, Bunjes D, Prentice HG, Spence D, Horowitz MM et al. Improving the outcome of bone marrow transplantation by using CD52 monoclonal antibodies to prevent graft-versus-host disease and graft rejection. *Blood* 1998; 92(12): 4581-4590.
91. Schiller GJ, Nimer SD, Territo MC, Ho WG, Champlin RE, Gajewski JL. Bone marrow transplantation versus high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 1992; 10(1): 41-46.
92. Martínez C, Urbano-Ispizua A, Rozman C, Marín P, Rovira M, Sierra J et al. Immune reconstitution following allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation: comparison of recipients of positive CD34+ selected grafts with recipients of unmanipulated grafts. *Exp Hematol* 1999; 27(3): 561-568.
93. Urbano-Ispizua A, Brunet S, Solano C, Moraleda JM, Rovira M, Zuazu J et al. Allogeneic transplantation of CD34+-selected cells from peripheral blood in patients with myeloid malignancies in early phase: a case control comparison with unmodified peripheral blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(4): 349-354.
94. Bornhäuser M, Thiede C, Platzbecker U, Jenke A, Helwig A, Plettig R et al. Dose-reduced conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in 42 patients. *Clin Cancer Res* 2001; 7(8): 2254-2262.
95. Arnold R, Massenkeil G, Bornhäuser M, Ehninger G, Beelen DW, Fauser AA et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation in adults with high-risk ALL may be effective in early but not in advanced disease. *Leukemia* 2002; 16(12): 2423-2428.
96. Martino R, Giralt S, Caballero MD, Mackinnon S, Corradini P, Fernandez-Aviles F et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute lymphoblastic leukemia: a feasibility study. *Haematologica* 2003; 88(5): 555-560.
97. Hamaki T, Kami M, Kanda Y, Yuji K, Inamoto Y, Kishi Y et al. Reduced-intensity stem-cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study of 33 patients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(6): 549-556.
98. Nakase K, Hara M, Kozuka T, Tanimoto K, Nawa Y. Bone marrow transplantation from unrelated donors for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 41-44.
99. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondon G, Anderlini P et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89(12): 4531-4536.
100. Gürman G, Arat M, Ilhan O, Konuk N, Beksac M, Celebi H et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation without myeloablative conditioning for patients with advanced hematologic malignancies. *Cytotherapy* 2001; 3(4): 253-260.
101. Basara N, Roemer E, Kraut L, Guenzelmann S, Schmetzer B, Kiehl MG et al. Reduced intensity preparative regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(10): 651-659.

102. Schlenk RF, Hartmann F, Hensel M, Jung W, Weber-Nordt R, Gabler A et al. Less intense conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, idarubicin and etoposide (FCIE) followed by allogeneic unselected peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients with leukemia. *Leukemia* 2002; 16(4): 581-586.
103. Wong R, Giralt SA, Martin T, Couriel DR, Anagnostopoulos A, Hosing C et al. Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years. *Blood* 2003; 102(8): 3052-3059.
104. Massenkeil G, Nagy M, le Coutre P, Heine F, Rosen O, Dörken B et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation in patients with ALL and AML results in low nonrelapse mortality despite high rate of infections and GVHD. *Hematol J* 2004; 5(5): 395-402.
105. Blum W, Bolwell BJ, Phillips G, Farag SS, Lin TS, Avalos BR et al. High disease burden is associated with poor outcomes for patients with acute myeloid leukemia not in remission who undergo unrelated donor cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(1): 61-67.
106. Claxton DF, Ehmann C, Rybka W. Control of advanced and refractory acute myelogenous leukaemia with sirolimus-based non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 130(2): 256-264.
107. Kobayashi K, Kami M, Murashige N, Kusumi E, Kishi Y, Hamaki T et al. Outcomes of patients with acute leukaemia who relapsed after reduced-intensity stem cell transplantation from HLA-identical or one antigen-mismatched related donors. *Br J Haematol* 2005; 129(6): 795-802.
108. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5675-5687.
109. Solomon SR, Mielke S, Savani BN, Montero A, Wisch L, Childs R et al. Selective depletion of alloreactive donor lymphocytes: a novel method to reduce the severity of graft-versus-host disease in older patients undergoing matched sibling donor stem cell transplantation. *Blood* 2005; 106(3): 1123-1129.
110. Bacigalupo A. Second EBMT Workshop on reduced intensity allogeneic hemopoietic stem cell transplants (RI-HSCT). *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(3): 191-195.
111. Bacigalupo A. Third EBMT/AMGEN Workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem cell transplants (RIC-HSCT), and panel consensus. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(7): 691-696.
112. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100(7): 2292-2302.
113. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17(12): 3835-3849.
114. Gökbüget N, Ganser A, Schlenk RF. Akute Leukämien. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. [online]. 2005 Aug [cited 2006 May 31]; Available from: [http://www.dgho.de/cmsdata/file/file\\_136.pdf](http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_136.pdf).

115. Hochhaus A, Fischer Th, Beelen DW. Chronische myeloische Leukämie (CML). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. [online]. 2006 Apr [cited 2006 May 31]; Available from: [http://www.dgho.de/cmsdata/file/file\\_153.pdf](http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_153.pdf).
116. Estey E. Treatment of refractory AML. *Leukemia* 1996; 10(6): 932-936.

**ANHANG A: Suchstrategie****1. Suchstrategie: Primärrecherche in MEDLINE (1966-08/2005)**

1	exp Leukemia, Lymphocytic, Acute/	14788
2	leuk?emi\$.ab,ot,ti,kw.	137696
3	(akut\$ or acut\$).ab,ot,ti,kw.	498589
4	lymph\$.ab,ot,ti,kw.	462018
5	and/2-4	24387
6	1 or 5	29468
7	exp Leukemia, Myelocytic, Acute/	17902
8	myelo\$.ab,ot,ti,kw.	112318
9	2 and 3 and 8	23803
10	aml.ab,ot,ti,kw.	10658
11	7 or 9 or 10	34049
12	6 or 11	53781
13	exp Stem Cell Transplantation/	48035
14	exp Transplantation, Autologous/	32798
15	exp Transplantation, Homologous/	60002
16	or/13-15	120357
17	transplant\$.ab,ot,ti,kw.	193821
18	graft\$.ab,ot,ti,kw.	136372
19	autograft\$.ab,ot,ti,kw.	7255
20	allograft\$.ab,ot,ti,kw.	32751
21	homograft\$.ab,ot,ti,kw.	3497
22	or/17-21	301587
23	16 or 22	339628
24	12 and 23	7899
25	Meta-Analysis/	6098
26	meta-analysis.pt.	11137
27	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).ab,ot,ti,kw.	37812
28	or/25-27	43321
29	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.	203883
30	CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.	68884
31	Randomized Controlled Trials/	38399

Fortsetzung Suchstrategie: Primärrecherche in MEDLINE

32	Random Allocation/	53482
33	Double-Blind Method/	82439
34	Single-Blind Method/	9121
35	or/29-34	346880
36	animals/ not human/	2893184
37	35 not 36	327488
38	CLINICAL TRIAL.pt.	410914
39	exp Clinical Trials/	167986
40	(clin\$ adj25 trial\$).ti,ab.	112092
41	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	81753
42	PLACEBOS/	23873
43	placebo\$.ti,ab.	89758
44	random\$.ti,ab.	314094
45	research design/	41153
46	or/38-45	736814
47	46 not 36	684541
48	47 not 37	367754
49	Comparative Study/	1207206
50	exp Evaluation Studies/	527527
51	Follow-Up Studies/	302797
52	Prospective Studies/	189930
53	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab.	1551324
54	or/49-53	3094346
55	54 not 36	2373495
56	55 not (37 or 48)	1894577
57	37 or 48 or 56	2589819
58	28 or 57	2606410
59	24 and 58	2986

**2. Suchstrategie: Primärrecherche in EMBASE (1980-08/2005)**

1	exp Acute Lymphoblastic Leukemia/	12053
2	exp acute lymphocytic leukemia/	3711
3	leuk?emi\$.ab,ot,ti.	103964
4	(akut\$ or acut\$).ab,ot,ti.	406021
5	lymph\$.ab,ot,ti.	362655
6	and/3-5	19932
7	1 or 2 or 6	24022
8	acute myeloblastic leukemia/	3982
9	myelo\$.ab,ot,ti.	89513
10	3 and 4 and 9	19694
11	aml.ab,ot,ti.	9341
12	8 or 10 or 11	23274
13	7 or 12	39731
14	exp Stem Cell Transplantation/	15282
15	exp Autotransplantation/	4500
16	exp Allotransplantation/	2260
17	or/14-16	20002
18	transplant\$.ab,ot,ti.	159896
19	graft\$.ab,ot,ti.	115373
20	autograft\$.ab,ot,ti.	5688
21	allograft\$.ab,ot,ti.	28411
22	homograft\$.ab,ot,ti.	1745
23	or/18-22	247056
24	17 or 23	252645
25	13 and 24	6508
26	Meta Analysis/	22372
27	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).ab,ot,ti.	32975
28	26 or 27	46608
29	Randomized Controlled Trial/	97201
30	Randomization/	15666
31	Double Blind Procedure/	56509
32	Single Blind Procedure/	5416

Fortsetzung Suchstrategie: Primärrecherche in EMBASE

33	or/29-32	131681
34	Animal/ not Human/	12790
35	33 not 34	131677
36	Clinical Trial/	344067
37	(clin\$ adj25 trial\$).ti,ab.	104932
38	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	78628
39	Placebo/	79209
40	placebo\$.ti,ab.	86599
41	random\$.ti,ab.	280457
42	or/36-41	630886
43	42 not 34	630725
44	43 not 35	502313
45	Comparative Study/	64555
46	Follow Up/	163511
47	Prospective Study/	48587
48	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab.	1337559
49	or/45-48	1510610
50	49 not 34	1509187
51	50 not (35 or 44)	1253210
52	35 or 44 or 51	1887200
53	28 or 52	1902094
54	25 and 53	2240

### 3. Suchstrategie: Primärrecherche in den Cochrane Datenbanken CENTRAL, CDSR, DARE und HTA

1	MeSH descriptor Leukemia, Lymphocytic, Acute explode all trees in MeSH products	523
2	leukemi* OR leukaemi* in Record Title or leukemi* OR leukaemi* in Abstract or leukemi* OR leukaemi* in Keywords in all products	4372
3	akut* OR acut* in Record Title or akut* OR acut* in Abstract or akut* OR acut* in Keywords in all products	37888
4	lymph* in Record Title or lymph* in Abstract or lymph* in Keywords in all products	12332
5	(#2 AND #3 AND #4)	1338
6	(#1 OR #5)	1340
7	MeSH descriptor Leukemia, Myelocytic, Acute, this term only in MeSH products	406
8	myelo* in Record Title or myelo* in Abstract or myelo* in Keywords in all products	4160
9	(#2 AND #3 AND #8)	1385
10	AML in Record Title or AML in Abstract or AML in Keywords in all products	761
11	(#7 OR #9 OR #10)	1567
12	(#6 OR #11)	2586
13	MeSH descriptor Stem Cell Transplantation explode all trees in MeSH products	1596
14	MeSH descriptor Transplantation, Autologous, this term only in MeSH products	629
15	MeSH descriptor Transplantation, Homologous, this term only in MeSH products	760
16	(#13 OR #14 OR #15)	2252
17	transplant* in Record Title or transplant* in Abstract or transplant* in Keywords in all products	10623
18	graft* in Record Title or graft* in Abstract or graft* in Keywords in all products	7437
19	autograft* in Record Title or autograft* in Abstract or autograft* in Keywords in all products	331
20	allograft* in Record Title or allograft* in Abstract or allograft* in Keywords in all products	1211
21	homograft* in Record Title or homograft* in Abstract or homograft* in Keywords in all products	43
22	(#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21)	14475
23	(#16 OR #22)	14475
24	(#12 AND #23)	604

## **ANHANG B: Extraktionsbogen**

### **Dokumentations- und Extraktionsbogen für Interventionsstudien (Stammzelltransplantation bei ALL und AML)**

#### **INHALT**

- 1 Deckblatt**
- 2 Beurteilung des Studiendesigns**
- 3 Baseline Daten**
  - 3.1 Patientenfluss**
  - 3.2 Diagnosen**
  - 3.3 Weitere prognostische Faktoren / Komorbidität**
  - 3.4 Therapien**
    - 3.4.1 Induktion / Konsolidierung / Konditionierung
    - 3.4.2 Transplantation
    - 3.4.3 GVHD-/ Infektionsprophylaxe
- 4 Übersicht zur Beurteilung der biometrischen Qualität der Studie**
- 5 Zielkriterien**
  - 5.1 Gesamtüberleben (overall survival)**
  - 5.2 Krankheitsfreies Überleben**
  - 5.3 Relapse**
  - 5.4 Therapiebedingte Komplikationen**
    - 5.4.1 Transplantationsassoziierte Mortalität
    - 5.4.2 Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche (akute/chronische) GvHD
    - 5.4.3 Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche (akute / chronische) Infektion
    - 5.4.4 Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen
  - 5.5 Krankheitsbezogene Lebensqualität**
- 6 Formulare für die Extraktion von Outcomedaten**
  - 6.1 Für zensierte Daten (Überlebenszeiten - ÜZ)**
  - 6.2 Für ordinale / nominale Zielkriterien (mehr als zwei Kategorien)**
  - 6.3 Für quantitative (stetige) Zielkriterien**
  - 6.4 Für binäre (dichotome) Zielkriterien**
  - 6.5 Datenextraktion Quality of Life / Performance status**

## 1 Deckblatt

<b>IQWiG-Auftrags-Nr.</b>	<b>N05/03a</b>	<b>Quellenangabe in Publikation (fakultativ)</b>
Bewerter(in)		
Studienbezeichnung/ Studiengruppe		
Quelle(n)		
Zeitraum der Studiendurchführung		
Indikation		
Fragestellung / Zielsetzung		
Setting		
relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien:	
	Ausschlusskriterien:	
Anzahl Gruppen		
Behandlung Intervention		
Behandlung Kontrolle		
evtl. weitere Behandlungsgruppen		

## 2 Beurteilung des Studiendesigns

Design		
Zahl der Zentren		
Details, falls >1		
Bedingungen, unter denen die Patienten rekrutiert wurden		
Randomisierung (RCT)		
Concealment of allocation (RCT)		
Bei non-RCT Methode der Zuordnung der Patienten „Assignment“		
Verblindung		
Beobachtungsdauer		

primäre Zielkriterien		
sekundäre Zielkriterien		
Subgruppenanalysen		
Störgrößen (Confounder)		
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl		
Statistische Methodik		
Anzahl gescreenter Patienten		
Anzahl randomisierter Patienten		
Anzahl ausgewerteter Patienten		
Lost to follow up Patienten		
Patientenfluss		
Vergleichbarkeit der Gruppen (u.a. organisatorische Parameter)		
Vergleichbarkeit der Gruppen (klinische Parameter)		
Ergebnisse zur Wirksamkeit		
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen		
Bemerkungen		
Bewertung		

### 3 Baseline Daten

#### 3.1 Patientenfluss

	Alter (Median/Range, ggf SD)	Geschlecht (w/m)	Zahl der gescreenten Patienten	Zugeordnete (randomi- sierte) Patienten	Transplan- tierte Patienten	Ausgewertete Patienten	Zahl „lost of follow up“	Erwachsene Pat. mit ALL bzw. AML (absolut, %)	Andere Erkrankungen in der Gruppe	Bemerkungen
<b>Intervention</b>	XX									
<i>ggf. für Subgruppen</i>										
<b>Kontrolle</b>										
<i>ggf. für Subgruppen</i>										

#### 3.2 Diagnosen

	Diagnosen	Definition der Diagnose (Blasten- anteil)	Remissions- status	Zeitraum bis Erreichen CR	FAB Subtyp	Zytogenetik	ZNS Beteiligung	MRD (minimal residual disease)	Leuko- zytenzahl	Risikogruppe (Standard/ Intermediär/ Hoch)	Definition der Risikoklassi- fikation (Quelle)
<b>Intervention</b>											
<i>ggf. für Subgruppen</i>											
<b>Kontrolle</b>											
<i>ggf. für Subgruppen</i>											

### 3.3 Weitere prognostische Faktoren / Komorbidität

	Pilzinfektion	Andere Infektionen	Andere Tumorleiden	Gefäß-/Herz-Erkrankungen	Stoffwechsel (Diabetes)-Erkrankungen	Niere-/Leber-Erkrankungen	Neurologische / Psychiatrische Erkrankungen	Andere Erkrankungen
<b>Intervention</b>								
<i>ggf. für Subgruppen</i>								
<b>Kontrolle</b>								
<i>ggf. für Subgruppen</i>								

### 3.4 Therapien

#### 3.4.1 Induktion / Konsolidierung / Konditionierung

*Medikament / Dosis / Dauer / Verabreichungsform*

	Induktion		Konsolidierung	Konditionierung							
	Protokoll	Zyklen bis CR erreicht		Cyclophosphamid (CPM)	Fludarabin	Busulfan	Antithymozytenglobulin (ATG)	Cytarabin (Ara-C)	Andere - Therapeutika	Bestrahlung (Ort/Dosis)	Anmerkungen
<b>Intervention</b>											
<i>ggf. für Subgr.</i>											
<b>Kontrolle</b>											
<i>ggf. für Subgr.</i>											

### 3.4.2 Transplantation

Für allogene SZT

	Transplantat- quelle	HLA (mismatch)	Geschlechts- mismatch	ABO mismatch	CMV Status (Spender)	CMV Status (Empfänger)	Transplantierte Zellmenge (CD34-Dosis)	DLI	Anmerkungen
<b>Intervention</b>	<i>PBSZ/KM/CB</i>								
<b>Kontrolle</b>									

Für autologe SZT

	Transplantat- quelle	Zeitpunkt der Transplantat entnahme.	Aufbereitung (Purging)	CMV Status (Empfänger)	Transplantierte Zellmenge (CD34-Dosis)	Anmerkungen
<b>Intervention (ASCT)</b>						

### 3.4.3 GVHD-/ Infektionsprophylaxe

	GVHD Prophylaxe						Infektionsprophylaxe		
	Cyclosporin A	Methotrexat	Tacrolimus	Steroide	Antithymozyten- globulin (ATG)	Andere	Antibiotisch	Antimykotisch	Antiviral
Intervention									
<i>ggf. für Subgruppen</i>									
Kontrolle									
<i>ggf. für Subgruppen</i>									

#### 4 Übersicht zur Beurteilung der biometrischen Qualität der Studie

##### 1. Randomisierte Gruppenzuteilung (RCT)

erfolgt       unklar       nicht erfolgt       entfällt (kein RCT)

##### 2. Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

gegeben       unklar       nicht gegeben       entfällt (kein RCT)

##### 3. Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn bezüglich prognostisch relevanter Faktoren

gegeben       unklar       nicht gegeben

In Auswertung berücksichtigt:

ja       unklar       nein       entfällt (keine Kontrollgruppe)

##### 4. Verblindung

erfolgt      ( Patient     Behandler     Weiterbehandler     Outcome-Erhebung)

unklar       nicht erfolgt       entfällt (Begründung: \_\_\_\_\_)

##### 5. Verblindungsmethodik

adäquat     unklar       inadäquat     entfällt (Begründung: \_\_\_\_\_)

##### 6. Umgang mit Lost-to-follow-up-Patienten und Protokollverletzern

adäquat     unklar       inadäquat     entfällt (Begründung: \_\_\_\_\_)

##### 7. Statistische Auswertung und Ergebnisdarstellung

adäquat     unklar       inadäquat     entfällt (Begründung: \_\_\_\_\_)

**Gibt es einen oder mehrere sonstige Aspekte, die die Validität der Studienergebnisse beeinträchtigen?**

Nein       Ja. Wenn ja, bitte benennen:

##### Abschließende Bewertung der biometrischen Qualität der Studie

Biometrische Qualität	keine erkennbaren Mängel	leichte Mängel	grobe Mängel	unklar

## 5 Zielkriterien

### 5.1 Gesamtüberleben (overall survival)

**Zielkriterium entsprechend Definition im Berichtsplan in Studie untersucht:**

adäquat     unklar     inadäquat     Zielkriterium nicht untersucht

Weil:

**Auswertbare Daten:**  adäquat     unklar     inadäquat

Weil:

**Genaue Definition des Zielkriteriums:**

**Auswertungsart und -kollektiv:**

	Beschreibung	Anmerkungen
<b>Interventionsgruppe</b>		
<b>Kontrollgruppe</b>		
<b>ITT</b>		
<b>PP</b>		
<b>Drop outs (%)</b>		
<b>Subgruppen</b>		
<b>Beobachtungszeit</b>		
<b>Beobachtungszeitraum (follow up)</b>		
<b>Maß für Gruppenunterschied</b>		

## 5.2 Krankheitsfreies Überleben

**Zielkriterium entsprechend Definition im Berichtsplan in Studie untersucht:**

adäquat     unklar     inadäquat     Zielkriterium nicht untersucht

*Weil:*

**Auswertbare Daten:**  adäquat     unklar     inadäquat

*Weil:*

**Genau Definition des Zielkriteriums:**

**Auswertungsart und -kollektiv:**

	Beschreibung	Anmerkungen
<b>Interventionsgruppe</b>		
<b>Kontrollgruppe</b>		
<b>ITT</b>		
<b>PP</b>		
<b>Drop outs (%)</b>		
<b>Subgruppen</b>		
<b>Beobachtungszeit</b>		
<b>Beobachtungszeitraum (follow up)</b>		
<b>Maß für Gruppenunterschied</b>		

### 5.3 Relapse

**Zielkriterium entsprechend Definition im Berichtsplan in Studie untersucht:**

adäquat     unklar     inadäquat     Zielkriterium nicht untersucht

*Weil:*

**Auswertbare Daten:**  adäquat     unklar     inadäquat

*Weil:*

**Genau Definition des Zielkriteriums:**

--

**Auswertungsart und -kollektiv:**

	Beschreibung	Anmerkungen
<b>Interventionsgruppe</b>		
<b>Kontrollgruppe</b>		
<b>ITT</b>		
<b>PP</b>		
<b>Drop outs (%)</b>		
<b>Subgruppen</b>		
<b>Beobachtungszeit</b>		
<b>Beobachtungszeitraum (follow up)</b>		
<b>Maß für Gruppenunterschied</b>		

## 5.4 Therapiebedingte Komplikationen

### 5.4.1 Transplantationsassoziierte Mortalität

**Zielkriterium entsprechend Definition im Berichtsplan in Studie untersucht:**

adäquat    unklar    inadäquat    Zielkriterium nicht untersucht

Weil:

**Auswertbare Daten:**  adäquat    unklar    inadäquat

Weil:

**Genauere Definition des Zielkriteriums:**

**Auswertungsart und -kollektiv:**

	Beschreibung	Anmerkungen
<b>Interventionsgruppe</b>		
<b>Kontrollgruppe</b>		
<b>ITT</b>		
<b>PP</b>		
<b>Drop outs (%)</b>		
<b>Subgruppen</b>		
<b>Beobachtungszeit</b>		
<b>Beobachtungszeitraum (follow up)</b>		
<b>Maß für Gruppenunterschied</b>		

### 5.4.2 Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche (akute/chronische) GvHD

**Zielkriterium entsprechend Definition im Berichtsplan in Studie untersucht:**

adäquat     unklar     inadäquat     Zielkriterium nicht untersucht

*Weil:*

**Auswertbare Daten:**  adäquat     unklar     inadäquat

*Weil:*

**Genau Definition des Zielkriteriums:**

**Auswertungsart und -kollektiv:**

	Beschreibung	Anmerkungen
<b>Interventionsgruppe</b>		
<b>Kontrollgruppe</b>		
<b>ITT</b>		
<b>PP</b>		
<b>Drop outs (%)</b>		
<b>Subgruppen</b>		
<b>Beobachtungszeit</b>		
<b>Beobachtungszeitraum (follow up)</b>		
<b>Maß für Gruppenunterschied</b>		

### 5.4.3 Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche (akute / chronische) Infektion

**Zielkriterium entsprechend Definition im Berichtsplan in Studie untersucht:**

adäquat     unklar     inadäquat     Zielkriterium nicht untersucht

Weil:

**Auswertbare Daten:**  adäquat     unklar     inadäquat

Weil:

**Genaue Definition des Zielkriteriums:**

**Auswertungsart und -kollektiv:**

	Beschreibung	Anmerkungen
<b>Interventionsgruppe</b>		
<b>Kontrollgruppe</b>		
<b>ITT</b>		
<b>PP</b>		
<b>Drop outs (%)</b>		
<b>Subgruppen</b>		
<b>Beobachtungszeit</b>		
<b>Beobachtungszeitraum (follow up)</b>		
<b>Maß für Gruppenunterschied</b>		

#### 5.4.4 Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen

**Zielkriterium entsprechend Definition im Berichtsplan in Studie untersucht:**

adäquat     unklar     inadäquat     Zielkriterium nicht untersucht

*Weil:*

**Auswertbare Daten:**  adäquat     unklar     inadäquat

*Weil:*

**Genaue Definition des Zielkriteriums:**

**Auswertungsart und -kollektiv:**

	Beschreibung	Anmerkungen
<b>Interventionsgruppe</b>		
<b>Kontrollgruppe</b>		
<b>ITT</b>		
<b>PP</b>		
<b>Drop outs (%)</b>		
<b>Subgruppen</b>		
<b>Beobachtungszeit</b>		
<b>Beobachtungszeitraum (follow up)</b>		
<b>Maß für Gruppenunterschied</b>		

## 5.5 Krankheitsbezogene Lebensqualität

**Zielkriterium entsprechend Definition im Berichtsplan in Studie untersucht:**

adäquat     unklar     inadäquat     Zielkriterium nicht untersucht

*Weil:*

**Auswertbare Daten:**  adäquat     unklar     inadäquat

*Weil:*

**Genaue Definition des Zielkriteriums:**

**Auswertungsart und -kollektiv:**

	Beschreibung	Anmerkungen
<b>Interventionsgruppe</b>		
<b>Kontrollgruppe</b>		
<b>ITT</b>		
<b>PP</b>		
<b>Drop outs (%)</b>		
<b>Subgruppen</b>		
<b>Beobachtungszeit</b>		
<b>Beobachtungszeitraum (follow up)</b>		
<b>Maß für Gruppenunterschied</b>		

## 6 Formulare für die Extraktion von Outcomedaten

### 6.1 Für zensierte Daten (Überlebenszeiten)

	Schätzer	Variabilitätsmaß (inkl. Art)	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Wert</b>				
<b>Quelle</b>				

#### Ereignisraten aus der Kaplan-Meier-Analyse

Zeitpunkt	Verum		Kontrolle		Quelle	Anmerkungen
	Anzahl Patienten unter Risiko	Rate (ggf. SE / KI)	Anzahl Patienten unter Risiko	Rate (ggf. SE / KI)		

#### Mediane Überlebenszeit aus der Kaplan-Meier-Analyse

	Schätzer	Variabilitätsmaß (inkl. Art)	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	Anmerkungen
<b>Verum</b>					
<b>Kontrolle</b>					
<b>Quelle</b>					

#### Ereignisraten aus der Patientenzeitanalyse.

--

Verum		Kontrolle		Quelle
Gesamtanzahl der Patientenzeit unter Risiko	Rate pro Zeiteinheit bzw. Anzahl der Ereignisse	Gesamtanzahl der Patientenzeit unter Risiko	Rate pro Zeiteinheit bzw. Anzahl der Ereignisse	

#### Bemerkungen:

--

## 6.2 Für ordinale / nominale Zielkriterien (mehr als zwei Kategorien)

(z.B. GVHD Grad I-IV)

Häufigkeiten pro Kategorie. Angaben: absolut [ ] oder in Prozenten [ ]

Kategorie	Verum	Kontrolle
<i>z. B. Kategorie A</i>		
<i>z. B. Kategorie B</i>		
<i>z. B. Kategorie C</i>		
...		

Maß für Gruppenunterschied:

(z. B. *proportional odds*):

	Schätzer	Variabilitätsmaß (inkl. Art)	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Wert</b>		<i>z. B. 1,3 (SE)</i>		
<b>Quelle</b>				

Bemerkungen:

### 6.3 Für quantitative (stetige) Zielkriterien

		Verum		Kontrolle		
	Art	N	Wert	N	Wert	Quelle
<b>Lokationsmaß</b>						
<b>Variabilitätsmaß pro Gruppe</b>						
<b>Variabilitätsmaß gesamt</b>						

#### Maß für Gruppenunterschied

	Schätzer	Variabilitätsmaß (inkl. Art)	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Wert</b>		z. B. 1,3 (SE)		
<b>Quelle</b>				

Bemerkungen:

## 6.4 Für binäre (dichotome) Zielkriterien

Verum		Kontrolle		
Anzahl aller Patienten	Anzahl oder Anteil (mit % kennzeichnen) der Patienten mit Ereignis	Anzahl aller Patienten	Anzahl oder Anteil (mit % kennzeichnen) der Patienten mit Ereignis	Quelle

Maß für Gruppenunterschied (z.B. absolute / relative Risikoreduktion / NNT / relatives Risiko): \_\_\_

	Schätzer	Variabilitätsmaß (inkl. Art)	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Wert				
Quelle				

Bemerkungen:

--

### 6.5 Datenextraktion Quality of Life / Performance status

Patientenkollektiv	Intervention	Kontrolle	p-value	Kommentare / Quelle
<b>Im Hinblick auf QoL ausgewertete Patienten</b>	Group [n=] (%)	Group [n=] (%)		
<b>QoL Baseline</b>				
FACT G – 27 items				
Domain 1				
Domain 2				
Domain 3				
Domain 4				
FACT F – 13 items				
<b>QOL Score - endpoint</b>				
FACT G – 27 items				
Domain 1				
Domain 2				
Domain 3				
Domain 4				
FACT F – 13 items				
<b>QOL Score - overall</b>				
FACT G – 27 items				
Domain 1				
Domain 2				
Domain 3				
Domain 4				
FACT F – 13 items				
<b>Performance</b>				
<b>Score</b>				
Endpoint				
<b>Performance</b>				
<b>Score</b>				
Change				

## **ANHANG C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien (mit Ausschlussgründen)**

1. Report from the International Bone Marrow Transplant Registry, 1984. *Exp Hematol* 1985; 13: 709-714.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
2. Stem cell transplant improves survival rate in early/mature subtypes of T-ALL. *Oncol Rep* 2005; (SPRING): 85  
Ausschlussgrund: Abstract-Publikation ohne relevante Zusatzinformation
3. Abdallah A, Egerer G, Goldschmidt H, Wannemacher M, Korbling M, Ho AD. Continuous complete remission in adult patients with acute lymphocytic leukaemia at a median observation of 12 years after autologous bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2001; 112(4): 1012-1015.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
4. Abrahamsen IW, Sømme S, Heldal D, Egeland T, Kvale D, Tjønnfjord GE. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: The impact of stem cell source and graft-versus-host disease. *Haematologica* 2005; 90(1): 86-93.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
5. Advani R, Visani G, Milligan D, Saba H, Tallman M, Rowe JM et al. Treatment of poor prognosis AML patients using PSC833 (valsopodar) plus mitoxantrone, etoposide, and cytarabine (PSC-MEC). *Adv Exp Med Biol* 1999; 457: 47-56.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
6. Advisory Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. Report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4(3): 221-228.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
7. Ager S, Broadbent V, Marcus RE. Autologous bone marrow transplantation for second or greater complete remission of acute myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 1995; 18(3-4): 349-351.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
8. Ai HS, Yu CL, Wang DH, Guo M, Qiao JH, Shi BF et al. [The clinical research of nonmyeloablative allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cells transplantation for hematological diseases]. *Chung Hua Hsueh Yeh Hsueh Tsa Chi* 2003; 24(2): 86-89.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (Beurteilung nach Durchsicht des Abstract, da Volltext nicht beschaffbar)
9. Al-Anazi KA, Jacobs S. Cytotoxic chemotherapy administered to two patients with partially refractory leukaemia while receiving intensive care treatment. *Support Care Cancer* 2004; 12(10): 739-742.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
10. Al-Qurashi F, Ayas M, Al Sharif F., Ibrahim E, Sahovic E, Al Mahr M. et al. Second allogeneic bone marrow transplantation after myeloablative conditioning analysis of 43 cases from single institution. *Hematology* 2004; 9(2): 123-129.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
11. Alessandrino EP, Bernasconi P, Colombo AA, Caldera D, Malcovati L, Troletti D et al. Reduced-intensity conditioning regimen with thiopeta and fludarabine followed by allogeneic blood stem cell transplantation in haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(12): 1039-1045.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; Studie mit weniger als 2 refraktären ALL- bzw. AML-Patienten

12. Alexander BM, Wechsler D, Braun TM, Levine J, Herman J, Yanik G et al. Utility of cranial boost in addition to total body irradiation in the treatment of high risk acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(4): 1191-1196.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
13. Algara M, Valls A, Marrugat J, Granena A. Early mortality in bone marrow transplantation for acute lymphocytic leukaemia a multivariate analysis of risk factors. *Eur J Med* 1993; 2(7): 386-392.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
14. Altschuler C, Resbeut M, Blaise D, Maraninchi D, Stoppa AM, Lagrange JL et al. Fractionated total body irradiation and bone marrow transplantation in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(5): 1151-1154.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
15. Alvarnas JC, Forman SJ. Graft purging in autologous bone marrow transplantation: a promise not quite fulfilled. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18(7): 867-876.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
16. Alyea EP, Kim HT, Ho V, Cutler C, Gribben J, DeAngelo DJ et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood* 2005; 105(4): 1810-1814.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
17. Amare PS, Baisane C, Saikia T, Nair R, Gawade H, Advani S. Fluorescence in situ hybridization: a highly efficient technique of molecular diagnosis and predication for disease course in patients with myeloid leukemias. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 131(2): 125-134.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
18. Amrolia PJ, Reid SD, Gao L, Schultheis B, Dotti G, Brenner MK et al. Allorestricted cytotoxic T cells specific for human CD45 show potent antileukemic activity. *Blood* 2003; 101(3): 1007-1014.  
Ausschlussgrund: Tierexperimentelle Studien/Grundlagenforschung
19. Anasetti C, Petersdorf EW, Martin PJ, Woolfrey A, Hansen JA. Improving availability and safety of unrelated donor transplants. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(2): 121-126.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
20. Anasetti C. Transplantation of hematopoietic stem cells from alternate donors in acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 2000; 14(3): 502-504.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
21. Ancin I, Ferra C, Gallardo D, Peris J, Berlanga J, Gonzalez JR et al. Do corticosteroids add any benefit to standard GVHD prophylaxis in allogeneic BMT? *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(1): 39-45.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
22. Andersson BS, Gajewski J, Donato M, Giralt S, Gian V, Wingard J et al. Allogeneic stem cell transplantation (BMT) for AML and MDS following i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy). *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(Suppl 2): S35-S38.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
23. Annaloro C, Zilioli VR, Fracchiolla NS, Vener C, Soligo D, Della VA et al. A long-term follow-up analysis in adult acute myeloid leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Tumori* 2005; 91(5): 388-393.  
Ausschlussgrund: keine Subgruppenanalyse für Fremdspendertransplantation
24. Annino L, Ferrari A, Cedrone M, Giona F, Lo Coco F., Meloni G et al. Adult Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: experience of treatments during a ten-year period. *Leukemia* 1994; 8(4): 664-667.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

25. Antin JH, Bierer BE, Smith BR, Ferrara J, Guinan EC, Sieff C et al. Selective depletion of bone marrow T lymphocytes with anti-CD5 monoclonal antibodies: Effective prophylaxis for graft-versus-host disease in patients with hematologic malignancies. *Blood* 1991; 78(8): 2139-2149.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
26. Appelbaum FR. New targets for therapy in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2003; 17(3): 492-495.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
27. Arcese W, Amadori S, Meloni G, Giona F, Vegna ML, Testi AM et al. Allogeneic or autologous bone marrow transplantation for intensification of salvage therapy in patients with high-risk advanced acute lymphoblastic leukemia. The AIEOP/GIMEMA Groups. *Semin Hematol* 1991; 28(3 Suppl 4): 116-121.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- oder AML-Patienten
28. Archimbaud E, Thomas X, Michallet M, Jaubert J, Troncy J, Guyotat D et al. Prospective genetically randomized comparison between intensive postinduction chemotherapy and bone marrow transplantation in adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1994; 12(2): 262-267.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
29. Aristei C, Latini P, Terenzi A, Felicini R, Aversa F. Total body irradiation-based regimen in the conditioning of patients submitted to haploidentical stem cell transplantation. *Radiother Oncol* 2001; 58(3): 247-249.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
30. Arlin Z, Kempin S, Mertelsmann R, Gee T, Higgins C, Jhanwar S et al. Primary therapy of acute promyelocytic leukemia: results of amsacrine- and daunorubicin-based therapy. *Blood* 1984; 63(1): 211-212.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
31. Arnold R, de Witte T, Van Biezen A, Hermans J, Jacobsen N, Runde V et al. Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: an EBMT survey. European Blood and Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(12): 1213-1216.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
32. Arora M, Wagner JE, Davies SM, Blazar BR, DeFor T, Enright H et al. Randomized clinical trial of thalidomine, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 265-273.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
33. Ash RC, Casper JT, Chitambar CR, Hansen R, Bunin N, Truitt RL et al. Successful allogeneic transplantation of T-cell-depleted bone marrow from closely HLA-matched unrelated donors. *N Engl J Med* 1990; 322(8): 485-494.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
34. Asnafi V, Buzyn A, Thomas X, Huguet F, Vey N, Boiron JM et al. Impact of TCR status and genotype on outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a LALA-94 study. *Blood* 2005; 105(8): 3072-3078.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
35. Atkinson K, Dodds AJ, Concannon AJ, Milliken S, Downs K, Marshall G et al. Unrelated volunteer bone marrow transplantation: initial experience at St Vincent's Hospital, Sydney. *Aust N Z J Med* 1993; 23(5): 450-457.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
36. Atkinson K, Nivison-Smith I, Hawkins T. Haemopoietic stem cell transplantation in Australia, 1992-95: a report from the Australian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Aust N Z J Med* 1997; 27(4):

408-419.

Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert

37. Atta J, Fauth F, Keyser M, Petershofen E, Weber C, Lippok G et al. Purging in BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia using immunomagnetic beads: comparison of residual leukemia and purging efficiency in bone marrow vs peripheral blood stem cells by semiquantitative polymerase chain reaction. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(1): 97-104.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
38. Attal M, Blaise D, Marit G, Payen C, Michallet M, Vernant JP et al. Consolidation treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective, randomized trial comparing allogeneic versus autologous bone marrow transplantation and testing the impact of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1995; 86(4): 1619-1628.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
39. Au W-Y, Lie AKW, Cheng JW, Liang R, Kwong Y-L. Long-term donor health and its relationship with outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37(5): 451-453.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
40. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched hla haplotype. *N Engl J Med* 1998; 339(17): 1186-1193.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
41. Aversa F, Velardi A, Tabilio A, Reisner Y, Martelli MF. Haploidentical stem cell transplantation in leukemia. *Blood Rev* 2001; 15(3): 111-119.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
42. Aversa F, Terenzi A, Felicini R, Carotti A, Falcinelli F, Tabilio A et al. Haploidentical stem cell transplantation for acute leukemia. *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl 1): 165-168.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
43. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3447-3454.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
44. Avivi I, Rowe JM, Goldstone AH. Stem cell transplantation in adult ALL patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 15(4): 653-674.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
45. Avivi I, Goldstone AH. Bone marrow transplant in Ph+ ALL patients. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(8): 623-632.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
46. Avivi I, Rowe JM. Acute lymphocytic leukemia: role of hematopoietic stem cell transplantation in current management. *Curr Opin Hematol* 2003; 10(6): 463-468.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
47. Bacigalupo A, Lamparelli T, Gualandi F, Bregante S, Raiola A, di GC et al. Increased risk of leukemia relapse with high dose cyclosporine after allogeneic marrow transplantation for acute leukemia: 10 Year follow-up of a randomized study. *Blood* 2001; 98(10): 3174-3175.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
48. Bacigalupo A, Lamparelli T, Gualandi F, Bregante S, Raiola AM, di Grazia C. et al. Prophylactic antithymocyte globulin reduces the risk of chronic graft-versus-host disease in alternative-donor bone

- marrow transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 656-661.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
49. Bacigalupo A. Third EBMT/AMGEN Workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem cell transplants (RIC-HSCT), and panel consensus. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(7): 691-696.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
50. Badger C, Buckner CD, Thomas ED, Clift RA, Sanders JE, Stewart PS et al. Allogeneic marrow transplantation for acute leukemia in relapse. *Leuk Res* 1982; 6(3): 383-387.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
51. Bakhshi S, Jain P, Anand M, Padmanjali K, Kumar R, Arya LS. Non hodgkin's lymphoma seven years following remission of acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr* 2004; 71(5): 431-432.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
52. Barge RM, Osanto S, Marijt WA, Starrenburg CW, Fibbe WE, Nortier JW et al. Minimal GVHD following in-vitro Tcell-depleted allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning allowing subsequent infusions of donor lymphocytes in patients with hematological malignancies and solid tumors. *Exp Hematol* 2003; 31(10): 865-872.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
53. Baron F, Baudoux E, Frere P, Tourqui S, Schaaf-Lafontaine N, Greimers R et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation with CD8-depleted or CD34-selected peripheral blood stem cells. *J Hematother Stem Cell Res* 2002; 11(2): 301-314.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
54. Baron F, Baudoux E, Frere P, Tourqui S, Schaaf-Lafontaine N, Herens C et al. Low T-cell chimerism is not followed by graft rejection after nonmyeloablative stem cell transplantation (NMSCT) with CD34-selected PBSC. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(8): 829-834.  
Ausschlussgrund: keine ALL- bzw. AML-Patienten eingeschlossen
55. Baron F, Storb R. Current roles for allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative or reduced-intensity conditioning. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005; 3(10): 799-813.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
56. Barrett AJ, Mavroudis D, Tisdale J, Molldrem J, Clave E, Dunbar C et al. T cell-depleted bone marrow transplantation and delayed T cell add-back to control acute GVHD and conserve a graft-versus-leukemia effect. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(6): 543-551.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
57. Basara N, Yaman A, Kolbe K, Kraut L, Baurmann H, Huber C et al. The role of anti-thymocyte globulin in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: multicenter German Cooperative Study Group. *Blood* 2003; 102: 246a  
Ausschlussgrund: Abstract-Publikation ohne relevante Zusatzinformation
58. Bassan R, Lerede T, Barbui T. Strategies for the treatment of recurrent acute lymphoblastic leukemia in adults. *Haematologica* 1996; 81(1): 20-36.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
59. Bassan R, Lerede T, Buelli M, Borleri G, Bellavita P, Rambaldi A et al. A new combination of carboplatin, high-dose cytarabine and cross-over mitoxantrone or idarubicin for refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Haematologica* 1998; 83(5): 422-427.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; Studie mit refraktären Patienten, in der der Endpunkt Gesamtüberleben für weniger als 2 AML- bzw. ALL-Patienten ausgewertet wurde
60. Bassan R, Lerede T, Di BE, Rambaldi A, Rossi G, Pogliani E et al. Induction-consolidation with an idarubicin-containing regimen, unpurged marrow autograft, and post-graft chemotherapy in adult acute

lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1999; 104(4): 755-762.

Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert

61. Bassan R, Pogliani E, Casula P, Rossi G, Fabris P, Morandi S et al. Risk-oriented postremission strategies in adult acute lymphoblastic leukemia: Prospective confirmation of anthracycline activity in standard-risk class and role of hematopoietic stem cell transplants in high-risk groups. *Hematol J* 2001; 2(2): 117-126.  
Ausschlussgrund: ausgeschlossen für die Fragestellung "Autologe Stammzelltransplantation", da Studien höherer Evidenz in ausreichender Qualität und Anzahl vorlagen
62. Bassan R, Di BE, Pogliani E, Rossi G, Porcellini A, Fabris P et al. Brief intensive consolidation followed by unpurged autologous blood stem cell transplantation (ABST) and randomization attempt to post-graft maintenance in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). 8th Congress of the European Hematology Association, Lyon, France 13-15 June 2003.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
63. Batlle M, Oriol A, Ribera J-M, Lozano M, Ferra C, Sancho JM et al. Complicaciones neurologicas despues de un trasplante de progenitores hemopoyeticos. Estudio de 14 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2005; 125(18): 697-699.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
64. Bär BM, Schattenberg A, De-Man AJ, Hoogenhout J, Boezeman J, de Witte T. Influence of the conditioning regimen on erythrocyte chimerism, graft-versus-host disease and relapse after allogeneic transplantation with lymphocyte depleted marrow. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 45-52.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
65. Beanlands HJ, Lipton JH, McCay EA, Schimmer AD, Elliott ME, Messner HA et al. Self-concept as a 'BMT patient', illness intrusiveness, and engulfment in allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Psychosom Res* 2003; 55(5): 419-425.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
66. Beelen DW, Quabeck K, Graeven U, Sayer HG, Mahmoud HK, Schaefer UW. Acute toxicity and first clinical results of intensive postinduction therapy using a modified busulfan and cyclophosphamide regimen with autologous bone marrow rescue in first remission of acute myeloid leukemia. *Blood* 1989; 74(5): 1507-1516.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
67. Behringer B, Pitako JA, Kunzmann R, Schmoor C, Behringer D, Mertelsmann R et al. Prognosis of older patients with acute myeloid leukemia receiving either induction or noncurative treatment: A single-center retrospective study. *Ann Hematol* 2003; 82(7): 381-389.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
68. Behringer D, Bertz H, Schmoor C, Berger C, Dwenger A, Finke J. Quantitative lymphocyte subset reconstitution after allogeneic hematopoietic transplantation from matched related donors with CD34+ selected PBPC grafts, unselected PBPC grafts or BM grafts. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(3): 295-302.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
69. Beinert T, Dull T, Wolf K, Holler E, Vogelmeier C, Behr J et al. Late pulmonary impairment following allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Med Res* 1996; 1(7): 343-348.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
70. Beksac M, Arslan Ö, Koc H, Akan H, Ilhan O, Arat M et al. Randomised unicenter trial for comparison of three regimens in de novo adult acute nonlymphoblastic leukaemia. *Med Oncol* 1998; 15(3): 183-190.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

71. Belkacemi Y, Pene F, Touboul E, Rio B, Leblond V, Gorin NC et al. Total-body irradiation before bone marrow transplantation for acute leukemia in first or second complete remission. Results and prognostic factors in 326 consecutive patients. *Strahlenther Onkol* 1998; 174(2): 92-104.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
72. Bellido M, Tobias A, Brunet S, Sierra J. Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adult patients in first remission (protocol). *The Cochrane Database of Syst Rev* 2003; Issue 1. Art. No.: CD004268.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
73. Bennett JM, Andersen JW, Cassileth PA. Long term survival in acute myeloid leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience. *Leuk Res* 1991; 15(4): 223-227.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
74. Bennett JM, Young ML, Andersen JW, Cassileth PA, Tallman MS, Paietta E et al. Long-term survival in acute myeloid leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Cancer* 1997; 80(11 Suppl): 2205-2209.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
75. Berger C, Bertz H, Schmoor C, Behringer D, Potthoff K, Mertelsmann R et al. Influence of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) on hematopoietic recovery and outcome following allogeneic bone marrow transplantation (BMT) from volunteer unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(10): 983-990.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
76. Bernasconi C, Lazzarino M, Canevari A, Morra E, Castelli G, Brusamolino E et al. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation versus intensive post-remission chemotherapy in acute leukaemias. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4(Suppl 4): 65-68.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
77. Bertz H, Potthoff K, Finke J. Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1480-1484.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
78. Bhatia S, Robison LL, Francisco L, Carter A, Liu Y, Grant M et al. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2005; 105(11): 4215-4222.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
79. Biggs J, Atkinson K, Concannon A, Dodds A. Treatment of Ph' chromosome-positive leukemia in acute or accelerated phase by marrow transplantation. *Transplant Proc* 1985; 17(2): 1707-1708.  
Ausschlussgrund: keine ALL- bzw. AML-Patienten eingeschlossen
80. Blaise D, Gaspard MH, Stoppa AM, Michel G, Gastaut JA, Lepeu G et al. Allogeneic or autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5(1): 7-12.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
81. Blaise D, Attal M, Pico JL, Reiffers J, Stoppa AM, Bellanger C et al. The use of a sequential high dose recombinant interleukin 2 regimen after autologous bone marrow transplantation does not improve the disease free survival of patients with acute leukemia transplanted in first complete remission. *Leuk Lymphoma* 1997; 25(5-6): 469-478.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
82. Blaise D, Attal M, Reiffers J, Michallet M, Bellanger C, Pico JL et al. Randomized study of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in first complete remission. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11(1): 91-98.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert

83. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L et al. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol* 2000; 18(3): 537-546.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
84. Blaise DP, Boiron JM, Faucher C, Mohty M, Bay JO, Bardoux VJ et al. Reduced intensity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloblastic leukemia as a first-line treatment. *Cancer* 2005; 104(9): 1931-1938.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
85. Blau IW, Basara N, Bischoff M, Gunzelmann S, Romer E, Kirsten D et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as treatment for leukemia relapsing following a first transplant. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(1): 41-45.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
86. Blazar BR, Kersey JH, McGlave PB, Vallera DA, Lasky LC, Haake RJ et al. In vivo administration of recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in acute lymphoblastic leukemia patients receiving purged autografts. *Blood* 1989; 73(3): 849-857.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
87. Blume KG, Forman SJ, Krance RA, Henke M, Findley DO, Hill LR. Bone marrow transplantation for acute leukemia. *Haematol Blood Transfus* 1985; 29: 39-41.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
88. Boiron JM, Lerner D, Pigneux A, Faberes C, Bordessoule D, Turlure P et al. Allogeneic transplantation for patients with advanced acute leukemia: a single center retrospective study of 92 patients. *Leuk Lymphoma* 2001; 41(3-4): 285-296.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- oder AML-Patienten
89. Bolanos-Meade J, Hartley E, Jones RJ. Long-term follow-up of allogeneic marrow transplantation for acute myelogenous leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2006; 12(3): 366-367.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
90. Bornhäuser M, Platzbecker U, Theuser C, Holig K, Ehninger G. CD34+-enriched peripheral blood progenitor cells from unrelated donors for allografting of adult patients: High risk of graft failure, infection and relapse despite donor lymphocyte add-back. *Br J Haematol* 2002; 118(4): 1095-1103.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
91. Bortin MM, Gale RP, Kay HE, Rimm AA. Bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. Factors associated with early mortality. *JAMA* 1983; 249(9): 1166-1175.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
92. Bortin MM, Gale RP. Current status of allogeneic bone marrow transplantation: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Clin Transpl* 1986; 17-28.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
93. Bortin MM, Gale RP. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in leukemia: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Clin Transpl* 1987; 127-140.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
94. Bortin MM, Horowitz MM, Gale RP. Current status of bone marrow transplantation in humans: report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Nat Immun Cell Growth Regul* 1988; 7(5-6): 334-350.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert

95. Bortin MM, Horowitz MM. Current status of bone marrow transplantation. *Clin Transpl* 1989; 93-104.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
96. Bortin MM, Horowitz MM, Gale RP, Barrett AJ, Champlin RE, Dicke KA et al. Changing trends in allogeneic bone marrow transplantation for leukemia in the 1980s. *JAMA* 1992; 268(5): 607-612.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
97. Bortin MM, Barrett AJ, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski KA, Rimm AA. Progress in allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in the 1980's: a report from the IBMTR. *Leukemia* 1992; 6 (Suppl 2): 196-197  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
98. Bortin MM, Horowitz MM, Rowlings PA, Rimm AA, Sobocinski KA, Zhang MJ et al. 1993 progress report from the international bone marrow transplant registry. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12(2): 97-104.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
99. Bosi A, Bacci S, Miniero R, Locatelli F, Laszlo D, Longo G et al. Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: a multicenter study from the Gruppo Italiano Trapianto Di Midollo Osseo (GITMO). *Leukemia* 1997; 11(3): 420-424.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
100. Bouabdallah R, Xerri L, Bardou V-J, Stoppa A-M, Blaise D, Sainty D et al. Role of induction chemotherapy and bone marrow transplantation in adult lymphoblastic lymphoma: A report on 62 patients from a single center. *Ann Oncol* 1998; 9(6): 619-625.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
101. Bradley BA, Hows JM, Gore SM, Bidwell JL, Clay T, Downie TR et al. Current status of unrelated-donor bone marrow transplantation. *Clin Transpl* 1992; 91-107-107.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
102. Branson K, Chopra R, Kottaridis PD, McQuaker G, Parker A, Schey S et al. Role of nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation after failure of autologous transplantation in patients with lymphoproliferative malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20(19): 4022-4031.  
Ausschlussgrund: keine ALL- bzw. AML-Patienten eingeschlossen
103. Breems DA, Boogaerts MA, Dekker AW, Van Putten WL, Sonneveld P, Huijgens PC et al. Autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in the treatment of adult patients under 60 years with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective randomized Dutch-Belgian Haemato-Oncology Co-operative Group (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) trial. *Br J Haematol* 2004; 128(1): 59-65.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
104. Broers S, Kaptein AA, Le Cessie S., Fibbe W, Hengeveld MW. Psychological functioning and quality of life following bone marrow transplantation: a 3-year follow-up study. *J Psychosom Res* 2000; 48(1): 11-21.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
105. Brown RA, Wolff SN, Fay JW, Pineiro L, Collins RH, Jr., Lynch JP et al. High-dose etoposide, cyclophosphamide and total body irradiation with allogeneic bone marrow transplantation for resistant acute myeloid leukemia: a study by the North American Marrow Transplant Group. *Leuk Lymphoma* 1996; 22(3-4): 271-277.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
106. Brunet S, Esteve J, Berlanga J, Ribera JM, Bueno J, Marti JM et al. Treatment of primary acute myeloid leukemia: Results of a prospective multicenter trial including high-dose cytarabine or stem cell transplantation as post-remission strategy. *Haematologica* 2004; 89(8): 940-949.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

107. Bruserud O, Tjonnfjord G, Gjertsen BT, Foss B, Ernst P. New strategies in the treatment of acute myelogenous leukemia: mobilization and transplantation of autologous peripheral blood stem cells in adult patients. *Stem Cells* 2000; 18(5): 343-351.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
108. Buchali A, Feyer P, Groll J, Massenkeil G, Arnold R, Budach V. Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation. *Radiother Oncol* 2000; 54(2): 157-162.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
109. Buckner CD. Bone marrow transplantation for acute leukemia. *Bull Cancer* 1981; 68(1): 71-73.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
110. Buckner CD, Clift RA, Thomas ED, Sanders JE, Stewart PS, Storb R et al. Allogeneic marrow transplantation for acute non-lymphoblastic leukemia in relapse using fractionated total body irradiation. *Leuk Res* 1982; 6(3): 389-394.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
111. Buckner CD, Sanders J, Appelbaum FR. Allogeneic marrow transplantation for acute non-lymphoblastic leukemia: first remission versus after first relapse. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4 (Suppl 1):244-246-6.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
112. Buckner CD, Clift RA. Clinical studies of allogeneic marrow transplantation in patients with acute non-lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4 (Suppl 3):82  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
113. Budak-Alpdogan T, Tangun Y, Kalayoglu-Besik S, Ratip S, Akan H, Baslar Z et al. The frequency of tuberculosis in adult allogeneic stem cell transplant recipients in Turkey. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6(4): 370-374.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
114. Buechner T, Berdel WE, Schoch C, Haferlach T, Serve HL, Schnittger S et al. Treatment of AML in biological subgroups. *Hematology* 2005; 10(Suppl 1): 281-285.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
115. Buffart TE, Janssen JJ, Huijgens PC. Reduced-intensity conditioning regimens in malignant haematological diseases. *Neth J Med* 2005; 63(2): 43-51.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
116. Bug G, Atta J, Klein SA, Hertenstein B, Bergmann L, Boehrer S et al. High-dose melphalan is an effective salvage therapy in acute myeloid leukaemia patients with refractory relapse and relapse after autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2005; 84(11): 748-754.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; Studie mit weniger als 2 refraktären ALL- bzw. AML-Patienten
117. Bunin N, Aplenc R, Leahey A, Magira E, Grupp S, Pierson G et al. Outcomes of transplantation with partial T-cell depletion of matched or mismatched unrelated or partially matched related donor bone marrow in children and adolescents with leukemias. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(2): 151-158.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
118. Bunjes D, Buchmann I, Duncker C, Seitz U, Kotzerke J, Wiesneth M et al. Rhenium 188-labeled anti-CD66 (a, b, c, e) monoclonal antibody to intensify the conditioning regimen prior to stem cell transplantation for patients with high-risk acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: results of a phase I-II study. *Blood* 2001; 98(3): 565-572.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert

119. Bunjes D. The current status of T-cell depleted allogeneic stem-cell transplant in adult patients with AML. *Cytotherapy* 2001; 3(3): 175-188.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
120. Bunjes D. 188Re-labeled anti-CD66 monoclonal antibody in stem cell transplantation for patients with high-risk acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(11): 2125-2131.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
121. Burke JM, Caron PC, Papadopoulos EB, Divgi CR, Sgouros G, Panageas KS et al. Cyto-reduction with iodine-131-anti-CD33 antibodies before bone marrow transplantation for advanced myeloid leukemias. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(6): 549-556.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
122. Burnett AK. Transplantation in first remission of acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339(23): 1698-1700.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
123. Burnett AK, Kell J, Rowntree C. Role of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2000; 72(3): 280-284.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
124. Burnett AK. Treatment of acute myeloid leukaemia in younger patients. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14(1): 95-118.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
125. Burnett AK. Evaluating the contribution of allogeneic and autologous transplantation to the management of acute myeloid leukemia in adults. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 48 Suppl 1:S53-8, 2001 Aug.-8.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
126. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JH et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002; 118(2): 385-400.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
127. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Gibson B, Webb D, Prentice AG et al. MRC AML 12: A comparison of ADE vs MAE and S-DAT vs H-DAT +/- retinoic acid for induction and four vs five total courses using chemotherapy or stem cell transplant in consolidation, in 3459 patients under 60 years with AML. *Blood* 2002; 100(11): 155a  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
128. Burnett AK. Acute myeloid leukemia: treatment of adults under 60 years. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6(1): 26-45.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
129. Burnett AK. Current controversies: which patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation?--an adult treater's view. *Br J Haematol* 2002; 118(2): 357-364.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
130. Burroughs L, Storb R. Low-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancies: separating graft-versus-leukemia effects from graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol* 2005; 12(1): 45-54.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
131. Busca A, Anasetti C, Anderson G, Appelbaum FR, Buckner CD, Doney K et al. Unrelated donor or autologous marrow transplantation for treatment of acute leukemia. *Blood* 1994; 83(10): 3077-3084.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert

132. Byar KL, Eilers JE, Nuss SL. Quality of life 5 or more years post-autologous hematopoietic stem cell transplant. *Cancer Nurs* 2005; 28(2): 148-157.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
133. Byrd JC, Ruppert AS, Mrozek K, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol* 2004; 22(6): 1087-1094.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
134. Cahn JY, Bordigoni P, Souillet G, Pico JL, Plouvier E, Reiffers J et al. The TAM regimen prior to allogeneic and autologous bone marrow transplantation for high-risk acute lymphoblastic leukemias: a cooperative study of 62 patients. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(1): 1-4.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
135. Cahn JY, Labopin M, Schattenberg A, Reiffers J, Willemze R, Zittoun R et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in patients over the age of 40 years. *Leukemia* 1997; 11(3): 416-419.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
136. Cahn JY, Labopin M, Sierra J, Blaise D, Reiffers J, Ferrant A et al. No impact of high-dose cytarabine on the outcome of patients transplanted for acute myeloblastic leukaemia in first remission. *Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Br J Haematol* 2000; 110(2): 308-314.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
137. Camera A, Annino L, Chiurazzi F, Fazi P, Cascavilla N, Fabbiano F et al. GIMEMA ALL - Rescue 97: a salvage strategy for primary refractory or relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2004; 89(2): 145-153.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- oder AML-Patienten
138. Carella AM, Piatti G, Frassoni F, Maraone MP, Van Lint MT, Bacigalupo A. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation for patients with acute non-lymphoblastic leukemia in first complete remission. The Genoa experience on 119 patients. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6(Suppl 1): 55.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
139. Carella AM, Frassoni F, Van Lint MT, Gualandi F, Occhini D, Carlier P et al. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia in first complete remission: an update of the Genoa experience with 159 patients. *Ann Hematol* 1992; 64(3): 128-131.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
140. Carella AM, Frassoni F, Damasio E, Santini G, Bacigalupo A, Marmont AM et al. Allogeneic versus autologous marrow transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first marrow remission. An update of the Genoa experience with 159 patients. *Leukemia* 1992; 6(Suppl 4): 78-81.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
141. Carella AM, Marmont AM. Autologous bone marrow transplantation in acute lymphoblastic leukaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1994; 7(2): 403-419.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
142. Carella AM, Champlin R, Slavin S, McSweeney P, Storb R. Mini-allografts: ongoing trials in humans. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(4): 345-350.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
143. Carella AM, Cascavilla N, Greco MM, Melillo L, Sajeva MR, Ladogana S et al. Treatment of "poor risk" acute myeloid leukemia with fludarabine, cytarabine and G-CSF (flag regimen): a single center study. *Leuk Lymphoma* 2001; 40(3-4): 295-303.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

144. Cassileth PA, Andersen JW, Bennett JM, Harrington DP, Hines JD, Lazarus HM et al. Escalating the intensity of post-remission therapy improves the outcome in acute myeloid leukemia: the ECOG experience. *Leukemia* 1992; 6(Suppl 2): 116-119.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
145. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339(23): 1649-1656.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
146. Cassileth PA, Lee SJ, Litzow MR, Miller KB, Stadtmauer EA, Tallman MS et al. Intensified induction chemotherapy in adult acute myeloid leukemia followed by high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (E4995). *Leuk Lymphoma* 2005; 46(1): 55-61.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
147. Catovsky D, Goldman JM, Galton DA. Survival after relapse in acute myeloid leukaemia. *Lancet* 1978; 1(8058): 266-267.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
148. Cetiner M, Ratip S, Ovali E, Karti S, Bayik M, Akoglu T. Bone marrow transplantation data for Marmara University School of Medicine: 1989-1998. *Marmara Med J* 1998; 11(4): 204-209.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
149. Chakrabarti S, Brown J, Guttridge M, Pamphilon DH, Lankester A, Marks DI. Early lymphocyte recovery is an important determinant of outcome following allogeneic transplantation with CD34+ selected graft and limited T-cell addback. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(1): 23-30.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
150. Chakrabarti S, MacDonald D, Hale G, Holder K, Turner V, Czarnecka H et al. T-cell depletion with Campath-1H "in the bag" for matched related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation is associated with reduced graft-versus-host disease, rapid immune constitution and improved survival. *Br J Haematol* 2003; 121(1): 109-118.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
151. Chakrabarti S, Marks DI. Should we T cell deplete sibling grafts for acute myeloid leukaemia in first remission? *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(11): 1039-1050.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
152. Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, Milligan DW, Kottaridis PD, Verfuert S et al. Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. *Blood* 2002; 99(3): 1071-1078.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
153. Chalandon Y, Roosnek E, Mermillod B, Waelchli L, Helg C, Chapuis B. Can only partial T-cell depletion of the graft before hematopoietic stem cell transplantation mitigate graft-versus-host disease while preserving a graft-versus-leukemia reaction? A prospective phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(1): 102-110.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
154. Champlin R. Bone marrow transplantation for acute leukemia: a preliminary report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Transplant Proc* 1987; 19(1 Pt 3): 2626-2628.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
155. Champlin RE, Ho WG, Mitsuyasu R, Burnison M, Greenberg P, Holly G et al. Graft failure and leukemia relapse following T lymphocyte-depleted bone marrow transplants: effect of intensification of immunosuppressive conditioning. *Transplant Proc* 1987; 19(1 Pt 3): 2616-2619.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

156. Chao NJ, Blume KG, Forman SJ, Snyder DS. Long-term follow-up of allogeneic bone marrow recipients for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995; 85(11): 3353-3354.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
157. Chauncey TR. Autologous bone marrow transplantation improves disease free survival but not overall survival in people with acute myeloid leukaemia. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(5): 483-487.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
158. Chen H-R, Ji S-Q, Wang H-X, Yan H-M, Zhu L, Liu J et al. Humanized anti-CD25 monoclonal antibody for prophylaxis of graft-vs-host disease (GVHD) in haploidentical bone marrow transplantation without ex vivo T-cell depletion. *Exp Hematol* 2003; 31(11): 1019-1025.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
159. Chiang KY, van Rhee F., Godder K, Bridges K, Adams S, Mehta J et al. Allogeneic bone marrow transplantation from partially mismatched related donors as therapy for primary induction failure acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(5): 507-510.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
160. Choi SJ, Lee JH, Lee JH, Kim S, Seol M, Lee YS et al. Treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: a high incidence of isolated extramedullary relapse. *Leukemia* 2004; 18(11): 1789-1797.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
161. Clavio M, Venturino C, Pierri I, Garrone A, Miglino M, Canepa L et al. Combination of liposomal daunorubicin (DaunoXome), fludarabine, and cytarabine (FLAD) in patients with poor-risk acute leukemia. *Ann Hematol* 2004; 83(11): 696-703.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
162. Claxton D, Kao SF. Autologous immunotherapy for human leukemias. *Blood Cells Mol Dis* 2003; 31(1): 121-124.  
Ausschlussgrund: keine ALL- bzw. AML-Patienten eingeschlossen
163. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Sullivan KM, Storb R, Thomas ED. Long-term follow-Up of a randomized trial of two irradiation regimens for patients receiving allogeneic marrow transplants during first remission of acute myeloid leukemia. *Blood* 1998; 92(4): 1455-1456.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
164. Clift RA, Thomas ED. Follow-up 26 years after treatment for acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351(23): 2456-2457.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
165. Cook G, Clark RE, Crawley C, Mackinnon S, Russell N, Thomson K et al. The outcome of sibling and unrelated donor allogeneic a tem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia in first remission who were initially refractory to first induction chemotherapy. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2006; 12(3): 293-300.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
166. Cooper BW, Veal GJ, Radivoyevitch T, Tilby MJ, Meyerson HJ, Lazarus HM et al. A phase I and pharmacodynamic study of fludarabine, carboplatin, and topotecan in patients with relapsed, refractory, or high-risk acute leukemia. *Clin Cancer Res* 2004; 10(20): 6830-6839.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
167. Cooper LJ, Topp MS, Serrano LM, Gonzalez S, Chang WC, Naranjo A et al. T-cell clones can be rendered specific for CD19: toward the selective augmentation of the graft-versus-B-lineage leukemia effect. *Blood* 2003; 101(4): 1637-1644.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

168. Cornillon J, Fawaz A, Depil S, Dufosse F, Duhamel A, Bauters F et al. Outcome of patients less than 55 years of age with high-risk acute leukemia who did not have an human leukocyte antigen-identical related donor: A long-term study of 97 consecutive patients. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(6): 841-849.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
169. Cortes JE, Kantarjian H, O'Brien S, Robertson LE, Koller C, Hirsh-Ginsberg C. et al. All-trans retinoic acid followed by chemotherapy for salvage of refractory or relapsed acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 1994; 73(12): 2946-2952.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
170. Cragg LH, Andreeff M, Feldman E, Roberts J, Murgo A, Winning M et al. Phase I trial and correlative laboratory studies of bryostatin 1 (NSC 339555) and high-dose 1-B-D-arabinofuranosylcytosine in patients with refractory acute leukemia. *Clin Cancer Res* 2002; 8(7): 2123-2133.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
171. Cripe LD. Adult acute leukemia. *Curr Probl Cancer* 1997; 21(1): 1-64.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
172. Curtis JE, Hao Y, Messner HA, Lipton JH, Lowsky R, Quirt IC et al. Acute myeloblastic leukemia: Management with high-dose cytosine arabinoside, daunorubicin and marrow transplantation. *Hematology* 2000; 5(3): 177-187.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
173. D'Sa S, Verfuether S, Vyas P, Langabeer S, Perry A, Peniket A et al. Early PCR-negativity after allogeneic BMT in adults with t(4;11) ALL in the absence of acute or chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(7): 695-696.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
174. Da WM, Liu Y, Zhong JT, Bai H, Ji MJ, Wang CB et al. Autologous bone marrow mixed with HLA-haploidentical allogeneic marrow transplantation for treatment of patients with malignant blood diseases. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(2): 107-112.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
175. Daenen S, van der Holt B., Verhoef GEG, Löwenberg B, Wijermans PW, Huijgens PC et al. Addition of cyclosporin A to the combination of mitoxantrone and etoposide to overcome resistance to chemotherapy in refractory or relapsing acute myeloid leukaemia: A randomised phase II trial from HOVON, the Dutch-Belgian Haemato-Oncology Working Group for adults. *Leuk Res* 2004; 28(10): 1057-1067.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
176. Dahlke J, Kroger N, Zabelina T, Ayuk F, Fehse N, Wolschke C et al. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37(2): 155-163.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- bzw. AML-Patienten
177. De la Cámara R, Figuera A, Steegmann JL, Tomás JF, López J, Somolinos N et al. Allogeneic bone marrow transplantation for high risk acute lymphoblastic leukemia. Results from a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9(6): 433-438.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
178. De la Rubia J, Martín G, Martínez J, Lorenzo I, Sanz G, Jarque I et al. Peripheral blood stem cell collection after intermediate-dose cytarabine in adult patients with acute myeloblastic leukemia undergoing autologous blood stem cell transplantation in first complete remission. *Int J Hematol* 2004; 80(2): 168-173.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

179. De la Serna J, Tomás JF, Solano C, Garcia de Paredes ML, Campbell J, Grande C et al. Idarubicin and intermediate dose ARA-C followed by consolidation chemotherapy or bone marrow transplantation in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 1997; 25(3-4): 365-372.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
180. de Labarthe A, Pautas C, Thomas X, de Botton S., Bordessoule D, Tilly H et al. Allogeneic stem cell transplantation in second rather than first complete remission in selected patients with good-risk acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(8): 767-773.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
181. de Lima M, Van Besien K., Gajewski J, Khouri I, Andersson B, Korbling M et al. High-dose melphalan and allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for treatment of early relapse after allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(3): 333-338.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
182. de Witte T, Zwaan F, Hermans J, Vernant J, Kolb H, Vossen J et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndromes. A Su Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). *Bone Marrow Transplant* 1989; 4 (Suppl 3): 38-39-9.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
183. de Witte T, Zwaan F, Hermans J, Vernant J, Kolb H, Vossen J et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndrome: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). *Br J Haematol* 1990; 74(2): 151-155.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
184. de Witte T, Suci S, Selleslag D, Labar B, Roozendaal K, Zittoun R et al. Salvage treatment for primary resistant acute myelogenous leukemia consisting of intermediate-dose cytosine arabinoside and interspaced continuous infusions of idarubicin: a phase-II study (no. 06901) of the EORTC Leukemia Cooperative Group. *Ann Hematol* 1996; 72(3): 119-124.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
185. de Witte T, Hermans J, Vossen J, Bacigalupo A, Meloni G, Jacobsen N et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo-dysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2000; 110(3): 620-630.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
186. de Witte T, Suci S, Zittoun R, Resegotti L, Liso V, Willemze R et al. The type of anthracycline administered during remission induction and consolidation therapy of AML has an impact on feasibility of subsequent autologous or allogeneic transplantation and induced marrow toxicity: preliminary results of the EORTC-GIMEMA AML-10 randomized trial. *Blood* 2000; 96: 503a  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
187. De Witte TM, Hagemeijer A, Suci S, Belhabri A, Delforge M, Aul C et al. The impact of post-remission therapy on outcome of patients with poor-risk MDS and secondary AML treated with intensive chemotherapy with and without stem cell transplantation in a joint study (CRIANT) of the EORTC, EBMT, SAK, HOVON, Scandanavian and the Gimema Leukemia Groups. *Blood* 2003; 102: 185a  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
188. Deane M, Koh M, Feroni L, Galactowicz G, Hoffbrand AV, Lawler M et al. FLAG-idarubicin and allogeneic stem cell transplantation for Ph-positive ALL beyond first remission. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(12): 1137-1143.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
189. Deconinck E, Cahn JY, Milpied N, Jouet JP, Vernant JP, Esperou H et al. Allogeneic bone marrow transplantation for high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: long-term results for 42

patients conditioned with an intensified regimen (TBI, high-dose Ara-C and melphalan). Bone Marrow Transplant 1997; 20(9): 731-735.

Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

190. Deconinck E, Hunault M, Milpied N, Bernard M, Renaud M, Desablens B et al. Intensive therapy before or during the conditioning regimen of allogeneic marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia patients: We must choose to reduce toxicity-A Groupe Ouest-Est d'Etude des Leucemies et Autres Maladies du Sang Study. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11(6): 448-454.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
191. Denning DW, Marinus A, Cohen J, Spence D, Herbrecht R, Pagano L et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. J Infect 1998; 37(2): 173-180.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
192. Devine H, DeMeyer E. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of leukemia. Semin Oncol Nurs 2003; 19(2): 118-132.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
193. Devine SM, Sanborn R, Jessop E, Stock W, Huml M, Peace D et al. Fludarabine and melphalan-based conditioning for patients with advanced hematological malignancies relapsing after a previous hematopoietic stem cell transplant. Bone Marrow Transplant 2001; 28(6): 557-562.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
194. Dhedin N, Dombret H, Thomas X, Lheritier V, Boiron JM, Rigal-Huguet F et al. Autologous stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: analysis of the LALA-85, -87 and -94 trials. Leukemia 2006; 20(2): 336-344.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
195. Di Bona E, Pogliani E, Rossi G, Lerede T, D'Emilio A, Vespignani M et al. Transplant-finalized salvage of adult acute lymphoblastic leukemia: Results of a mitoxantrone- and methotrexate-based regimen in 36 patients. Leuk Lymphoma 2005; 46(6): 879-884.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; refraktäre Patienten sind nicht dem Transplantationstyp zuzuordnen
196. Dicke KA, Zander A, Spitzer G, Verma DS, Peters L, Vellekoop L et al. Autologous bone-marrow transplantation in relapsed adult acute leukaemia. Lancet 1979; 1(8115): 514-517.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
197. Dicke KA, Jagannath S, Walters RS, Horwitz LJ, Spitzer G. The role of autologous bone marrow transplantation in acute leukemia. Ann N Y Acad Sci 1987; 511: 468-472.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
198. Diez-Campelo M, Perez-Simon JA, Gonzalez-Porras JR, Garcia-Cecilia JM, Salinero M, Caballero MD et al. Quality of life assessment in patients undergoing reduced intensity conditioning allogeneic as compared to autologous transplantation: Results of a prospective study. Bone Marrow Transplant 2004; 34(8): 729-738.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
199. Dini G, Cancedda R, Locatelli F, Bosi A, Bandini G, Alessandrino EP et al. Unrelated donor marrow transplantation: an update of the experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group (GITMO). Haematologica 2000; 85(11 Suppl): 30-36.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
200. Dini G, Cancedda R, Locatelli F, Bosi A, Bandini G, Alessandrino EP et al. Unrelated donor marrow transplantation: an update of the experience of the Italian Bone Marrow Group (GITMO). Haematologica 2001; 86(5): 451-456.  
Ausschlussgrund: Doppelpublikation ohne relevante Zusatzinformation

201. Dinsmore R, Shank B, Kapoor N, et al. A randomized trial of marrow transplantation (BMT) vs. chemotherapy (CT) maintenance for acute myelogenous leukemia in first remission: Preliminary results. *Exp Hematol* 1981; 9: 125  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
202. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, Rigal-Huguet F, Blaise D, Thomas X et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood* 2002; 100(7): 2357-2366.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
203. Doubek M, Palasek I, Brychtova Y, Buchtova I, Mayer J. Acute myeloid leukemia treatment in patients over 60 years of age. Comparison of symptomatic, palliative, and aggressive therapy. *Neoplasma* 2005; 52(5): 411-414.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
204. Downie TR, Hows JM, Gore SM, Bradley BA, Howard MR. A survey of use of unrelated volunteer donor bone marrow transplantation at 46 centres worldwide, 1989-93. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(4): 499-503.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
205. Drobyski WR. The role of allogeneic transplantation in high-risk acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 2004; 18(10): 1565-1568.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
206. Duell T, Van Lint MT, Ljungman P, Tichelli A, Socie G, Apperley JF et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1997; 126(3): 184-192.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
207. Dunlop LC, Powles R, Singhal S, Treleaven JG, Swansbury GJ, Meller S et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(3): 365-369.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
208. Durrant IJ, Richards SM, Prentice HG, Goldstone AH. The Medical Research Council trials in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14(6): 1327-1352.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
209. Dutcher JP, Leong T, Makary AZ, Bennett J, Frontiera M, Miller H et al. A phase II study of menogaryl (7R-O-methylnogarol) in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Leukemia* 1995; 9(10): 1638-1642.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
210. Duzkale H, Pagliaro LC, Rosenblum MG, Varan A, Liu B, Reuben J et al. Bone marrow purging studies in acute myelogenous leukemia using the recombinant anti-CD33 immunotoxin HuM195/rGel. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(6): 364-372.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
211. Edenfield WJ, Gore SD. Stage-specific application of allogeneic and autologous marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1999; 26(1): 21-34.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
212. Egerer G, Goldschmidt H, Zoz M, Ho AD. Autologous bone marrow transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(1): 9-14.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
213. Esperou-Bourdeau H, Belanger C, Raffoux C, Gluckman E. Matched unrelated bone marrow transplants. Results from the French group (GEGMO). *Nouv Rev Fr Hematol* 1990; 32(5): 293-296.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; Studie mit einem Anteil

- von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
214. Esperou H, Boiron JM, Cayuela JM, Blanchet O, Kuentz M, Jouet JP et al. A potential graft-versus-leukemia effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results from the French Bone Marrow Transplantation Society. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(10): 909-918.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- oder AML-Patienten
  215. Estey E. Treatment of refractory AML. *Leukemia* 1996; 10(6): 932-936.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
  216. Estey EH. Therapeutic options for acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2001; 92(5): 1059-1073.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
  217. Estey EH, Thall PF, Giles FJ, Wang XM, Cortes JE, Beran M et al. Gemtuzumab ozogamicin with or without interleukin 11 in patients 65 years of age or older with untreated acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: comparison with idarubicin plus continuous-infusion, high-dose cytosine arabinoside. *Blood* 2002; 99(12): 4343-4349.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
  218. Evensen SA, Brinch L, Stavem P, Tjonnfjord G. Survival in 91 adults with acute myelogenous leukaemia treated with 1-6 intensive courses of chemotherapy. *J Intern Med* 1992; 232(5): 433-437.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
  219. Evensen SA, Brinch L, Tjonnfjord G, Stavem P, Wisloff F. Estimated 8-year survival of more than 40% in a population-based study of 79 adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1994; 88(1): 88-93.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
  220. Ewing JC, Robertson JD, Kell WJ, Burnett AK, Ryder D, Chang J et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in first remission adult acute myeloid leukaemia--an intention to treat analysis and comparison of outcome using a predictive model based on the MRC AML10 cohort. *Hematology* 2003; 8(2): 83-90.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
  221. Eyrich M, Leiler C, Lang P, Schilbach K, Schumm M, Bader P et al. A prospective comparison of immune reconstitution in pediatric recipients of positively selected CD34+ peripheral blood stem cells from unrelated donors vs recipients of unmanipulated bone marrow from related donors. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(4): 379-390.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
  222. Faber E, Hlusi A, Indrak K, Jarosova M, Holzerova M, Zapletalova J et al. [Imatinib (Glivec) in the treatment of patients with accelerated phase of chronic myelogenous leukaemia and Ph-positive acute lympho-blastic leukaemia]. *Transfuzie a Hematologie Dnes* 2003; 9(4): 159-165.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert (Beurteilung nach Durchsicht des Abstract, da Volltext nicht beschaffbar)
  223. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2003; 98(7): 1337-1354.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
  224. Farag SS, Elder PJ, Marcucci G, Penza S, Mrozek E, Molina A et al. Radiation-free regimens result in similar outcomes of allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation in patients aged  $\geq 50$  years compared to younger adults with low-risk disease. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(2): 87-93.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

225. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, Mayer RJ, Stone RM, Carroll AJ et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 2005; 23(3): 482-493.  
Ausschlussgrund: keine Prüfmessung wie im Berichtsplan definiert
226. Fauser AA, Basara N, Blau IW, Kiehl MG. A comparative study of peripheral blood stem cell vs bone marrow transplantation from unrelated donors (MUD): a single center study. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(Suppl 2): S27-S31.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- oder AML-Patienten
227. Fauth F, Martin H, Sonnhoff S, Bialleck H, Wiesneth M, Mihanovic B et al. Purging of G-CSF-mobilized peripheral autografts in acute leukemia with mafosfamide and amifostine to protect normal progenitor cells. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(8): 831-836.  
Ausschlussgrund: keine Prüfmessung wie im Berichtsplan definiert
228. Feinstein LC, Sandmaier BM, Hegenbart U, McSweeney PA, Maloney DG, Gooley TA et al. Non-myeloablative allografting from human leucocyte antigen-identical sibling donors for treatment of acute myeloid leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol* 2003; 120(2): 281-288.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
229. Ferra C, Berlanga JJ, Gallardo D, Ancin I, Marin D, Gonzalez JR et al. Mitoxantrone, etoposide, carboplatinum and ara-C combination therapy (MECA) in refractory and relapsed acute leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000; 39(5-6): 583-590.  
Ausschlussgrund: keine Prüfmessung wie im Berichtsplan definiert
230. Ferrara F, D'Arco AM, De Simone M., Mele G, Califano C, Pocali B et al. Fludarabine and cytarabine as continuous sequential infusion for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; 90(6): 776-784.  
Ausschlussgrund: keine Prüfmessung wie im Berichtsplan definiert
231. Fey MF. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of acute myeloblastic leukaemia (AML) in adult patients. *Ann Oncol* 2003; 14(8): 1161-1162.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
232. Fièrè D, Archimbaud E, Extra JM, Marty M, David B, Witz F et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Preliminary results of a trial from the French Group. *Haematol Blood Transfus* 1987; 30: 125-129-9.  
Ausschlussgrund: keine Prüfmessung wie im Berichtsplan definiert
233. Fièrè D, Sebban C, Vernant JP, Witz F, Rigal HF, Boucheix C et al. Long term results of chemotherapy, allogeneic or autologous bone marrow transplantation (BMT) as post remission therapy in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) for patients included in a prospective multicentre trial (LALA 87). *Blood* 1994; 84: 251a  
Ausschlussgrund: Abstract-Publikation ohne relevante Zusatzinformation
234. Fièrè D, Degos L, Reiffers J, Harousseau JL, Vernant JP, Michallet M et al. Allogeneic, autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in first remission of adult acute lymphoblastic leukemia. Prospective study LALA87. Long term results. *Eur J Cancer* 1999; 35(Suppl 4): S331.  
Ausschlussgrund: Doppelpublikation ohne relevante Zusatzinformation
235. Filipovich AH, Vallera DA, Youle RJ, Haake R, Blazar BR, Arthur D et al. Graft-versus-host disease prevention in allogeneic bone marrow transplantation from histocompatible siblings. A pilot study using immunotoxins for T cell depletion of donor bone marrow. *Transplantation* 1987; 44(1): 62-69.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
236. Finke J, Bertz H, Schmoor C, Veelken H, Behringer D, Wasch R et al. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors using in vivo anti-T-cell globulin. *Br J Haematol* 2000; 111(1):

- 303-313.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
237. Fishman MN, Sullivan DM. Application of resistance reversal agents in hematologic malignancies. *Hematology* 2001; 5(5): 343-358.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
238. Fleming DR, Henslee-Downey PJ, Romond EH, Harder EJ, Marciniak E, Munn RK et al. Allogeneic bone marrow transplantation with T cell-depleted partially matched related donors for advanced acute lymphoblastic leukemia in children and adults: a comparative matched cohort study. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(6): 917-922.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
239. Flowers ME, Traina F, Storer B, Maris M, Bethge WA, Carpenter P et al. Serious graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(3): 277-282.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
240. Forman SJ, Schmidt GM, Nademanee AP, Amylon MD, Chao NJ, Fahey JL et al. Allogeneic bone marrow transplantation as therapy for primary induction failure for patients with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1991; 9(9): 1570-1574.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
241. Forman SJ, Blume KG. Marrow transplantation versus chemotherapy for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: results of a clinical study. *Transplant Proc* 1991; 23(1): 1713-1714.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
242. Forrest DL, Nevill TJ, Naiman SC, Le A, Brockington DA, Barnett MJ et al. Second malignancy following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: Incidence and risk factor analysis. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(9): 915-923.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
243. Fouillard L, Labopin M, Gratwohl A, Powles R, Bacigalupo A, Bego G et al. Outcome of 5651 hematopoietic stem cell transplants for hematological malignancies carried out in Europe in 1993: A reliability study of the registry. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(10): 637-643.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
244. Frassoni F, Labopin M, Gluckman E, Prentice HG, Gahrton G, Mandelli F et al. Are patients with acute leukaemia, alive and well 2 years post bone marrow transplantation cured? A European survey. *Leukemia* 1994; 8(6): 924-928.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
245. Frassoni F, Labopin M, Powles R, Mary JY, Arcese W, Bacigalupo A et al. Effect of centre on outcome of bone-marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 2000; 355(9213): 1393-1398.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
246. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Boeckh M, Maris MB et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102(8): 2777-2785.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
247. Fukushima T, Urasaki Y, Ueda T, Tanimoto M. [Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults: a review of 10 year study of Japan Adult Leukemia Study Group]. *Rinsho Ketsueki* 1997; 38(5): 385-388.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

248. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Masuda M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2005; 19(5): 829-834.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
249. Fung HC, Cohen S, Rodriguez R, Smith D, Krishnan A, Somlo G et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients whose prior autologous stem cell transplantation for hematologic malignancy failed. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(10): 649-656.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; Studie mit refraktären Patienten, in der der Endpunkt Gesamtüberleben für weniger als 2 AML- bzw. ALL-Patienten ausgewertet wurde
250. Fung HC, Stein A, Slovak M, O'Donnell MR, Snyder DS, Cohen S et al. A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(12): 766-771.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; Studie mit refraktären Patienten, in der der Endpunkt Gesamtüberleben für weniger als 2 AML- bzw. ALL-Patienten ausgewertet wurde
251. Gaiger A, Schmid D, Heinze G, Linnerth B, Greinix H, Kalhs P et al. Detection of the WT1 transcript by RT-PCR in complete remission has no prognostic relevance in de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1998; 12(12): 1886-1894.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
252. Gale RP, Feig S, Ho WG, Falk P, Winston D, Young LS et al. Bone-marrow transplantation in acute leukaemia. *Lancet* 1977; 2(8050): 1197-1200.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
253. Gale RP, Horowitz MM, Bortin MM. IBMTR analysis of bone marrow transplants in acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4 Suppl 3: 83-84.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
254. Gale RP, Butturini A. Chemotherapy versus transplantation: I. Acute myelogenous leukemia. *Haematologica* 1989; 74(1): 1-4.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
255. Gale RP, Horowitz MM. Graft-versus-leukemia in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6 Suppl 1: 94-97.  
Ausschlussgrund: Doppelpublikation ohne relevante Zusatzinformation
256. Gale RP, Horowitz MM, Rees JK, Gray RG, Oken MM, Estey EH et al. Chemotherapy versus transplants for acute myelogenous leukemia in second remission. *Leukemia* 1996; 10(1): 13-19.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
257. Gale RP, Park RE, Dubois RW, Herzig GP, Hocking WG, Horowitz MM et al. Delphi-panel analysis of appropriateness of high-dose therapy and bone marrow transplants in adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Leuk Res* 1998; 22(11): 973-981.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
258. Gale RP, Park RE, Dubois RW, Herzig GP, Hocking WG, Horowitz MM et al. Delphi-panel analysis of appropriateness of high-dose therapy and bone marrow transplants in adults with acute myelogenous leukemia in 1st remission. *Leuk Res* 1999; 23(8): 709-718.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
259. Galimberti M, Polchi P, Delfini C, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C et al. Bone marrow transplantation in leukemia: experience of Pesaro. *Acta Haematol* 1987; 78(Suppl 1): 187-189.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

260. Ganem G, Kuentz M, Bernaudin F, Gharbi A, Cordonnier C, Lemerle S et al. Central nervous system relapses after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in remission. *Cancer* 1989; 64(9): 1796-1804.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
261. Garcia-Manero G, Thomas DA. Salvage therapy for refractory or relapsed acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15(1): 163-205.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
262. Garcia J, Punti C, Picon M, Tignes D, Amill B, Canals C et al. Bone marrow purging in acute lymphoblastic leukemia: biological and clinical features. *J Hematother* 1994; 3(3): 203-211.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
263. Garderet L, Labopin M, Gorin NC, Polge E, Fouillard L, Ehninger GE et al. Patients with acute lymphoblastic leukaemia allografted with a matched unrelated donor may have a lower survival with a peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(1): 23-29.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
264. Garrido SM, Bryant E, Appelbaum FR. Allogeneic stem cell transplantation for relapsed and refractory acute myeloid leukemia patients with 11q23 abnormalities. *Leuk Res* 2000; 24(6): 481-486.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- oder AML-Patienten
265. Geisler CH, Simonsen AC, Mortensen BT, Christensen LD, Ersboll JK, Andersen NS et al. Autolog stamcelletransplantation. Fra knoglemarv til oprensede blodstamceller: 100 konsekutive procedurer i et enkelt center. *Ugeskr Laeger* 1996; 158(18): 2546-2551.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
266. Geller RB, Myers S, Devine S, Larson RA, Williams SF, Park CL et al. Phase I study of busulfan, cyclophosphamide, and timed sequential escalating doses of cytarabine followed by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9(1): 41-47.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
267. Georges GE, Maris M, Sandmaier BM, Maloney DG, Feinstein L, Niederweiser D et al. Related and unrelated nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. *Int J Hematol* 2002; 76 (Suppl 1): 184-189.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
268. Giles F, Estey E, O'Brien S. Gemtuzumab ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia. *Cancer* 2003; 98(10): 2095-2104.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
269. Giles FJ, Keating A, Goldstone AH, Avivi I, Willman CL, Kantarjian HM. Acute myeloid leukemia. *Hematology* 2002; 73-110.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
270. Giles FJ. Troxacitabine-based therapy of refractory leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2(3): 261-266.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
271. Giles FJ, Kantarjian HM, Cortes JE, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Faderl S et al. Adaptive randomized study of idarubicin and cytarabine versus troxacitabine and cytarabine versus troxacitabine and idarubicin in untreated patients 50 years or older with adverse karyotype acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1722-1727.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
272. Gilmore MJ, Hamon MD, Prentice HG, Katz F, Slaper-Cortenbach IC, Hunter AE et al. Failure of purged autologous bone marrow transplantation in high risk acute lymphoblastic leukaemia in first

- complete remission. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8(1): 19-26.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
273. Giona F, Testi AM, Amadori S, Meloni G, Carotenuto M, Resegotti L et al. Idarubicin and high-dose cytarabine in the treatment of refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol* 1990; 1(1): 51-55.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
274. Giona F, Annino L, Rondelli R, Arcese W, Meloni G, Testi AM et al. Treatment of adults with acute lymphoblastic leukaemia in first bone marrow relapse: results of the ALL R-87 protocol. *Br J Haematol* 1997; 97(4): 896-903.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
275. Giona F, Testi AM, Rondelli R, Amadori S, Arcese W, Meloni G et al. ALL R-87 protocol in the treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia in early bone marrow relapse. *Br J Haematol* 1997; 99(3): 671-677.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
276. Giona F, Annino L, Testi AM, Rondelli R, Arcese W, Meloni G et al. Management of advanced acute lymphoblastic leukemia in children and adults: results of the ALL R-87 protocol. *Leuk Lymphoma* 1998; 32(1-2): 89-95.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
277. Giralt S, Thall PF, Khouri I, Wang X, Braunschweig I, Ippolitti C et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001; 97(3): 631-637.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
278. Giralt S, Anagnostopoulos A, Shahjahan M, Champlin R. Nonablative stem cell transplantation for older patients with acute leukemias and myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2002; 39(1): 57-62.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
279. Girgis M, Hallemeier C, Blum W, Brown R, Lin HS, Khoury H et al. Chimerism and clinical outcomes of 110 recipients of unrelated donor bone marrow transplants who underwent conditioning with low-dose, single-exposure total body irradiation and cyclophosphamide. *Blood* 2005; 105(8): 3035-3041.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
280. Glynne P, Powles R, Steele J, Singhal S, Treleaven J, Tait D et al. Renal dysfunction following autologous bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Acta Oncol* 1996; 35(6): 709-712.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
281. Godder KT, Mehta J, Chiang KY, Adams S, van Rhee F., Singhal S et al. Partially mismatched related donor bone marrow transplantation as salvage for patients with AML who failed autologous stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(11): 1031-1036.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
282. Goerner M, Weber-Nordt R, Hoepfner S, Benner A, Luft T, Ho AD. Addition of a low fixed number of CD3+ cells to CD34-enriched allografts: effects on engraftment, graft-versus-host disease, and survival after related and unrelated peripheral stem cell transplantation. *J Hematother Stem Cell Res* 2003; 12(3): 309-320.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert

283. Goldman F, Trigg M. Bone marrow transplantation for relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 5(2-4): 215-230.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
284. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001; 98(5): 1302-1311.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
285. Gomez-Almaguer D, Ruiz-Arguelles GJ, Gonzalez-Llano O, Ruiz-Arguelles A, Cantu-Rodriguez OG. Trasplante de celulas hematopoyeticas de sangre periferica utilizando quimioterapia inmunosupresora sin destruccion de la medula osea: "minitrasplante". *Gac Med Mex* 2002; 138(3): 235-239.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
286. Gorin NC. Autologous bone marrow transplantation in hematological malignancies. *Am J Clin Oncol* 1991; 14(Suppl 1): S5-S14.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
287. Gorin NC, Labopin M, Meloni G, Korbling M, Carella A, Herve P et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia in Europe: further evidence of the role of marrow purging by mafosfamide. *European Co-operative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). Leukemia* 1991; 5(10): 896-904.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
288. Gorin NC, Labopin M, Laporte JP, Douay L, Lopez M, Lesage S et al. Importance of marrow dose on posttransplant outcome in acute leukemia: models derived from patients autografted with mafosfamide-purged marrow at a single institution. *Exp Hematol* 1999; 27(12): 1822-1830.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
289. Gorin NC. Autologous stem cell transplantation for adult acute leukemia. *Curr Opin Oncol* 2002; 14(2): 152-159.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
290. Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in acute lymphocytic leukemia. *Stem Cells* 2002; 20(1): 3-10.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
291. Gorin NC, Labopin M, Polge E, Cordonnier C, Jouet JP, Michallet M et al. Risk assessment in adult acute lymphoblastic leukaemia before early haemopoietic stem cell transplantation with a genotypically identical donor: an easy clinical prognostic score to identify patients who benefit most from allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2003; 17(8): 1596-1599.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
292. Gökbüget N, Hoelzer D, Arnold R, Bohme A, Bartram CR, Freund M et al. Treatment of Adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14(6): 1307-1325.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
293. Gökbüget N, Hoelzer D. Non-myeloablative conditioning before allogeneic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2003; 88(5): 484-486.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
294. Graham-Pole J. Treating acute lymphoblastic leukaemia after relapse: bone marrow transplantation or not? *Lancet* 1989; 2(8678-8679): 1517-1518.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
295. Graham ML, Asselin BL, Herndon JE, Casey JR, Chaffee S, Ciocchi GH et al. Toxicity, pharmacology and feasibility of administration of PEG-L-asparaginase as consolidation therapy in patients undergoing

- bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(9): 879-885.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
296. Granena Batista A, Ferra CC. Autologous stem cell transplantation and purging in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 15(4): 675-693.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
297. Granena A, Castellsague X, Badell I, Ferra C, Ortega J, Brunet S et al. Autologous bone marrow transplantation for high risk acute lymphoblastic leukemia: clinical relevance of ex vivo bone marrow purging with monoclonal antibodies and complement. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(6): 621-627.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
298. Gratwohl A, Gahrton G. Allogeneic bone marrow transplantation in leukemia. *Acta Oncologica* 1988; 27(5): 557-565.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
299. Gratwohl A, Hermans J, Barrett AJ, Ernst P, Frassoni F, Gahrton G et al. Allogeneic bone marrow transplantation for leukaemia in Europe. *Lancet* 1988; 1(8599): 1379-1382.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
300. Gratwohl A, Ljungman P, de Witte T., Verdonck L, Freycon F, Gravett P et al. Bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia: The EBMT experience. A prospective analysis from HLA-typing. *Leukemia* 1992; 6(Suppl 2): 110-113.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
301. Gratwohl A, Hermans J. Frequency and indication of unrelated bone marrow transplants in Europe. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11(Suppl 1): 62-65.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
302. Gratwohl A, Hermans J, Baldomero H, Tichelli A, Goldman JM, Gahrton G. Indications for haemopoietic precursor cell transplants in Europe. *Br J Haematol* 1996; 92(1): 35-43.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
303. Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Hermans J. Blood and marrow transplantation activity in Europe 1997. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(3): 231-245.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
304. Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Hermans J, Urbano-Ispizua A, European Group for Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 1998. *Hematol J* 2000; 1(5): 333-350.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
305. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J, Frassoni F, Niederwieser D, Schmitz N et al. Hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in Europe. *Leukemia* 2003; 17(5): 941-959.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
306. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: An EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(9): 757-769.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert; keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
307. Graus F, Saiz A, Sierra J, Arbaiza D, Rovira M, Carreras E et al. Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: a comparative study.

- Neurology 1996; 46(4): 1004-1009.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
308. Greenberg P, Advani R, Keating A, Gulati SC, Nimer S, Champlin R et al. GM-CSF accelerates neutrophil recovery after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(6): 1057-1064.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
309. Greinix HT, Keil F, Brugger SA, Reiter E, Linkesch W, Lechner K et al. Long term leukemia-free survival after allogeneic marrow transplantation in patients with acute myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1996; 72(2): 53-59.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
310. Greinix HT, Reiter E, Schulenburg A, Keil F, Lechner K, Fischer G et al. Matched unrelated donor marrow transplantation in patients with advanced acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22 (Suppl 4): S53-56-6.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
311. Greinix HT, Loidolt H, Rabitsch W, Schulenburg A, Keil F, Mitterbauer M et al. Excellent disease eradication by myeloablative therapy and stem-cell transplantation in patients with acute myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 2000; 79(4): 206-213.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- bzw. AML-Patienten
312. Greinix HT, Nachbaur D, Krieger O, Eibl M, Knobl P, Kalhs P et al. Factors affecting long-term outcome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukaemia: A retrospective study of 172 adult patients reported to the Austrian Stem Cell Transplantation Registry. *Br J Haematol* 2002; 117(4): 914-923.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- bzw. AML-Patienten
313. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* 1998; 92(7): 2322-2333.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
314. Grosskreutz C, Ross V, Scigliano E, Fruchtman S, Isola L. Low-dose total body irradiation, fludarabine, and antithymocyte globulin conditioning for nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(7): 453-459.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
315. Guardiola P, Kuentz M, Garban F, Blaise D, Reiffers J, Attal M et al. Second early allogeneic stem cell transplantations for graft failure in acute leukaemia, chronic myeloid leukaemia and aplastic anaemia. *French Society of Bone Marrow Transplantation. Br J Haematol* 2000; 111(1): 292-302.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
316. Gupta V, Lazarus HM, Keating A. Myeloablative conditioning regimens for AML allografts: 30 years later. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(10): 969-978.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
317. Gupta V, Yi QL, Brandwein J, Minden MD, Schuh AC, Wells RA et al. The role of allogeneic bone marrow transplantation in adult patients below the age of 55 years with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a donor vs no donor comparison. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(4): 397-404.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
318. Gupta V, Daly A, Lipton JH, Hasegawa W, Chun K, Kamel-Reid S et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia in patients 60 years or older.

- Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11(10): 764-772.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
319. Gürman G. Donor leukocyte infusions for the treatment of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation with myeloablative conditioning. Turk J Haematol 2000; 17(4): 171-181.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
320. Haddad N, Rowe JM. Current indications for reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 2004; 17(3): 377-386.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
321. Hallböök H, Hägglund H, Stockelberg D, Nilsson PG, Karlsson K, Björkholm M et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in adult ALL: the Swedish Adult ALL Group experience. Bone Marrow Transplant 2005; 35(12): 1141-1148.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
322. Hamaki T, Kami M, Kim SW, Onishi Y, Kishi Y, Murashige N et al. Reduced-intensity stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor in patients with myeloid malignancies. Bone Marrow Transplant 2004; 33(9): 891-900.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
323. Hansen JA, Anasetti C, Beatty PG, Martin PJ, Thomas ED. Allogeneic marrow transplantation: the Seattle experience. Clin Transpl 1989; 105-114.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
324. Harousseau JL, Pignon B, Witz F, Linassier P, Lioure B, Le-Prise PY et al. Prospective comparison of allogeneic bone marrow transplantation (ALLO-BMT) intensive consolidation chemotherapy (ICC) and unpurged autologous bone marrow transplantation (ABMT) as post remission therapy in adult acute myeloid leukemia (AML). Blood 1994; 84: 251a.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
325. Harousseau JL, Pignon B, Witz F, Lanassier P, Lioure B, Le-Prise PY et al. Prospective comparison of allogeneic bone marrow transplantation (ALLO-BMT), intensive consolidation chemotherapy (ICC) and unpurged autologous bone marrow transplantation (ABMT) as post remission therapy in adult myeloid leukemia (AML). Ann Hematol 1995; 70 (Suppl 1): A135.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
326. Harousseau JL, Pignon B, Witz F, Polin V, Tellier Z, Hurteloup P et al. Treatment of acute myeloblastic leukemia in adults. The GOELAM experience. Hematol Cell Ther 1996; 38(5): 381-391.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
327. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, Witz F, Milpied N, Delain M et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. Blood 1997; 90(8): 2978-2986.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
328. Harousseau JL. Treatment of acute myeloid leukemia younger adults: the GOELAM experience. Ann Hematol 2004; 83(Suppl 1): S104-S105.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
329. Hasegawa W, Pond GR, Rifkind JT, Messner HA, Lau A, Daly AS et al. Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2005; 35(1): 51-55.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert, kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

330. Hashmi K, Khan B, Ahmed P, Hussain I, Altaf C, Raza S et al. Graft versus host disease in allogeneic stem cell transplantation--3 1/2 years experience. *J Pak Med Assoc* 2005; 55(10): 423-427.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
331. Hägglund H, Ringden O, Remberger M, Lönnqvist B, Sparrelid E, Tammik L et al. Faster neutrophil and platelet engraftment, but no differences in acute GVHD or survival, using peripheral blood stem cells from related and unrelated donors, compared to bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(2): 131-136.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
332. Hägglund H, Ringden O, Oman S, Remberger M, Carlens S, Mattsson J. A prospective randomized trial of Filgrastim (r-metHuG-CSF) given at different times after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(8): 831-836.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
333. Hänel M, Friedrichsen K, Hänel A, Herbst R, Morgner A, Nesper S et al. Mito-flag as salvage therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Onkologie* 2001; 24(4): 356-360.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
334. He XY, Elson P, Pohlman B, Lichtin A, Hussein M, Andresen S et al. Timed sequential chemotherapy with concomitant granulocyte colony-stimulating factor for high-risk acute myelogenous leukemia: a single arm clinical trial. *BMC Cancer* 2002; 2(1): 12.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
335. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, Maris MB, Shizuru JA, Stuart M et al. Treatment for acute myelogenous leukemia (AML) by low dose total body irradiation (TBI) based conditioning and hematopoietic cell transplantation (HCT) from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 444-453.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
336. Heil G, Krauter J, Raghavachar A, Bergmann L, Hoelzer D, Fiedler W et al. Risk-adapted induction and consolidation therapy in adults with de novo AML aged  $\leq$  60 years: results of a prospective multicenter trial. *Ann Hematol* 2004; 83(6): 336-344.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
337. Hensel M, Egerer G, Schneeweiss A, Goldschmidt H, Ho AD. Quality of life and rehabilitation in social and professional life after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2002; 13(2): 209-217.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten  $<80\%$ , bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
338. Henslee-Downey PJ, Abhyankar SH, Parrish RS, Pati AR, Godder KT, Neglia WJ et al. Use of partially mismatched related donors extends access to allogeneic marrow transplant. *Blood* 1997; 89(10): 3864-3872.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
339. Hermans J, Suci S, Stijnen T, Aegerter P, Gorin NC, Gratwohl A et al. Treatment of acute myelogenous leukemia. An EBMT-EORTC retrospective analysis of chemotherapy versus allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(3): 545-550.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
340. Herrera C, Torres A, Garcia-Castellano JM, Roman J, Martin C, Serrano J et al. Prevention of graft-versus-host disease in high risk patients by depletion of CD4+ and reduction of CD8+ lymphocytes in the marrow graft. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(5): 443-450.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
341. Hertenstein B, Arseniev L, Novotny J, Ganser A. A comparative review of methods for T cell depletion in the prophylaxis of graft-versus host disease. *Biodrugs* 1998; 9(2): 105-123.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

342. Hewlett J, Kopecky KJ, Head D, Eyre HJ, Elias L, Kingsbury L et al. A prospective evaluation of the roles of allogeneic marrow transplantation and low-dose monthly maintenance chemotherapy in the treatment of adult acute myelogenous leukemia (AML): a Southwest Oncology Group study. *Leukemia* 1995; 9(4): 562-569.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
343. Hiddemann W, Kreuzmann H, Straif K, Ludwig WD, Mertelsmann R, Donhuijsen-Ant R et al. High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone: a highly effective regimen in refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 1987; 69(3): 744-749.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
344. Hiddemann W, Büchner T, Heil G, Schumacher K, Diedrich H, Maschmeyer G et al. Treatment of refractory acute lymphoblastic leukemia in adults with high dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (HAM). *Leukemia* 1990; 4(9): 637-640.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; Studie mit refraktären Patienten, in der der Endpunkt Gesamtüberleben für weniger als 2 AML- bzw. ALL-Patienten ausgewertet wurde
345. Hjermstad MJ, Knobel H, Brinch L, Fayers PM, Loge JH, Holte H et al. A prospective study of health-related quality of life, fatigue, anxiety and depression 3-5 years after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(3): 257-266.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
346. Ho AD, Lipp T, Ehniger G, Illiger HJ, Meyer P, Freund M et al. Combination of mitoxantrone and etoposide in refractory acute myelogenous leukemia--an active and well-tolerated regimen. *J Clin Oncol* 1988; 6(2): 213-217.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
347. Ho TC, Tefferi A, Su JQ, Litzow MR, Hoagland HC, Noel P. Acute lymphocytic leukemia in adults: a retrospective study and analysis of current management options. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(10): 937-948.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
348. Ho VT, Kim HT, Li S, Hochberg EP, Cutler C, Lee SJ et al. Partial CD8+ T-cell depletion of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation is insufficient to prevent graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(11): 987-994.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
349. Hoelzer D, Thiel E, Ludwig WD, Löffler H, Büchner T, Freund M et al. The German multicentre trials for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Leukemia* 1992; 6 (Suppl 2): 175-177.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
350. Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann O, Pui CH, Relling MV, Appelbaum FR et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2002; 162-92.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
351. Hofmann WK, Heil G, Zander C, Wiebe S, Ottmann OG, Bergmann L et al. Intensive chemotherapy with idarubicin, cytarabine, etoposide, and G-CSF priming in patients with advanced myelodysplastic syndrome and high-risk acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2004; 83(8): 498-503.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
352. Holowiecki J, Helbig G, Wojnar J, Giebel S, Krawczyk M, Kata D. Wyniki allotransplantacji szpiku u pacjentów z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej po autotransplantacji. *Acta Haematol Pol* 2003; 34(3): 331-338.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
353. Horowitz MM, Bortin MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Transpl* 1990; 41-52.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert

354. Horowitz MM, Messerer D, Hoelzer D, Gale RP, Neiss A, Atkinson K et al. Chemotherapy compared with bone marrow transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Ann Intern Med* 1991; 115(1): 13-18.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
355. Horowitz MM, Rowlings PA. An update from the International Bone Marrow Transplant Registry and the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry on current activity in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 1997; 4(6): 395-400.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
356. Hosing C, Saliba RM, Shahjahan M, Estey EH, Couriel D, Giralt S et al. Disease burden may identify patients more likely to benefit from second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to treat relapsed acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(2): 157-162.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre Patienten
357. Howard MR, Hows JM, Gore SM, Barrett J, Brenner MK, Goldman JM et al. Unrelated donor marrow transplantation between 1977 and 1987 at four centers in the United Kingdom. *Transplantation* 1990; 49(3): 547-553.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
358. Hsu C, Wang JD, Hwang JS, Tien HF, Chang SM, Cheng AL et al. Survival-weighted health profile for long-term survivors of acute myelogenous leukemia. *Qual Life Res* 2003; 12(5): 503-517.  
Ausschlussgrund: Spendertyp unklar; Antwort auf Autorenanfrage bisher nicht erfolgt
359. Huang W, Zhang B, Yao S. [Clinical efficacy of double autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2001; 22(8): 399-402.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (Beurteilung nach Durchsicht des Abstract, da Volltext nicht beschaffbar)
360. Huang X-J, Han W, Xu L-P, Chen Y-H, Liu D-H, Lu J et al. A novel approach to human leukocyte antigen-mismatched transplantation in patients with malignant hematological disease Low incidence of severe aGVHD and accelerating hemopoietic reconstitution in allo-BMT using lenograstim stimulated BM cells. *Chin Med J* 2004; 117(12): 1778-1785.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
361. Hunault M, Harousseau JL, Delain M, Truchan-Graczyk M, Cahn JY, Witz F et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* 2004; 104(10): 3028-3037.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
362. Hübner G, Link H, Schönrock NP, Wandt H, Gramatzki M, Löffler B et al. [Intensive post-remission therapy in acute myeloid leukemia. Results of a prospective comparative study by the South Germany Hemoblastosis Group]. *Med Klin* 1996; 91(Suppl 3): 26-32.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
363. Ifrah N, Witz F, Jouet JP, Francois S, Lamy T, Linassier C et al. Intensive short term therapy with granulocyte-macrophage-colony stimulating factor support, similar to therapy for acute myeloblastic leukemia, does not improve overall results for adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1999; 86(8): 1496-1505.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
364. Iida H, Sao H, Kitaori K, Gotoh S, Yazaki M, Kojima S et al. Twenty years' experience in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. *Int J Hematol* 2004; 79(1): 79-84.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert

365. Ikegame K, Tanji Y, Kitai N, Tamaki H, Kawakami M, Fujioka T et al. Successful treatment of refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia by unmanipulated stem cell transplantation from an HLA 3-loci mismatched (haploidentical) sibling. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(6): 507-510.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
366. Imrie K, Dicke KA, Keating A. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Stem Cells* 1996; 14(1): 69-78.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
367. Jacobs P, Wood L, Fullard L, Waldmann H, Hale G. T cell depletion by exposure to Campath-1G in vitro prevents graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13(6): 763-769.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
368. Jehn U, Heinemann V. Intermediate-dose Ara-C/m-AMSA for remission induction and high-dose Ara-C/m-AMSA for intensive consolidation in relapsed and refractory adult acute myelogenous leukemia. *Haematol Blood Transfus* 1990; 33: 333-338.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
369. Jehn U, Heinemann V. Phase II-study for treatment of refractory acute leukemia with intermediate-dose cytosine arabinoside and amsacrine. *Anticancer Res* 1993; 13(2): 379-381.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
370. Ji S, Chen H, Wang H, Ma J, Pan S, Xue M et al. Low incidence of severe aGVHD and accelerating hemopoietic reconstitution in allo-BMT using lenograstim stimulated BM cells. *Chin Med J* 2001; 114(2): 191-195.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
371. Johnsen HE, Björkstrand B, Carlson K, Gruber A, Blystad A, Fast A et al. Outcome for patients with leukemia, multiple myeloma and lymphoma who relapse after high dose therapy and autologous stem cell support. *Leuk Lymphoma* 1996; 24(1-2): 81-91.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
372. Johnson FL, Sanders J, Thomas ED. Long-term follow-up after bone-marrow transplantation in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1987; 1(8529): 380-381.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
373. Johnny A, Song KW, Nantel SH, Lavoie JC, Toze CL, Hogge DE et al. Early stem cell transplantation for refractory acute leukemia after salvage therapy with high-dose etoposide and cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(4): 480-489.  
Ausschlussgrund: refraktäre Patienten sind nicht dem Transplantationstyp zuzuordnen
374. Jourdan E, Dastugue N, Blum W, Mrozek K, Bloomfield CD, Ruppert AS. Adult de novo acute myeloid leukemia with t(6;11)(q27;q23): Results from Cancer and Leukemia Group B study 8461 and review of the literature. *Cancer* 2005; 103(6): 1316-1317.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
375. Juliusson G, Karlsson K, Malm C, Frodin U, Seger MA, Backstrom G et al. Adjusted conditioning for allogeneic transplantation in a single center setting: Mixed chimerism heralds relapse. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(4): 669-679.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
376. Kalaycio M, Rybicki L, Pohlman B, Sobecks R, Ball E, Cook D et al. CD8+ T-cell-depleted, matched unrelated donor, allogeneic bone marrow transplantation for advanced AML using busulfan-based preparative regimens. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(3): 247-252.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert

377. Kami M, Hamaki T, Miyakoshi S, Murashige N, Kanda Y, Tanosaki R et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 120(2): 304-309.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
378. Kanda Y, Chiba S, Hirai H, Sakamaki H, Iseki T, Kodera Y et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood* 2003; 102(4): 1541-1547.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
379. Kantarjian H, Thomas D, O' Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004; 101(12): 2788-2801.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
380. Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ, Smith TL, O' Brien S, Estey EH et al. Results of the vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in adults with standard- and high-risk acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8(6): 994-1004.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
381. Karp JE, Gojo I, Pili R, Gocke CD, Greer J, Guo C et al. Targeting vascular endothelial growth factor for relapsed and refractory adult acute myelogenous leukemias: therapy with sequential 1-beta-d-arabinofuranosylcytosine, mitoxantrone, and bevacizumab. *Clin Cancer Res* 2004; 10(11): 3577-3585.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
382. Kassim AA, Chinratanalab W, Ferrara JL, Mineishi S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemias: 'what is the best recipe?'. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(7): 565-574.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
383. Kata D, Holowiecki J, Wojnar J, Marianska B. Izolowane pozaszpikowe wznowy u chorych z ostrą białą limfoblastyczną po allogenicznej transplantacji szpiku kostnego - opis 2 przypadków. *Acta Haematol Pol* 2003; 34(3): 361-373.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
384. Kaufmann SH, Karp JE, Burke PJ, Gore SD. Addition of etoposide to initial therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: a combined clinical and laboratory study. *Leuk Lymphoma* 1996; 23(1-2): 71-83.  
Ausschlussgrund: ausgeschlossen für die Fragestellung "Autologe Stammzelltransplantation", da Studien höherer Evidenz in ausreichender Qualität und Anzahl vorlagen
385. Ke X, Yang Y, Zhao X, Wang L. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in the patients with hematologic malignancies and solid tumors  
Low incidence of severe aGVHD and accelerating hemopoietic reconstitution in allo-BMT using lenograstim stimulated BM cells. *Chin Med J* 2001; 114(2): 196-199.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
386. Keating S, de Witte T., et al. Evaluation of the role of allogeneic bone marrow transplantation in the prospective randomized study on AML: a study of the Leukemia Cooperative Groups of the EORTC and GIMEMA. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 187  
Ausschlussgrund: Abstract-Publikation
387. Keating S, de Witte T., Suci S, Willemze R, Hayat M, Labar B et al. The influence of HLA-matched sibling donor availability on treatment outcome for patients with AML: an analysis of the AML 8A study of the EORTC Leukaemia Cooperative Group and GIMEMA. *Br J Haematol* 1998; 102(5): 1344-1353.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

388. Keating S, de Witte T., Suci S, Mandelli F, Damasio E, Willemze R et al. Centre effect on treatment outcome for patients with untreated acute myelogenous leukaemia? An analysis of the AML 8A Study of the Leukemia Cooperative Group of the EORTC and GIMEMA. *Eur J Cancer* 1999; 35(10): 1440-1447.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
389. Kekomäki S, Volin L, Koistinen P, Koivunen E, Koskimies S, Ruutu T et al. Successful treatment of platelet transfusion refractoriness: the use of platelet transfusions matched for both human leucocyte antigens (HLA) and human platelet alloantigens (HPA) in alloimmunized patients with leukaemia. *Eur J Haematol* 1998; 60(2): 112-118.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
390. Kern W, Haferlach T, Schoch C, Sauerland MC, Heinecke A, Wormann B et al. Risk-adapted therapy of AML: the AMLCG experience. *Ann Hematol* 2004; 83(Suppl 1): S49-S51.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
391. Kersey JH, Weisdorf D, Nesbit ME, LeBien TW, Woods WG, McGlave PB et al. Comparison of autologous and allogeneic bone marrow transplantation for treatment of high-risk refractory acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1987; 317(8): 461-467.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
392. Kersey JH, Weisdorf D, Nesbit ME, LeBien TW, Woods WG, McGlave PB et al. Comparison of autologous and allogeneic bone marrow transplantation for treatment of high-risk refractory acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1987; 317(8): 461-467.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
393. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Remberger M, Kroeger N et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2816-2825.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
394. Kienast J, Stelljes M, Berning B, Kröger M, Sauerland MC, Heinecke A et al. Transplantation strategies in AML: AMLCG data. *Ann Hematol* 2004; 83(Suppl 1): S136-S137.  
Ausschlussgrund: kein Volltext verfügbar
395. Killick S, Matutes E, Powles RL, Min T, Treleaven JG, Rege KP et al. Acute erythroid leukemia (M6): outcome of bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma* 1999; 35(1-2): 99-107.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
396. Kim DH, Sohn SK, Baek JH, Kim JG, Lee JW, Min WS et al. Retrospective multicenter study of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation followed by reduced-intensity conditioning or conventional myeloablative regimen. *Acta Haematol* 2005; 113(4): 220-227.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
397. Kishi K, Takahashi S, Gondo H, Shiobara S, Kanamaru A, Kato S et al. Second allogeneic bone marrow transplantation for post-transplant leukemia relapse: results of a survey of 66 cases in 24 Japanese institutes. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(5): 461-466.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
398. Knauf W, Fietz T, Schrezenmeier H, Thiel E. CD34 selected alloPBSCT and adoptive immunotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (Suppl 2): S2-S5.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
399. Kobbe G, Schneider P, Aivado M, Zohren F, Schubert D, Fenk R et al. Reliable engraftment, low toxicity, and durable remissions following allogeneic blood stem cell transplantation with minimal conditioning. *Exp Hematol* 2002; 30(11): 1346-1353.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert

400. Kolb EA, Steinherz PG. A new multidrug reinduction protocol with topotecan, vinorelbine, thiotepa, dexamethasone, and gemcitabine for relapsed or refractory acute leukemia. *Leukemia* 2003; 17(10): 1967-1972.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
401. Kolb H-J, Schmid C, Chen X, Woiciechowski A, Roskrow M, Weber M et al. Adoptive immunotherapy in chimeras with donor lymphocytes. *Acta Haematol* 2003; 110(2-3): 110-120.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
402. Kolb HJ, Socie G, Duell T, Van Lint MT, Tichelli A, Apperley JF et al. Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1999; 131(10): 738-744.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
403. Kornblau SM, Kantarjian H, O'Brien S, Andreeff M, Koller CA, Beran M et al. CECA-cyclophosphamide, etoposide, carboplatin and cytosine arabinoside--a new salvage regimen for relapsed or refractory acute myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998; 28(3-4): 371-375.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
404. Kos M, Hinterberger W, Gadner H, Haas O, Kalhs P, Panzer S et al. Allogene Knochenmarktransplantation (KMT) bei akuter myeloischer Leukämie (AML): Ergebnisse bei 14 Patienten. *Wien Klin Wochenschr* 1987; 99(7): 217-222.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
405. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, Chakraverty RK, Chakrabarti S, Robinson S et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2000; 96(7): 2419-2425.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; Studie mit refraktären Patienten, in der der Endpunkt Gesamtüberleben für weniger als 2 AML- oder ALL-Patienten ausgewertet wurde
406. Kögler G, Somville T, Göbel U, Hakenberg P, Knipper A, Fischer J et al. Haematopoietic transplant potential of unrelated and related cord blood: the first six years of the EUROCORD/NETCORD Bank Germany. *Klin Pädiatr* 1999; 211(4): 224-232.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
407. Körbling M, Fliedner TM, Holle R, Magrin S, Baumann M, Holdermann E et al. Autologous blood stem cell (ABSCT) versus purged bone marrow transplantation (pABMT) in standard risk AML: influence of source and cell composition of the autograft on hemopoietic reconstitution and disease-free survival. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(5): 343-349.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
408. Körbling M, Przepiorka D, Huh YO, Engel H, Van Besien K., Giral S et al. Allogeneic blood stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma: potential advantage of blood over marrow allografts. *Blood* 1995; 85(6): 1659-1665.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
409. Kröger N, Krüger W, Wacker-Backhaus G, Hegewisch-Becker S, Stockschräder M, Fuchs N et al. Intensified conditioning regimen in bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(11): 1029-1033.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
410. Kröger N, Krüger W, Fuchs N, Rüssmann B, Renges H, Stockschräder M et al. Allogeneic bone marrow transplantation from related and unrelated donors for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 1998; 77(Suppl 2): S88.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
411. Kröger N, Zabelina T, Sonnenberg S, Krüger W, Renges H, Stute N et al. Dose-dependent effect of etoposide in combination with busulfan plus cyclophosphamide as conditioning for stem cell

- transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(7): 711-716.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
412. Kröger N, Zabelina T, Krüger W, Renges H, Stute N, Durken M et al. Anti-thymocyte-globulin as part of the preparative regimen prevents graft failure and severe graft versus host disease (GvHD) in allogeneic stem cell transplantation from unrelated donors. *Ann Hematol* 2001; 80(4): 209-215.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
413. Kröger N, Bornhäuser M, Ehninger G, Schwerdtfeger R, Biersack H, Sayer HG et al. Allogeneic stem cell transplantation after a fludarabine/busulfan-based reduced-intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2003; 82(6): 336-342.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
414. Labar B, Mrcic M, Nemet D, Bogdanic V, Radman I, Boban D et al. Allogenic bone marrow transplantation versus chemotherapy for patients with acute myelogenous leukaemia in first remission. *Transplantationsmedizin* 1994; 6(3): 235-239.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
415. Labar B, Nemet D, Mrcic M, Bogdanic V, Kasstelan A, Boban D et al. Autologous versus allogeneic marrow transplantation for patients with acute myeloid leukemia in 1st remission. *Cancer Research Therapy & Control* 1998; 5(3): 143-149.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
416. Labopin M, Gorin NC. Autologous bone marrow transplantation in 2502 patients with acute leukemia in Europe: A retrospective study. *Leukemia* 1992; 6(Suppl 4): 95-99.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
417. Laczika K, Mitterbauer G, Mitterbauer M, Knobl P, Schwarzinger I, Greinix HT et al. Prospective monitoring of minimal residual disease in acute myeloid leukemia with inversion(16) by CBFbeta/MYH11 RT-PCR: implications for a monitoring schedule and for treatment decisions. *Leuk Lymphoma* 2001; 42(5): 923-931.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; Studie mit weniger als 2 refraktären Patienten
418. Lambertenghi Delilieri G, Mozzana R, Annaloro C, Butti C, Della VA, Oriani A et al. Long-term results of autologous bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1993; 11(5-6): 419-425.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
419. Lanino E, Lamparelli T, Dini G, Alessandrino EP, Aversa F, Calori E et al. Bone marrow transplantation from unrelated donors: The Italian experience. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11((Suppl 1)): 88-89.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
420. Laporte JP, Lesage S, Portnoi MF, Landman J, Rubinstein P, Najman A et al. Unrelated mismatched cord blood transplantation in patients with hematological malignancies: a single institution experience. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(Suppl 1): S76-S77.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
421. Le Gouill S, Lepretre S, Brière J, Morel P, Bouabdallah R, Raffoux E et al. Adult lymphoblastic lymphoma: a retrospective analysis of 92 patients under 61 years included in the LNH87/93 trials. *Leukemia* 2003; 17(11): 2220-2224.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde

422. Lee CK, Gingrich RD, deMagalhaes SM, Hohl RJ, Joyce JK, Scott SD et al. Prophylactic reinfusion of T cells for T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5: 15-27.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
423. Lee JH, Lee K-H, Kim S, Seol M, Kim S-H, Kim W-K et al. Combination chemotherapy of intermediate-dose cytarabine, idarubicin, plus etoposide and subsequent mobilized donor leukocyte infusion for relapsed acute leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Leuk Res* 2001; 25(4): 305-312.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
424. Lee KH, Lee JH, Kim S, Lee JS, Kim SH, Kim WK. High frequency of extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(2): 147-152.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
425. Lee KH, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Kim S, Seol M et al. Bone marrow vs extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and clinical course. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(8): 835-842.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
426. Lee S, Min C-K, Kim D-W, Lee JW, Kim Y-J, Park E-J et al. Allogeneic versus autologous hemopoietic stem cell transplantation for adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: a single center experience (1994-1999). *Blood* 2000; 96: 356b  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
427. Lee SJ, Zahrieh D, Alyea EP, Weller E, Ho VT, Antin JH et al. Comparison of T-cell-depleted and non-T-cell-depleted unrelated donor transplantation for hematologic diseases: clinical outcomes, quality of life, and costs. *Blood* 2002; 100(8): 2697-2702.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
428. Lehmann S, Isberg B, Ljungman P, Paul C. Cardiac systolic function before and after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(2): 187-192.  
Ausschlussgrund: keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert
429. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood* 1997; 89(9): 3323-3329.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
430. Lemoli RM, Visani G, Leopardi G, Motta MR, Rizzi S, Testoni N et al. Autologous transplantation of chemotherapy-purged PBSC collections from high-risk leukemia patients: A pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(3): 235-241.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
431. Letendre L, Hoagland HC, Moore SB, Chen MG, Gastineau DA, Gertz MA et al. Mayo Clinic experience with allogeneic and syngeneic bone marrow transplantation, 1982 through 1990. *Mayo Clin Proc* 1992; 67(2): 109-116.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
432. Levi I, Grotto I, Yerushalmi R, Ben-Bassat I, Shpilberg O. Re: Consolidation therapy with autologous bone marrow transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(13): 1038-1039.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

433. Levine JE, Harris RE, Loberiza FR, Jr., Armitage JO, Vose JM, Van BK et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2003; 101(7): 2476-2482.  
Ausschlussgrund: keine ALL- bzw. AML-Patienten eingeschlossen
434. Link H, Arseniev L, Bahre O, Berenson RJ, Battmer K, Kadar JG et al. Combined transplantation of allogeneic bone marrow and CD34+ blood cells. *Blood* 1995; 86(7): 2500-2508.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
435. Linker CA, Damon LE, Ries CA, Navarro WA, Case D, Wolf JL. Autologous stem cell transplantation for advanced acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(4): 297-301.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
436. Lipton JH, Messner H. The role of second bone marrow transplant using a different donor for relapsed leukemia or graft failure. *Eur J Haematol* 1997; 58(2): 133-136.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
437. Liso V, Iacopino P, Avvisati G, Petti MC, Broccia G, Carotenuto M et al. Outcome of patients with acute myeloid leukemia who failed to respond to a single course of first-line induction therapy: a GIMEMA study of 218 unselected consecutive patients. *Leukemia* 1996; 10(9): 1443-1452.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
438. Liu QF, Sun J, Xu D, Zhang Y, Fan ZP, Wei YQ et al. [Effects of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with very-high-dose conditioning regimen for refractory leukemia.]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004; 24(10): 1117-1119.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde (Beurteilung nach Durchsicht des Abstract, da Volltext nicht beschaffbar)
439. Liu YC, Chang CS, Liu TC, Chen TP, Sue YC, Hsiao HH et al. Comparisons between allogeneic peripheral blood stem cell transplantation and allogeneic bone marrow transplantation in adult hematologic disease: a single center experience. *Kaohsiung J Med Sci* 2003; 19(11): 541-548.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
440. Ljungman P, de Witte T., Verdonck L, Gahrton G, Freycon F, Gravett P et al. Bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukaemia: an EBMT Leukaemia Working Party prospective analysis from HLA-typing. *Br J Haematol* 1993; 84(1): 61-66.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
441. 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 Transplantation* 2006; 37(5): 439-449.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
442. Lopez-Jimenez J, Martin-Ballesteros E, Sureda A, Uralburu C, Lorenzo I, del CR et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in acute leukemia and stem cell transplant patients: results of a multicenter, observational study. *Haematologica* 2006; 91(1): 84-91.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
443. Lowdell MW, Craston R, Ray N, Koh M, Galatowicz G, Prentice HG. The effect of T cell depletion with Campath-1M on immune reconstitution after chemotherapy and allogeneic bone marrow transplant as treatment for leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(7): 679-686.  
Ausschlussgrund: keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert
444. Lowsky R, Lipton J, Fyles G, Minden M, Meharchand J, Tejpar I et al. Secondary malignancies after bone marrow transplantation in adults. *J Clin Oncol* 1994; 12(10): 2187-2192.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

445. Löwenberg B, Griffin JD, Tallman MS. Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia. *Hematology* 2003; 82-101.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
446. Lu D, Liu D, Liu K. Report from the Chinese Bone Marrow Transplant Registry with special regard to autologous transplant. *Chin Med J* 1998; 111(8): 675-677.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
447. Lukasova M, Hrabanek J, Chudomel V, Vanasek J, Majsky A, Korinkova P et al. [Results of bone marrow transplantation at the Institute of Hematology and Blood Transfusion in Prague]. *Cas Lek Cesk* 1992; 131(24-25): 764-769.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (Beurteilung nach Durchsicht des Abstract, da Volltext nicht beschaffbar)
448. Lynch MH, Petersen FB, Appelbaum FR, Bensinger WI, Clift RA, Storb R et al. Phase II study of busulfan, cyclophosphamide and fractionated total body irradiation as a preparatory regimen for allogeneic bone marrow transplantation in patients with advanced myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(1): 59-64.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
449. Mahmoud H, Fahmy O, Kamel A, Kamel M, El-Haddad A, El-Kadi D. Peripheral blood vs bone marrow as a source for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(4): 355-358.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
450. Maldonado MS, az-Heredia C, Badell I, Munoz A, Ortega JJ, Cubells J et al. Autologous bone marrow transplantation with monoclonal antibody purged marrow for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(11): 1043-1047.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
451. Mandanas RA, Carter TH, Epstein RB, Roy V, Selby GB. Marrow and stem cell transplantation in Oklahoma: fifteen years of experience and results. *J Okla State Med Assoc* 1998; 91(6): 339-346.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
452. Mandelli F, Labopin M, Granena A, Iriando A, Prentice G, Bacigalupo A et al. European survey of bone marrow transplantation in acute promyelocytic leukemia (M3). *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(2): 293-298.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
453. Mangoni L, Degliantoni G, Porcellini A, Carella AM, Alessandrino EP, Aglietta M et al. Autologous bone marrow transplantation in acute leukemia. *Acta Haematol* 1987; 78 (Suppl 1): 190-193.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
454. Maraninchi D, Vey N, Viens P, Stoppa AM, Archimbaud E, Attal M et al. A phase II study of interleukin-2 in 49 patients with relapsed or refractory acute leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998; 31(3-4): 343-349.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
455. Margolin KA, Van Besien K., Wright C, Niland J, Champlin R, Fung HC et al. Interleukin-2-activated autologous bone marrow and peripheral blood stem cells in the treatment of acute leukemia and lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5(1): 36-45.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
456. Maris MB, Niederwieser D, Sandmaier BM, Storer B, Stuart M, Maloney D et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with

- hematologic malignancies. *Blood* 2003; 102(6): 2021-2030.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
457. Markiewicz M, Holowiecki J, Wojnar J, Krawczyk-Kulis M, Jagoda K, Giebel S et al. Allogeneic transplantation of selected peripheral CD34+ cells with controlled CD3+ cells add-back in high-risk patients. *Transplant Proc* 2004; 36(10): 3194-3199.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
458. Marks DI, Bird JM, Vettenranta K, Hunt L, Green A, Cornish JM et al. T cell-depleted unrelated donor bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6(6): 646-653.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
459. Marks DI. Allogeneic transplantation for leukaemia using unrelated donors. *Bailliere's Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14(4): 793-805.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
460. Martin PJ, Hansen JA, Buckner CD, Sanders JE, Deeg HJ, Stewart P et al. Effects of in vitro depletion of T cells in HLA-identical allogeneic marrow grafts. *Blood* 1985; 66(3): 664-672.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
461. Martin TG, Gajewski JL. Allogeneic stem cell transplantation for acute lymphocytic leukemia in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15(1): 97-120.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
462. Martin TG, Linker CA. Autologous stem cell transplantation for acute lymphocytic leukemia in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15(1): 121-143.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
463. Martinez C, Carreras E, Sierra J, Rovira M, Urbano-Ispizua A, Viguria MC et al. Segundo trasplante alogeno de progenitores hematopoyeticos como tratamiento de la recaída leucemia: resultados en 10 pacientes. *Med Clin* 1997; 109(11): 401-405.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
464. Martino R, Badell I, Brunet S, Sureda A, Nomdedéu J, Altés A et al. Second bone marrow transplantation for leukemia in untreated relapse. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(4): 589-593.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
465. Martino R, Bellido M, Brunet S, Altés A, Sureda A, Guardia R et al. Intensive salvage chemotherapy for primary refractory or first relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: results of a prospective trial. *Haematologica* 1999; 84(6): 505-510.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; refraktäre Patienten sind nicht dem Transplantationstyp zuzuordnen
466. Martino R, Guardia R, Altés A, Sureda A, Brunet S, Sierra J. Time sequential chemotherapy for primary refractory or relapsed adult acute myeloid leukemia: results of the phase II Gemia protocol. *Haematologica* 1999; 84(3): 226-230.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- oder AML-Patienten
467. Martino R, Caballero MD, Simon JA, Canals C, Solano C, Urbano-Ispizua A et al. Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002; 100(6): 2243-2245.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

468. Massenkeil G, Nagy M, Lawang M, Rosen O, Genvresse I, Geserick G et al. Reduced intensity conditioning and prophylactic DLI can cure patients with high-risk acute leukaemias if complete donor chimerism can be achieved. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(5): 339-345.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; Studie mit refraktären Patienten, in der der Endpunkt Gesamtüberleben für weniger als 2 AML- bzw. ALL-Patienten ausgewertet wurde
469. Massenkeil G, Nagy M, Neuburger S, Tamm I, Lutz C, le CP et al. Survival after reduced-intensity conditioning is not inferior to standard high-dose conditioning before allogeneic haematopoietic cell transplantation in acute leukaemias. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(8): 683-689.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
470. Masuda R, Teshima T, Ishimaru F, Shinagawa K, Nakayama H, Shimono M et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of refractory follicular lymphoma. *Intern Med* 1008; 37(12): 1050-1054.  
Ausschlussgrund: keine ALL- bzw. AML-Patienten eingeschlossen
471. Matthews JP, Bishop JF, Young GA, Juneja SK, Lowenthal RM, Garson OM et al. Patterns of failure with increasing intensification of induction chemotherapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 113(3): 727-736.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
472. Mattsson J, Uzunel M, Tammik L, Aschan J, Ringden O. Leukemia lineage-specific chimerism analysis is a sensitive predictor of relapse in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2001; 15(12): 1976-1985.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
473. Mavroudis DA, Read EJ, Molldrem J, Raptis A, Plante M, Carter CS et al. T cell-depleted granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) modified allogeneic bone marrow transplantation for hematological malignancy improves graft CD34+ cell content but is associated with delayed pancytopenia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(5): 431-440.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
474. Mazza P, Palazzo G, Amurri B, Cervellera M, Manna N, Fellini G et al. Analysis of feasibility of myeloablative therapy and autologous peripheral stem cell (PBSC) transplantation in the elderly: an interim report. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(12): 1273-1278.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
475. McCutchan JA, Wolf JL, Ziegler EJ, Braude AI. Ineffectiveness of single-dose human antiserum to core glycolipid (E. coli J5) for prophylaxis of bacteremic, gram-negative infections in patients with prolonged neutropenia. *Schweiz Med Wochenschr Suppl* 1983; 113 (Suppl 14): 40-45.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
476. McMillan AK, Gribben JG, Linch DC, Anderson C, Richards JD, Goldstone AH. Autologous bone-marrow transplantation in acute lymphoblastic leukaemia: 1980-89. *Leuk Lymphoma* 1990; 1(3-4): 157-162.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
477. Mehta J, Powles R, Horton C, Milan S, Treleaven J, Tait D et al. Bone marrow transplantation for primary refractory acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(3): 415-418.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
478. Mehta J, Powles R, Singhal S, Horton C, Treleaven J. Outcome of autologous rescue after failed engraftment of allogeneic marrow. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(2): 213-217.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
479. Mehta J, Powles R, Singhal S, Horton C, Tait D, Treleaven J. Melphalan-total body irradiation and autologous bone marrow transplantation for adult acute leukemia beyond first remission. *Bone Marrow*

- Transplant 1996; 18(1): 119-123.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
480. Mehta J, Powles R, Treleaven J, Horton C, Meller S, Pinkerton CR et al. Outcome of acute leukemia relapsing after bone marrow transplantation: Utility of second transplants and adoptive immunotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(7): 709-719.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
481. Mehta J, Powles R, Kulkarni S, Treleaven J, Singhal S. Induction of graft-versus-host disease as immunotherapy of leukemia relapsing after allogeneic transplantation: single-center experience of 32 adult patients. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(2): 129-135.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
482. Mehta J, Powles R, Treleaven J, Horton C, Shepherd V, Hale G et al. Autologous transplantation with CD52 monoclonal antibody-purged marrow for acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up. *Leuk Lymphoma* 1997; 25(5-6): 479-486.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
483. Meloni G, De Fabritiis P., Pulsoni A, Sandrelli A, Giona F, Simone F et al. Results of two different conditioning regimens followed by ABMT in refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 1989; 74(1): 67-70.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
484. Meloni G, Vignetti M, Pogliani E, Invernizzi R, Allione B, Mirto S et al. Interleukin-2 therapy in relapsed acute myelogenous leukemia. *Cancer J Sci Am* 1997; 3(Suppl 1): S43-S47.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
485. Mengarelli A, Iori A, Guglielmi C, Romano A, Cerretti R, Torromeo C et al. Standard versus alternative myeloablative conditioning regimens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk acute leukemia. *Haematologica* 2002; 87(1): 52-58.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
486. Messerer D, Neiss A, Horowitz MM, Hoelzer D, Gale RP. Comparison of chemotherapy and bone marrow transplants using two independent clinical databases. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(10): 1119-1126.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
487. Messner HA, Curtis JE, Lipton JL, Meharchand JM, Minden MD, Panzarella A. Three decades of allogeneic bone marrow transplants at the Princess Margaret Hospital. *Clin Transpl* 1999; 289-294.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
488. Messner HA. Long-term outcome of allogeneic transplants in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2002; 16(4): 751-752.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
489. Micallef IN, Rohatiner AZ, Carter M, Boyle M, Slater S, Amess JA et al. Long-term outcome of patients surviving for more than ten years following treatment for acute leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 113(2): 443-445.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
490. Michalek J, Collins RH, Vitetta ES. Clinical-scale selective depletion of alloreactive T cells using an anti-CD25 immunotoxin. *Neoplasma* 2003; 50(4): 296-299.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
491. Michallet M, Thomas X, Vernant JP, Kuentz M, Socie G, Esperou-Bourdeau H et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced stage acute myeloblastic leukemia: a retrospective study of 379 patients reported to the Societe Francaise de Greffe de Moelle (SFGM). *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(11): 1157-1163.

- Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; refraktäre Patienten sind nicht dem Transplantationstyp zuzuordnen
492. Mielcarek M, Storb R. Non-myeloablative hematopoietic cell transplantation as immunotherapy for hematologic malignancies. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(4): 283-290.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
493. Miller CB, Rowlings PA, Zhang MJ, Jones RJ, Piantadosi S, Keating A et al. The effect of graft purging with 4-hydroperoxycyclophosphamide in autologous bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. *Exp Hematol* 2001; 29(11): 1336-1346.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
494. Milligan DW, de Elvira MC, Kolb H-J, Goldstone AH, Meloni G, Rohatiner AZ et al. Secondary leukaemia and myelodysplasia after autografting for lymphoma: Results from the EBMT. *Br J Haematol* 1999; 106(4): 1020-1026.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
495. Milone GA, Martinez RJ, Fernandez II, Corrado CS, Desmery PM, Dignani MC et al. Ocho anos de experiencia en una sola institucion en trasplante autologo de celulas progenitoras hematopoyeticas en enfermedades hematologicas malignas y en tumores solidos. [Eight years of experience in a single institution in hematopoietic stem cell autologous transplantation in malignant hematological diseases and in solid tumors]. *Medicina* 2000; 60(1): 115-124.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
496. Miralbell R, Sancho G, Bieri S, Carrio I, Helg C, Brunet S et al. Renal insufficiency in patients with hematologic malignancies undergoing total body irradiation and bone marrow transplantation: A prospective assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(3): 809-816.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
497. Mitus AJ, Miller KB, Schenkein DP, Ryan HF, Parsons SK, Wheeler C et al. Improved survival for patients with acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13(3): 560-569.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
498. Miyoshi I, Uemura Y, Taguchi H, Sugimoto T. Acute lymphoblastic leukaemia relapsing with solid hepatic tumours after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2004; 127(4): 372  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
499. Mohty M, Kuentz M, Michallet M, Bourhis J-H, Milpied N, Sutton L et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: Long-term results of a randomized study. *Blood* 2002; 100(9): 3128-3134.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
500. Mohty M, Faucher C, Blaise D. Graft-versus-host-disease and granulocyte colony-stimulating factor administration after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2005; 19(4): 500-503.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
501. Mollee P, Gupta V, Song K, Reddy V, Califaretti N, Tsang R et al. Long-term outcome after intensive therapy with etoposide, melphalan, total body irradiation and autotransplant for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(12): 1201-1208.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
502. Montagna D, Maccario R, Montini E, Tonelli R, Lisini D, Pagani S et al. Generation and ex vivo expansion of cytotoxic T lymphocytes directed toward different types of leukemia or myelodysplastic cells using both HLA-matched and partially matched donors. *Exp Hematol* 2003; 31(11): 1031-1038.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde

503. Montillo M, Mirto S, Petti MC, Latagliata R, Magrin S, Pinto A et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1998; 58(2): 105-109.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
504. Morgenstern GR, Powles RL. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission. *Haematol Blood Transfus* 1981; 26:139-142: 139-142.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
505. Morishima Y, Sao H, Ueda R, Morishita Y, Murase T, Kodera Y et al. Preliminary clinical trial of autologous bone marrow transplantation after in vitro monoclonal antibody and complement treatments in null cell-type acute lymphocytic leukemia. *Jpn J Cancer Res* 1985; 76(12): 1222-1229.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
506. Mrcsic M, Nemet D, Labar B, Bogdanic V, Radman I, Zupancic-Salek S et al. Chemotherapy versus allogeneic bone marrow transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Transplant Proc* 1993; 25(1 Pt 2): 1268-1270.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
507. Munker R, Hill U, Jehn U, Kolb HJ, Schalhorn A. Renal complications in acute leukemias. *Haematologica* 1998; 83(5): 416-421.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; refraktäre Patienten sind nicht dem Transplantationstyp zuzuordnen
508. Muroi K, Suzukia T, Amemiya Y, Yoshida M, Kawano C, Kuribara R et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for adults with B-Lineage acute lymphoblastic leukemia: A pilot study. *Leuk Lymphoma* 2000; 38(1-2): 103-111.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
509. Nabhan C, Mehta J, Tallman MS. The role of bone marrow transplantation in acute promyelocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(3): 219-226.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
510. Nachbaur D, Eibl B, Kropshofer G, Meister B, Mitterschiffthaler A, Schennach H et al. In vivo T cell depletion with low-dose rabbit antithymocyte globulin results in low transplant-related mortality and low relapse incidence following unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematother Stem Cell Res* 2002; 11(4): 731-737.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
511. Nademane A, Schmidt GM, Parker P, Dagsis AC, Stein A, Snyder DS et al. The outcome of matched unrelated donor bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies using molecular typing for donor selection and graft-versus-host disease prophylaxis regimen of cyclosporine, methotrexate, and prednisone. *Blood* 1995; 86(3): 1228-1234.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; Studie mit refraktären Patienten, in der der Endpunkt Gesamtüberleben für weniger als 2 AML- bzw. ALL-Patienten ausgewertet wurde
512. Nagamura-Inoue T, Shioya M, Sugo M, Cui Y, Takahashi A, Tomita S et al. Wash-out of DMSO does not improve the speed of engraftment of cord blood transplantation: follow-up of 46 adult patients with units shipped from a single cord blood bank. *Transfusion* 2003; 43(9): 1285-1295.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
513. Nagatoshi Y, Kawano Y, Nagayama J, Okamura J. Treatment of isolated central nervous system relapse in high-risk lymphoid malignancy with allogeneic bone marrow transplantation and extended intrathecal therapy. *Br J Haematol* 2004; 125(6): 766-768.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde

514. Nagler A, Brautbar C, Slavin S, Bishara A. Bone marrow transplantation using unrelated and family related donors: The impact of HLA-C disparity. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(5): 891-897.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
515. Nagler A, Soni S, Samuel S, Or R. Engraftment following mitoxantrone (Mito) based conditioning for allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT). *Leuk Res* 1998; 22(3): 209-213.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
516. Nagler A, Finlander R, Or R, Naparstek E, Varadi G, Slavin S. The role of thiotepa in autologous bone marrow transplantation for acute leukemia. *Leuk Res* 1998; 22(11): 991-995.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
517. Nagler A, Aker M, Or R, Naparstek E, Varadi G, Brautbar C et al. Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 2001; 29(3): 362-370.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
518. Nakamura R, Bahceci E, Read EJ, Leitman SF, Carter CS, Childs R et al. Transplant dose of CD34+ and CD3+ cells predicts outcome in patients with haematological malignancies undergoing T cell-depleted peripheral blood stem cell transplants with delayed donor lymphocyte add-back. *Br J Haematol* 2001; 115(1): 95-104.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
519. Naohara T, Hashino S, Masauji N, Matsuura A, Ohizumi H, Kobayashi N et al. Allogeneic bone marrow transplantation as a therapeutic modality for hematological disorders: a report based on 39 cases. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1994; 69(5): 1199-1207.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
520. Naparstek E, Or R, Nagler A, Cividalli G, Engelhard D, Aker M et al. T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for acute leukaemia using Campath-1 antibodies and post-transplant administration of donor's peripheral blood lymphocytes for prevention of relapse. *Br J Haematol* 1995; 89(3): 506-515.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
521. Nemet D, Labar B, Bogdanic V, Skodlar J, Petroveckii M, Mrcic M et al. Autologous bone marrow transplantation for haematological malignancies--experiences of the centre of Zagreb. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 145(2-3): 61-64.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
522. Nguyen S, Leblanc T, Fenaux P, Witz F, Blaise D, Pigneux A et al. A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup. *Blood* 2002; 99(10): 3517-3523.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
523. Niederwieser D, Granena A, Hermans J, Kolb HJ, Zwaan F, Gratwohl A. Time intervals influence outcome of bone marrow transplantation (BMT) in patients with acute lymphoblastic leukemia. *The Leukemia Working Party of EBMT. Bone Marrow Transplant* 1991; 7(Suppl 2): 35  
Ausschlussgrund: kein Volltext verfügbar
524. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood* 2003; 101(4): 1620-1629.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; Studie mit weniger als 2 refraktären ALL- bzw. AML-Patienten

525. Niederwieser D, Gentilini C, Hegenbart U, Lange T, Becker C, Wang SY et al. Allogeneic stem cell transplantation with dose-reduced conditioning in acute leukemias. Publication Manuscript 2004; Ausschlussgrund: Manuskript zur Publikation Niederwieser 2005
526. Niederwieser D, Gentilini C, Hegenbart U, Lange T, Becker C, Wang SY et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) following reduced-intensity conditioning in patients with acute leukemias. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56(2): 275-281. Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
527. Nishihira H, Kato K, Isoyama K, Takahashi TA, Kai S, Kato S et al. The Japanese cord blood bank network experience with cord blood transplantation from unrelated donors for haematological malignancies: An evaluation of graft-versus-host disease prophylaxis. *Br J Haematol* 2003; 120(3): 516-522. Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde; mud
528. Nivison-Smith I, Bradstock KF, Dodds AJ, Hawkins PA, Szer J. Haemopoietic stem cell transplantation in Australia and New Zealand, 1992-2001: Progress report from the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Intern Med J* 2005; 35(1): 18-27. Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
529. Norol F, Parquet N, Kuentz M, Bierling P, Cordonnier C, Beaujean F et al. Absence of graft-versus-leukemia (GVL) effect by leucocytes transfused: a prospective randomized trial in acute myeloid leukemia (AML) patients. *Br J Haematol* 1991; 78(4): 591-593. Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
530. Novitzky N, Thomas V, Abrahams L, du Toit C., McDonald A. Increasing dose intensity of anthracycline antibiotics improves outcome in patients with acute myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2004; 76(4): 319-329. Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
531. Obama K, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Takemoto Y. Reduced-intensity non-T-cell depleted HLA-haploidentical stem cell transplantation for older patients based on the concept of fetomaternal tolerance. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(10): 897-899. Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
532. Ogura M, Kagami Y, Suzuki R, Miura K, Uehira K, Kurokawa T et al. Phase I/II trial of cure-oriented high-dose chemoradiotherapy with transplantation of CD34+ peripheral blood stem cells purified by the immunomagnetic bead method for refractory hematological malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40(Suppl): S51-S57. Ausschlussgrund: keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert
533. Olavarria E, Hassan M, Eades A, Nilsson C, Timms A, Matthews J et al. A phase I/II study of multiple-dose intravenous busulfan as myeloablation prior to stem cell transplantation. *Leukemia* 2000; 14(11): 1954-1959. Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
534. Ooi J, Iseki T, Nagayama H, Tomonari A, Ito K, Shirafuji N et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with myelodysplastic syndrome-related secondary acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 114(4): 834-836. Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
535. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, Tomonari A, Nagayama H, Ishii K et al. A clinical comparison of unrelated cord blood transplantation and unrelated bone marrow transplantation for adult patients with acute leukaemia in complete remission. *Br J Haematol* 2002; 118(1): 140-143. Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert

536. Oosterveld M, Muus P, Suci S, Koller C, Verhoef G, Labar B et al. Chemotherapy only compared to chemotherapy followed by transplantation in high risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia; two parallel studies adjusted for various prognostic factors. *Leukemia* 2002; 16(9): 1615-1621.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
537. Oosterveld M, Suci S, Verhoef G, Labar B, Belhabri A, Aul C et al. The presence of an HLA-identical sibling donor has no impact on outcome of patients with high-risk MDS or secondary AML (sAML) treated with intensive chemotherapy followed by transplantation: results of a prospective study of the EORTC, EBMT, SAKK and GIMEMA Leukemia Groups (EORTC study 06921). *Leukemia* 2003; 17(5): 859-868.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
538. Ortega JJ, Olive T, Diaz de Heredia C., Coll MT, Bastida P, Massuet L. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation in AML in first remission, the Spanish experience. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(Suppl 2): 53-58.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
539. Ottinger HD, Müller CR, Goldmann SF, Albert E, Arnold R, Beelen DW et al. Second German consensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells. *Ann Hematol* 2001; 80(12): 706-714.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
540. Pagano L, Pulsoni A, Vignetti M, Mele L, Fianchi L, Petti MC et al. Acute megakaryoblastic leukemia: experience of GIMEMA trials. *Leukemia* 2002; 16(9): 1622-1626.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
541. Panse JP, Heimfeld S, Guthrie KA, Maris MB, Maloney DG, Baril BB et al. Allogeneic peripheral blood stem cell graft composition affects early T-cell chimaerism and later clinical outcomes after non-myeloablative conditioning. *Br J Haematol* 2005; 128(5): 659-667.  
Ausschlussgrund: keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert
542. Papadopoulos EB, Carabasi MH, Castro-Malaspina H, Childs BH, Mackinnon S, Boulad F et al. T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation as postremission therapy for acute myelogenous leukemia: freedom from relapse in the absence of graft-versus-host disease. *Blood* 1998; 91(3): 1083-1090.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
543. Passweg JR, Gratwohl A, Tichelli A, Hoffmann T, Nissen C, Kuhne T et al. 25 years of allogeneic bone marrow transplantation in Basel: 1973-1998. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128(42): 1568-1574.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
544. Pastore D, Specchia G, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol* 2003; 82(4): 231-235.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- bzw. AML-Patienten
545. Patriarca F, Skert C, Sperotto A, Damiani D, Cerno M, Geromin A et al. Incidence, outcome, and risk factors of late-onset noninfectious pulmonary complications after unrelated donor stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(7): 751-758.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
546. Patriarca F, Sperotto A, Skert C, Damiani D, Prodocimo S, Fanin R. Successful treatment of hematological and extramedullary relapse of MLL-positive acute lymphoblastic leukemia after bone marrow transplantation using donor leukocyte infusion. *Ann Hematol* 2004; 83(10): 667-669.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

547. Pavlovsky S, Koziner B, Milone G, Lastiri F, Bayo R, Fernández I et al. Multivariate analyses of prognostic factors associated with hematopoietic recovery in autograft patients with different sources of progenitor cells. A GATMO experience. Argentine Group of Bone Marrow Transplant. *Ann Oncol* 1996; 7(7): 719-724.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
548. Pawson R, Potter MN, Theocharous P, Lawler M, Garg M, Yin JA et al. Treatment of relapse after allogeneic bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning (FLAG +/- Ida) and second allogeneic stem cell transplant. *Br J Haematol* 2001; 115(3): 622-629.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; Studie mit weniger als 2 refraktären Patienten
549. Perotti C, Torretta L, Locatelli F, Salvaneschi L. Peripheral blood stem cell collection from healthy donors for allogeneic transplantation. *Transfus Sci* 1996; 17(3): 423-431.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
550. Phillips GL, Fay JW, Herzig GP, Herzig RH, Weiner RS, Wolff SN et al. Intensive 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU), NSC #4366650 and cryopreserved autologous marrow transplantation for refractory cancer. A phase I-II study. *Cancer* 1983; 52(10): 1792-1802.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
551. Piccaluga PP, Martinelli G, Malagola M, Rondoni M, Bonifazi F, Bandini G et al. Alemtuzumab in the treatment of relapsed acute lymphoid leukemia. *Leukemia* 2005; 19(1): 135-136.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
552. Platzbecker U, Thiede C, Fussel M, Geissler G, Illmer T, Mohr B et al. Reduced intensity conditioning allows for up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after cytoreductive induction therapy in newly-diagnosed high-risk acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2006; 20(4): 707-714.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
553. Popat U, Heslop HE, Durett A, May R, Krance RA, Brenner MK et al. Outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (RISCT) using antilymphocyte antibodies in patients with high-risk acute myeloid leukemia (AML). *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(6): 547-552.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
554. Powles R, Pedrazzini A, Crofts M, Clink H, Millar J, Bhattia G et al. Mismatched family bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1984; 21(3): 182-187.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
555. Powles R, Mehta J, Singhal S, Horton C, Tait D, Milan S et al. Autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation followed by maintenance chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia in first remission: 50 cases from a single center. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16(2): 241-247.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
556. Preijers FW, de Witte T., Wessels JM, de Gast GC, Van Leeuwen E., Capel PJ et al. Autologous transplantation of bone marrow purged in vitro with anti-CD7-(WT1-) ricin A immunotoxin in T-cell lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Blood* 1989; 74(3): 1152-1158.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
557. Preisler HD, Raza A. Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in remission. *Br J Haematol* 1987; 65: 377-379.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
558. Prentice HG, Blacklock HA, Janossy G, Bradstock KF, Skeggs D, Goldstein G et al. Use of anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 to prevent acute graft-versus-host disease in allogeneic bone-marrow

- transplantation for acute leukaemia. *Lancet* 1982; 1(8274): 700-703.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
559. Prentice HG, Blacklock HA, Janossy G, Gilmore MJ, Price-Jones L, Tidman N et al. Depletion of T lymphocytes in donor marrow prevents significant graft-versus-host disease in matched allogeneic leukaemic marrow transplant recipients. *Lancet* 1984; 1(8375): 472-476.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
560. Prentice HG, Brenner MK. Bone marrow transplantation in acute or chronic leukaemia. *Acta Haematol* 1987; 78 (Suppl 1): 194-197.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
561. Prieto JM, Atala J, Blanch J, Carreras E, Rovira M, Cirera E et al. Patient-rated emotional and physical functioning among hematologic cancer patients during hospitalization for stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(3): 307-314.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
562. Proctor SJ, Taylor P, Thompson RB, Finney R, Reid MM, Hamilton PJ et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adults in the northern region of England - A study of 75 cases. *Q J Med* 1985; 57(223): 761-774.  
Ausschlussgrund: ausgeschlossen für die Fragestellung "Autologe Stammzelltransplantation", da Studien höherer Evidenz in ausreichender Qualität und Anzahl vorlagen
563. Proctor SJ, Hamilton PJ, Taylor P, Carey P, Hargrave S, Evans RG et al. A comparative study of combination chemotherapy versus marrow transplant in first remission in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1988; 69(1): 35-39.  
Ausschlussgrund: ergänzende Publikation zu Proctor 1988; ausgeschlossen für die Fragestellung "Autologe Stammzelltransplantation", da Studien höherer Evidenz in ausreichender Qualität und Anzahl vorlagen
564. Proctor SJ, Taylor PR, Stark A, Carey PJ, Bown N, Hamilton PJ et al. Evaluation of the impact of allogeneic transplant in first remission on an unselected population of patients with acute myeloid leukaemia aged 15-55 years. *Leukemia* 1995; 9(7): 1246-1251.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
565. Przepiorka D, Ippoliti C, Khouri I, Woo M, Mehra R, Le BD et al. Tacrolimus and minidose methotrexate for prevention of acute graft-versus-host disease after matched unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 1996; 88(11): 4383-4389.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
566. Pulsoni A, Pagano L, Latagliata R, Casini M, Cerri R, Crugnola M et al. Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004; 89(3): 296-302.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
567. Quinones RR, Gutierrez RH, Dinndorf PA, Gress RE, Ney AB, Taylor B et al. Extended-cycle elutriation to adjust T-cell content in HLA-disparate bone marrow transplantation. *Blood* 1993; 82(1): 307-317.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
568. Racadot E, Sebban C, Boucheix C, David B, Attal M, Rieffers J et al. Autologous BMT for post-remission therapy in adult ALL: an immunological approach. For The French Group of Therapy of Adult ALL. *Leuk Lymphoma* 1994; 13 (Suppl 1): 95-98.  
Ausschlussgrund: Volltext nicht beschaffbar
569. Rambaldi A, Viero P, Bassan R, Buelli M, Rossi A, Bellavita P et al. G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation of resistant or relapsing acute leukemias. *Leukemia*

- 1996; 10(5): 860-865.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
570. Ratanatharathorn V, Karanes C, Lum LG, Uberti J, Dan ME, de Planque MM et al. Allogeneic bone marrow transplantation in high-risk myeloid disorders using busulfan, cytosine arabinoside and cyclophosphamide (BAC). *Bone Marrow Transplant* 1992; 9(1): 49-55.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
571. Ratip S, Eryüksel E, Odabasi Z, Cetiner M, Özen Y, Ovali E et al. Effectiveness of FLAG chemotherapy in refractory or relapsed acute myeloid leukaemia. *Turk J Haematol* 2001; 18(1): 53-58.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
572. Rees JK, Gray RG. Remission induction and postremission therapy in acute myelogenous leukemia: British MRC Study. *Haematol Blood Transfus* 1990; 33: 243-248.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
573. Reiffers J, Gaspard MH, Maraninchi D, Michallet M, Marit G, Stoppa A et al. A prospective study comparing bone marrow transplantation and chemotherapy in acute myeloid leukaemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4(Suppl 2): 14.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
574. Reiffers J, Gaspard MH, Maraninchi D, Michallet M. Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy in first-remission acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1989; 7(7): 979-981.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
575. Reiffers J, Maraninchi D, Rigal HF, Michallet M, Montastruc M, Stoppa AM et al. Comparison between allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: the results of two prospective studies. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5 (Suppl 2): 16.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
576. Reiffers J, Stoppa AM, Rigal HF, Michallet M, Marit G, Gastaut JA et al. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation versus chemotherapy for treatment of acute myeloid leukemia in first complete remission (BGM 84 and BGMT 87 studies). *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(Suppl 2): 36.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
577. Reiffers J. Peripheral blood stem cell transplantation in acute myeloid leukemia: the experience of the Bordeaux Group. *Stem Cells* 1995; 13(Suppl 3): 19-22.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
578. Reiffers J, Labopin M, Sanz M, Korbling M, Blaise D, de la Rubia J. et al. Autologous blood cell vs marrow transplantation for acute myeloid leukemia in complete remission: an EBMT retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(11): 1115-1119.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
579. Reiter A. ALCL-Relapse. Treatment protocol for relapsed anaplastic large cell lymphoma of childhood and adolescence. An European Inter-group Co-operation on childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) International Multicentre Therapy Study. Amended Version I. Study Protocol, April 2004; Ausschlussgrund: keine ALL- bzw. AML-Patienten eingeschlossen
580. Reman O, Buzyn A, Lheritier V, Huguet F, Kuentz M, Stamatoullas A et al. Rescue therapy combining intermediate-dose cytarabine with amsacrine and etoposide in relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematol J* 2004; 5(2): 123-129.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
581. Remberger M, Svahn B-M, Hentschke P, Lofgren C, Ringden O. Effect on cytokine release and graft-versus-host disease of different anti-T cell antibodies during conditioning for unrelated haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(8): 823-830.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert

582. Remberger M, Ringden O, Blau I-W, Ottinger H, Kremens B, Kiehl MG et al. No difference in graft-versus-host disease, relapse, and survival comparing peripheral stem cells to bone marrow using unrelated donors. *Blood* 2001; 98(6): 1739-1745.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
583. Remberger M, Storer B, Ringden O, Anasetti C. Association between pretransplant Thymoglobulin and reduced non-relapse mortality rate after marrow transplantation from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(5): 391-397.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
584. Remberger M, Beelen DW, Fauser A, Basara N, Basu O, Ringden O. Increased risk of extensive chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using unrelated donors. *Blood* 2005; 105(2): 548-551.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
585. Revesz D, Chelghoum Y, Le QH, Elhamri M, Michallet M, Thomas X. Salvage by timed sequential chemotherapy in primary resistant acute myeloid leukemia: analysis of prognostic factors. *Ann Hematol* 2003; 82(11): 684-690.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
586. Ribera JM, Granena A, Rozman C, Urbano-Ispizua A, Blade J, Carreras E et al. Leucemia aguda linfoblástica del adulto: resultados preliminares del protocolo LAL-86. *Sangre* 1990; 35(1): 26-32.  
Ausschlussgrund: Endpunkte für Prüf- und Kontrollintervention nicht getrennt berichtet
587. Ribera JM, Oriol A, Parody R, Bthencourt C, hernandez-Rivas JM, Rivas C et al. Intensive chemotherapy (CHT), allogeneic (ALLO) or autologous (AUTO) stem cell transplantation (SCT) for adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia (HRALL). Results of PETHEMA ALL-93 trial. 7th Congress of the European Hematology Association 2002;  
Ausschlussgrund: Abstract-Publikation ohne relevante Zusatzinformation
588. Rigden JP, Cornetta K, Srouf EF, Hanna M, Broun ER, Hromas R et al. Minimizing graft rejection in allogeneic T cell-depleted bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(5): 913-919.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
589. Ringdén O, Baryd I, Johansson B, Gahrton G, Groth CG, Lundgren G et al. Increased mortality by septicemia, interstitial pneumonitis and pulmonary fibrosis among bone marrow transplant recipients receiving an increased mean dose rate of total irradiation. *Acta Radiol Oncol* 1983; 22(6): 423-428.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
590. Ringdén O, Pihlstedt P, Markling L, Aschan J, Båryd I, Ljungman P et al. Prevention of graft-versus-host disease with T cell depletion or cyclosporin and methotrexate. A randomized trial in adult leukemic marrow recipients. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 221-226.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
591. Ringdén O, Remberger M, Aschan J, Lungman P, Lönnqvist B, Markling L. Long-term follow-up of a randomized trial comparing T cell depletion with a combination of methotrexate and cyclosporine in adult leukemic marrow transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58(8): 887-891.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
592. Ringdén O, Potter MN, Oakhill A, Cornish J, Häggglund H, Lönnqvist B et al. Transplantation of peripheral blood progenitor cells from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17 (Suppl 2): S62-S64.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

593. Ringdén O. Bone marrow transplantation using unrelated donors for haematological malignancies. *Med Oncol* 1997; 14(1): 11-22.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
594. Ringdén O, Labopin M, Gluckman E, Hows JM, Bradley BA, Kolb HJ et al. Donor search or autografting in patients with acute leukaemia who lack an HLA-identical sibling? A matched-pair analysis. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(10): 963-968.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
595. Ringdén O, Labopin M, Gluckman E, Reiffers J, Vernant JP, Jouet JP et al. Strong antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease in allogeneic marrow transplant recipients having acute leukemia treated with methotrexate and cyclosporine. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2): 733-734.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
596. Ringdén O. Allogeneic bone marrow transplantation for hematological malignancies--controversies and recent advances. *Acta Oncol* 1997; 36(6): 549-564.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
597. Ringdén O, Remberger M, Carlens S, Hägglund H, Mattsson J, Aschan J et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease, using unrelated HLA- A-, HLA-B-, and HLA-DR-compatible donors and conditioning, including anti-T- cell antibodies. *Transplantation* 1998; 66(5): 620-625.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
598. Ringdén O, Hägglund H, Runde V, Basu O, Kroschinsky F, Stockschlader M et al. Faster engraftment of peripheral blood progenitor cells compared to bone marrow from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(Suppl 3): S81-S84.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
599. Ringdén O, Labopin M, Frassoni F, Sanz G, Demeocq F, Prentice H et al. Allogeneic bone marrow transplant or second autograft in patients with acute leukemia who relapse after an autograft. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(4): 389-396.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
600. Ringdén O, Labopin M, Gorin NC, Le BK, Rocha V, Gluckman E et al. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia increases the risk of graft-versus-host disease and death: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2004; 22(3): 416-423.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
601. Ringhoffer M, Blumstein N, Neumaier B, Glatting G, von HS, Buchmann I et al. 188Re or 90Y-labelled anti-CD66 antibody as part of a dose-reduced conditioning regimen for patients with acute leukaemia or myelodysplastic syndrome over the age of 55: results of a phase I-II study. *Br J Haematol* 2005; 130(4): 604-613.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
602. Rizzieri DA, Talbot JT, Long GD, Vredenburgh JJ, Gasparetto C, Smith CS et al. 4-Hydroperoxycyclophosphamide-purged peripheral blood stem cells for autologous transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(3): 183-188.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
603. Robak T, Wrzesien-Kus A, Lech-Maranda E, Kowal M, Dmoszynska A. Combination regimen of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF (CLAG) as induction therapy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000; 39(1-2): 121-129.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

604. Rodriguez R, Parker P, Nademane A, Smith D, O'Donnell MR, Stein A et al. Cyclosporine and mycophenolate mofetil prophylaxis with fludarabine and melphalan conditioning for unrelated donor transplantation: a prospective study of 22 patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(11): 1123-1129.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
605. Rosales F, Naparstek E, Varadi G, Or R, Slavin S, Nagler A. The role of thiotepa in allogeneic stem cell transplantation in patients with leukemia. *Leuk Res* 1999; 23(10): 947-952.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
606. Rosen PJ, Rankin C, Head DR, Boldt DH, Luthardt FW, Norwood T et al. A phase II study of high dose ARA-C and mitoxantrone for treatment of relapsed or refractory adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2000; 24(3): 183-187.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
607. Rosenthal MA, Grigg AP, Sheridan WP. High dose busulphan/cyclophosphamide for autologous bone marrow transplantation is associated with minimal non-hemopoietic toxicity. *Leuk Lymphoma* 1994; 14(3-4): 279-283.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
608. Rowe JM, Goldstone AH. Phase III Randomized study of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) or conventional consolidation and maintenance chemotherapy versus autologous BMT in patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission. National Institutes of Health, ClinicalTrials Gov [<http://www.clinicaltrials.gov>] 2003.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
609. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106(12): 3760-3767.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
610. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; 339(22): 1565-1577.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
611. Ruiz-Arguelles GJ, Lobato-Mendizabal E, San-Miguel JF, Gonzalez M, Caballero MD, Ruiz-Arguelles A et al. Long-term treatment results for acute megakaryoblastic leukaemia patients: a multicentre study. *Br J Haematol* 1992; 82(4): 671-675.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
612. Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D, Ruiz-Arguelles A, Gonzalez-Llano O, Cantu OG, Jaime-Perez JC. Results of an outpatient-based stem cell allotransplant program using nonmyeloablative conditioning regimens. *Am J Hematol* 2001; 66(4): 241-244.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
613. Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Rangel D, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Arguelles A, Perez-Romano B, Rivadeneira L. Results of an autologous noncryopreserved, unmanipulated peripheral blood hematopoietic stem cell transplant program: a single-institution, 10-year experience. *Acta Haematol* 2003; 110(4): 179-183.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
614. Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D, vid-Gomez-Rangel J, Vela-Ojeda J, Cantu-Rodriguez OG, Jaime-Perez JC et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning in patients with acute myelogenous leukemia eligible for conventional allografting: a prospective study. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(6): 1191-1195.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

615. Russell CA, Heilmann C, Madsen HO, Vindelov LL. The predictive value of helper T lymphocyte precursor frequencies for graft-versus-host disease and graft-versus-leukaemia effects in allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(9): 949-958.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
616. Russo D, Malagola M, de VA, Fiacchini M, Martinelli G, Piccaluga PP et al. Multicentre phase III trial on fludarabine, cytarabine (Ara-C), and idarubicin versus idarubicin, Ara-C and etoposide for induction treatment of younger, newly diagnosed acute myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol* 2005; 131(2): 172-179.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
617. Sahebi F, Copelan E, Crilley P, Bolwell B, Avalos B, Klein J et al. Unrelated allogeneic bone marrow transplantation using high-dose busulfan and cyclophosphamide (BU-CY) for the preparative regimen. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(5): 685-689.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
618. Saito T, Kanda Y, Kami M, Kato K, Shoji N, Kanai S et al. Therapeutic potential of a reduced-intensity preparative regimen for allogeneic transplantation with cladribine, busulfan, and antithymocyte globulin against advanced/refractory acute leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8(4): 1014-1020.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
619. Santos GW, Saral R, Burns WH, Braine HG, Sensenbrenner LL, Wingard JR et al. Allogeneic, syngeneic and autologous marrow transplantation in the acute leukemias and lymphomas - Baltimore experiences. *Acta Haematol* 1987; 78(Suppl 1): 175-180.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
620. Sato N, Furukawa T, Kuroha T, Hashimoto S, Masuko M, Takahashi H et al. High-dose cytosine arabinoside and etoposide with total body irradiation as a preparatory regimen for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(4): 299-303.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
621. Sayer HG, Kröger M, Beyer J, Kiehl M, Klein SA, Schaefer-Eckart K et al. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(12): 1089-1095.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
622. Schaap N, Schattenberg A, Bar B, Preijers F, van de Wiel van Kemenade, de WT. Induction of graft-versus-leukemia to prevent relapse after partially lymphocyte-depleted allogeneic bone marrow transplantation by pre-emptive donor leukocyte infusions. *Leukemia* 2001; 15(9): 1339-1346.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
623. Schaap N, Schattenberg A, Mensink E, Preijers F, Hillegers M, Knops R et al. Long-term follow-up of persisting mixed chimerism after partially T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2002; 16(1): 13-21.  
Ausschlussgrund: keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert
624. Schaefer UW. Knochenmarktransplantationen am Universitätsklinikum Essen. *Onkologie* 1988; 11(Suppl 2): 3-8.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
625. Schattenberg A, Schaap N, Preijers F, van der Maazen R., de WT. Outcome of T cell-depleted transplantation after conditioning with an intensified regimen in patients aged 50 years or more is comparable with that in younger patients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(1): 17-22.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
626. Schetelig J, Kroger N, Held TK, Thiede C, Krusch A, Zabelina T et al. Allogeneic transplantation after reduced conditioning in high risk patients is complicated by a high incidence of acute and chronic graft-

- versus-host disease. *Haematologica* 2002; 87(3): 299-305.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
627. Schiffer CA. Acute myeloid leukemia in adults: where do we go from here? *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 48 (Suppl 1): S45-S52.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
628. Schiller G, Feig SA, Territo M, Wolin M, Lill M, Belin T et al. Treatment of advanced acute leukaemia with allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors. *Br J Haematol* 1994; 88(1): 72-78.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- oder AML-Patienten
629. Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, del Valle F., Weber C, Pralle H et al. Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia* 2003; 17(8): 1521-1528.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
630. Schmid C, Weisser M, Ledderose G, Stotzer O, Schleuning M, Kolb HJ. Dosisreduzierte Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation - Grundprinzipien, klinische Protokolle und erste Ergebnisse. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127(42): 2186-2192.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
631. Scholl S, Sayer HG, Mugge L-O, Kasper C, Pietraszczyk M, Kliche K-O et al. Increase of interleukin-18 serum levels after engraftment correlates with acute graft-versus-host disease in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130(12): 704-710.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
632. Scholl S, Mugge LO, Charbel IM, Kasper C, Pachmann K, Hoffken K et al. Impact of early NK cell recovery on development of GvHD and CMV reactivation in dose-reduced regimen prior to allogeneic PBSCT. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(2): 183-190.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
633. Schriber JR, Chao NJ, Long GD, Negrin RS, Tierney DK, Kusnierz-Glaz C et al. Granulocyte colony-stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1994; 84(5): 1680-1684.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
634. Schulenburg A, Fischer M, Kalhs P, Mitterbauer M, Rabitsch W, Greinix HT et al. Immune recovery after conventional and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma* 2005; 46(12): 1755-1760.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
635. Schwella N, Schwerdtfeger R, König V, Blasczyk R, Schmid H, Schmidt-Wolf I et al. Allogeneic bone marrow transplantation for recurrence of leukemia after autologous bone marrow transplantation. *Transplantation* 1994; 57(8): 1263-1265.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
636. Scott B, Deeg HJ, Storer B, Chauncey T, Petersdorf S, Slattery J et al. Targeted busulfan and cyclophosphamide as compared to busulfan and TBI as preparative regimens for transplantation in patients with advanced MDS or transformation to AML. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(12): 2409-2417.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
637. Sebban C, Lepage E, Vernant JP, Gluckman E, Attal M, Reiffers J et al. Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. *J Clin Oncol* 1994; 12(12): 2580-2587.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

638. Sella G, Herrera ME, Oz A, Aragonés R, Delgado M. Pacientes hematológicos admitidos en cuidados intensivos: análisis de supervivencia. [Hematological patients admitted to the intensive care unit: Survival analysis]. *Med Intensiva* 2001; 25(4): 145-151.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
639. Shapira MY, Resnick IB, Bitan M, Ackerstein A, Samuel S, Elad S et al. Low transplant-related mortality with allogeneic stem cell transplantation in elderly patients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(2): 155-159.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- oder AML-Patienten
640. Shaw BE, Potter MN, Mayor NP, Pay AL, Smith C, Goldman JM et al. The degree of matching at HLA-DPB1 predicts for acute graft-versus-host disease and disease relapse following haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(11): 1001-1008.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
641. Shea TC, Bruner R, Wiley JM, Serody JS, Sailer S, Gabriel DA et al. An expanded phase I/II trial of cyclophosphamide, etoposide, and carboplatin plus total body irradiation with autologous marrow or stem cell support for patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(7): 443-452.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
642. Shimoni A, Giral S, Khouri I, Champlin R. Allogeneic hematopoietic transplantation for acute and chronic myeloid leukemia: non-myeloablative preparative regimens and induction of the graft-versus-leukemia effect. *Curr Oncol Rep* 2000; 2(2): 132-139.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
643. Shimoni A, Bielorai B, Toren A, Hardan I, Avigdor A, Yeshurun M et al. Intravenous busulfan-based conditioning prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: myeloablation with reduced toxicity. *Exp Hematol* 2003; 31(5): 428-434.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- oder AML-Patienten
644. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, Yeshurun M, Yerushalmi R, Avigdor A et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. *Leukemia* 2006; 20(2): 322-328.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
645. Shpilberg O, Haddad N, Sofer O, Raanani P, Berkowicz M, Chetrit A et al. Postremission therapy with two different dose regimens of cytarabine in adults with acute myelogenous leukemia. *Leuk Res* 1995; 19(12): 893-897.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
646. Shulman LN, Tarbell NJ, Storen E, Marcus K, Mauch PM. Low-dose total body irradiation and G-CSF without hematopoietic stem cell support in the treatment of relapsed or refractory acute myelogenous leukemia (AML), or AML in second or subsequent remission. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(5): 1113-1117.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
647. Sierra J, Granena A, Garcia J, Valls A, Carreras E, Rovira M et al. Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia: results and prognostic factors in 90 consecutive patients. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12(5): 517-523.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
648. Sierra J, Brunet S, Granena A, Olive T, Bueno J, Ribera JM et al. Feasibility and results of bone marrow transplantation after remission induction and intensification chemotherapy in de novo acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14(4): 1353-1363.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

649. Sierra J, Radich J, Hansen JA, Martin PJ, Petersdorf EW, Bjerke J et al. Marrow transplants from unrelated donors for treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 90(4): 1410-1414.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
650. Sierra J, Storer B, Hansen JA, Martin PJ, Petersdorf EW, Woolfrey A et al. Unrelated donor marrow transplantation for acute myeloid leukemia: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(4): 397-404.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; Studie mit refraktären Patienten, in der der Endpunkt Gesamtüberleben für weniger als 2 AML- bzw. ALL-Patienten ausgewertet wurde
651. Simpson DR, Nevill TJ, Shepherd JD, Fung HC, Horsman DE, Nantel SH et al. High incidence of extramedullary relapse of AML after busulfan/cyclophosphamide conditioning and allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(3): 259-264.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
652. Singhal S, Powles R, Treleaven J, Kulkarni S, Horton C, Mehta J. Long-term outcome of adult acute leukemia patients who are alive and well 2 years after autologous blood or marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(9): 875-879.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
653. Singhal S, Powles R, Kulkarni S, Treleaven J, Saso R, Mehta J. Long-term follow-up of relapsed acute leukemia treated with immunotherapy after allogeneic transplantation: the inseparability of graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia, and the problem of extramedullary relapse. *Leuk Lymphoma* 1999; 32(5-6): 505-512.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- bzw. AML-Patienten
654. Singhal S, Powles R, Henslee-Downey PJ, Chiang KY, Treleaven J, Godder K et al. Allogeneic transplantation from HLA-matched sibling or partially HLA-mismatched related donors for primary refractory acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(4): 291-295.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
655. Singhal S, Henslee-Downey PJ, Powles R, Chiang KY, Godder K, Treleaven J et al. Haploidentical vs autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia beyond first remission. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(10): 889-895.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
656. Skodlar T, Petroveckí M, Sucić M, Batinić D, Marusić M, Nemet D et al. Autologous peripheral blood cells enhance hematopoietic recovery after autologous bone marrow transplantation: A randomized prospective study in patients with hematological malignancies. *Croat Med J* 1997; 38(1): 19-24.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
657. Slavin S, Naparstek E, Nagler A, Ackerstein A, Kapelushnik J, Or R. Allogeneic cell therapy for relapsed leukemia after bone marrow transplantation with donor peripheral blood lymphocytes. *Exp Hematol* 1995; 23(14): 1553-1562.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
658. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91(3): 756-763.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
659. Slavin S, Morecki S, Weiss L, Shapira MY, Resnick I, Or R. Nonmyeloablative stem cell transplantation: reduced-intensity conditioning for cancer immunotherapy - from bench to patient bedside. *Semin Oncol* 2004; 31(1): 4-21.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

660. Sobocinski KA, Horowitz MM, Rimm AA, Bortin MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation. *Biomed Pharmacother* 1992; 46(2-3): 57-69.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
661. Sobocinski KA, Horowitz MM, Rowlings PA, Zhang M-J, Nugent ML, Passweg JR et al. Bone marrow transplantation - 1994: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the North American Autologous Bone Marrow Transplant Registry. *J Hematother* 1994; 3(2): 95-102.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
662. Socie G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1999; 341(1): 14-21.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
663. Socié G, Cayuela JM, Raynal B, Esperou H, Fund X, Raffoux C et al. Influence of CD34 cell selection on the incidence of mixed chimaerism and minimal residual disease after allogeneic unrelated donor transplantation. *Leukemia* 1998; 12(9): 1440-1446.  
Ausschlussgrund: keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert
664. Socié G, Clift RA, Blaise D, Devergie A, Ringden O, Martin PJ et al. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood* 2001; 98(13): 3569-3574.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
665. Soiffer RJ, Mauch P, Fairclough D, Alyea E, Anderson K, Fisher D et al. CD6+ T cell depleted allogeneic bone marrow transplantation from genotypically HLA nonidentical related donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997; 3(1): 11-17.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
666. Soiffer RJ, Fairclough D, Robertson M, Alyea E, Anderson K, Freedman A et al. CD6-depleted allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in first complete remission. *Blood* 1997; 89(8): 3039-3047.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
667. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19(18): 3852-3860.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
668. Solary E, Drenou B, Campos L, de Cremoux P., Mugneret F, Moreau P et al. Quinine as a multidrug resistance inhibitor: a phase 3 multicentric randomized study in adult de novo acute myelogenous leukemia. *Blood* 2003; 102(4): 1202-1210.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
669. Solomon SR, Nakamura R, Read EJ, Leitman SF, Carter C, Childs R et al. Cyclosporine is required to prevent severe acute GVHD following T-cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(9): 783-788.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
670. Sorensen PG, Ernst P, Panduro J, Moller J. Reduced lung function in leukaemia patients undergoing bone marrow transplantation. *Scand J Haematol* 1984; 32(3): 253-257.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
671. Sotomayor EM, Piantadosi S, Miller CB, Karp JE, Jones RJ, Rowley SD et al. Long-term follow-up of intensive ara-C-based chemotherapy followed by bone marrow transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: impact of induction Ara-C dose and post-remission therapy. *Leuk Res* 2002; 26(5): 461-471.  
Ausschlussgrund: ausgeschlossen für die Fragestellung "Autologe Stammzelltransplantation", da Studien höherer Evidenz in ausreichender Qualität und Anzahl vorlagen

672. Speck B, Gratwohl A, Nissen C, Osterwalder B, Muller M, Luthy A et al. Neue Entwicklung in der klinischen Knochenmarktransplantation bei Leukämie. *Schweiz Med Wochenschr* 1981; 111(50): 1975-1977.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
673. Stelljes M, Bornhauser M, Kroger M, Beyer J, Sauerland MC, Heinecke A et al. Conditioning with 8-Gy total body irradiation and fludarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood* 2005; 106(9): 3314-3321.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre Patienten
674. Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G et al. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7(5): 257-264.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
675. Stewart DA, Guo D, Morris D, Poon M-C, Ruether BA, Jones AR et al. Superior autologous blood stem cell mobilization from dose-intensive cyclophosphamide, etoposide, cisplatin plus G-CSF than from less intensive chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(2): 111-117.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
676. Stockschröder M, Hassan HT, Zeller W, Krüger W, Clausen J, Löliger C et al. Allogeneic transplantation with CD34+-selected cells. *Leuk Lymphoma* 1997; 25(1-2): 145-151.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
677. Stone RM. Postremission therapy in adults with acute myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2001; 38(3 Suppl 6): 17-23.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
678. Storb R. Treatment of acute leukemia in remission by bone marrow transplantation. *Recent Results Cancer Res* 1982; 80: 73-77.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
679. Storb R, Pepe M, Anasetti C, Appelbaum FR, Beatty P, Doney K et al. What role for prednisone in prevention of acute graft-versus-host disease in patients undergoing marrow transplants? *Blood* 1990; 76(5): 1037-1045.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
680. Suci S, Solbu G, Zittoun R, Hayat M, Willemze R, de Witte T. et al. Methodology of evaluation in EORTC trials including BMT in acute myelogenous leukemia (AML) in first complete remission (CR). *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(Suppl 2): 34  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
681. Suci S, Mandelli F, de Witte T., Zittoun R, Gallo E, Labar B et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003; 102(4): 1232-1240.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
682. Sullivan KM, Kansu E, Storer B, Jocom J, Emerson G, Reagan T et al. Intravenous immunoglobulin and the risk of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998; 4(1): 20-26.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
683. Sun J, Meng FY, Liu QF, Xu D, Xu B, Liu XL. [Induction of aGVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory or relapsed acute leukemia]. *Ai Zheng* 2003; 22(12): 1321-1324.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert (Beurteilung nach Durchsicht des Abstract, da Volltext nicht beschaffbar)

684. Sung L, Buckstein R, Doyle JJ, Crump M, Detsky AS. Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling donor: A decision analysis. *Cancer* 2003; 97(3): 592-600.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
685. Szer J, Curtis DJ, Bardy PG, Grigg AP. The addition of allogeneic peripheral blood-derived progenitor cells to bone marrow for transplantation: results of a randomised clinical trial. *Aust N Z J Med* 1999; 29: 487-493.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
686. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 1767-1777.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
687. Takahashi S, Okamoto SI, Shirafuji N, Ikebuchi K, Tani K, Shimane M et al. Recombinant human glycosylated granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF)-combined regimen for allogeneic bone marrow transplantation in refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13(3): 239-245.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
688. Takahashi S, Oshima Y, Okamoto S-I, Nishiwaki K, Nagayama H, Inoue T et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) combined conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation (BMT) in standard-risk myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1998; 57(4): 303-308.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
689. Takahashi S, Iseki T, Ooi J, Tomonari A, Takasugi K, Shimohakamada Y et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood* 2004; 104(12): 3813-3820.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
690. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, Sao H, Takahashi M, Miyawaki S et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 2002; 16(7): 1259-1266.  
Ausschlussgrund: keine Subgruppenanalyse für Patienten mit einem nichtverwandtem Spender
691. Talmadge JE. Hematopoietic stem cell graft manipulation as a mechanism of immunotherapy. *Int Immunopharmacol* 2003; 3(8): 1121-1143.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
692. Tamura S, Takemoto Y, Kanamaru A, Fujiwara H, Miyazaki E, Fujimori Y et al. Comparison of the survivals between bone marrow transplantation and chemotherapy for acute leukemia in first remission- a Japanese single institution study. *Leuk Lymphoma* 1992; 8(4-5): 361-364.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
693. Tauchmanova L, Serio B, Del Puente A., Risitano AM, Esposito A, De Rosa G. et al. Long-lasting bone damage detected by dual-energy x-ray absorptiometry, phalangeal osteosonogrammetry, and in vitro growth of marrow stromal cells after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11): 5058-5065.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
694. Tauro S, Shankaranarayana P, Nitu-Whalley IC, Duncan N, Begum G, Craig JIO et al. Stem cell transplantation after salvage therapy with high-dose cytarabine and amsacrine in adults with high-risk leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(3): 273-278.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
695. Tavernier E, Le QH, Elhamri M, Thomas X. Salvage therapy in refractory acute myeloid leukemia: prediction of outcome based on analysis of prognostic factors. *Leuk Res* 2003; 27(3): 205-214.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert

696. Testi AM, Moleti ML, Giona F, Annino L, Chiaretti S, Del Giudice I et al. A single high dose of idarubicin combined with high-dose ARA-C (MSKCC ALL-3 protocol) in adult and pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Experience at the University "La Sapienza" of Rome. *Haematologica* 1997; 82(6): 664-667.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- oder AML-Patienten
697. Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, Koller C, Cortes J, O'Brien S et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer* 1999; 86(7): 1216-1230.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- oder AML-Patienten
698. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Kornblau SM et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103(12): 4396-4407.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
699. Thomas ED, Storb R. Bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. *Lancet* 1982; 2(8312): 1408.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
700. Thomas O, Mahe M, Campion L, Bourdin S, Milpied N, Brunet G et al. Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(1): 125-131.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
701. Thomas X, Dombret H, Cordonnier C, Pigneux A, Gardin C, Guerci A et al. Treatment of relapsing acute promyelocytic leukemia by all-trans retinoic acid therapy followed by timed sequential chemotherapy and stem cell transplantation. *Leukemia* 2000; 14(6): 1006-1013.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
702. Thomas X, Cambier N, Taksin AL, Reman O, Vekhoff A, Pautas C et al. Dose-escalation study of single dose mitoxantrone in combination with timed sequential chemotherapy in patients with refractory or relapsing acute myelogenous leukemia. *Leuk Res* 2000; 24(11): 957-963.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
703. Thomas X, Le QH, Belhabri A, Chelghoum Y, Charrin C, Fiere D et al. Allogeneic bone marrow transplantation for young adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: HLA-matched sibling donor availability does not improve treatment outcome. *Hematol Cell Ther* 2000; 42(2-3): 119-129.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
704. Thomas X, Le QH. Traitement des leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte en rechute. *Bull Cancer* 2002; 89(9): 795-807.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
705. Thomas X, Tavernier E, Le QH. Leucémie aiguë lymphoblastique du sujet âgé: pronostic et traitement. *Bull Cancer* 2004; 91(9): 713-720.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
706. Thomas X, Le QH, de Botton S., Raffoux E, Chelghoum Y, Pautas C et al. Autologous or allogeneic stem cell transplantation as post-remission therapy in refractory or relapsed acute myeloid leukemia after highly intensive chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(7): 1007-1016.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
707. Thomas X, Elhamri M, Chelghoum Y, Reman O, Arnaud P, Raffoux E et al. Intensive chemotherapy with mitoxantrone administered as a single injection in patients with high-risk acute myeloid leukemia: Results of the EMA 2000 trial. *Ann Hematol* 2005; 84(6): 376-382.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

708. Tian H, Zhou SY. [Clinical study on single-dose rhG-CSF combined with chemotherapy in autologous peripheral blood stem cell transplantation]. *Aizheng* 2002; 21(8): 896-899.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert (Beurteilung nach Durchsicht des Abstract, da Volltext nicht beschaffbar)
709. Tomás JF, Gómez-García dS, V, López-Lorenzo JL, Arranz R, Figuera A, Cámara R et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia in second complete remission. Importance of duration of first complete remission in final outcome. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(6): 979-984.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
710. Tomás JF, Gomez-Garcia dS, V, Pinilla I, Lamana M, Figuera A, Arranz R et al. Autotrasplante de medula osea en la leucemia aguda mieloblástica en primera remisión completa. Resultados clinicos en 41 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1997; 108(6): 201-206.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
711. Toubai T, Tanaka J, Mori A, Hashino S, Kobayashi S, Ota S et al. Efficacy of etoposide, cyclophosphamide, and total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation for adult patients with hematological malignancies. *Clin Transplant* 2004; 18(5): 552-557.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
712. Tsimberidou AM, Stavroyianni N, Viniou N, Papaioannou M, Tiniakou M, Marinakis T et al. Comparison of allogeneic stem cell transplantation, high-dose cytarabine, and autologous peripheral stem cell transplantation as postremission treatment in patients with de novo acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2003; 97(7): 1721-1731.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
713. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 1987; 70(5): 1382-1388.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
714. Uckun FM, Kersey JH, Haake R, Weisdorf D, Ramsay NK. Autologous bone marrow transplantation in high-risk remission B-lineage acute lymphoblastic leukemia using a cocktail of three monoclonal antibodies (BA-1/CD24, BA-2/CD9, and BA-3/CD10) plus complement and 4-hydroperoxycyclophosphamide for ex vivo bone marrow purging. *Blood* 1992; 79(4): 1094-1104.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
715. Uckun FM, Messinger Y, Chen CL, O'Neill K, Myers DE, Goldman F et al. Treatment of therapy-refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia with an apoptosis-inducing CD19-directed tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 1999; 5(12): 3906-3913.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
716. Ueda T, Miyawaki S, Asou N, Kuraishi Y, Hiraoka A, Kuriyama K et al. Response-oriented individualized induction therapy with six drugs followed by four courses of intensive consolidation, 1 year maintenance and intensification therapy: the ALL90 study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* 1998; 68(3): 279-289.  
Ausschlussgrund: Endpunkte für Prüf- und Kontrollintervention nicht getrennt berichtet
717. Uharakm L, Mantovani L, Hasenclever D, Poenisch W, Becker C, Krahl R et al. Results of a phase-III-study comparing the effectiveness and toxicity of Ara-C given at two different infusion rates in patients with de novo or secondary acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2002; 100(11): 766a  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
718. Urbano-Ispizua A, Rozman C, Martinez C, Marin P, Briones J, Rovira M et al. Rapid engraftment without significant graft-versus-host disease after allogeneic transplantation of CD34+ selected cells from peripheral blood. *Blood* 1997; 89(11): 3967-3973.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

719. Urbano-Ispizua A, Schmitz N, de Witte T, Frassoni F, Rosti G, Schrezenmeier H et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(8): 639-646.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
720. van Besien K, Artz A, Smith S, Cao D, Rich S, Godley L et al. Fludarabine, melphalan, and alemtuzumab conditioning in adults with standard-risk advanced acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5728-5738.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- oder AML-Patienten
721. Van Der Hoorn MA, Van Luxemburg-Heijs SA, Van Bergen CA, Bongaerts R, Willemze R, Falkenburg JH. The progenitor cell inhibition assay to measure the anti-leukemic reactivity of T cell clones against acute and chronic myeloid leukemia. *Methods* 2003; 31(2): 113-119.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
722. van Esser JW, Niesters HG, Thijsen SF, Meijer E, Osterhaus AD, Wolthers KC et al. Molecular quantification of viral load in plasma allows for fast and accurate prediction of response to therapy of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2001; 113(3): 814-821.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
723. van Rood JJ, Loberiza FR, Jr., Zhang MJ, Oudshoorn M, Claas F, Cairo MS et al. Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. *Blood* 2002; 99(5): 1572-1577.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
724. Vellenga E, Van Putten WL, Boogaerts MA, Daenen SM, Verhoef GE, Hagenbeek A et al. Peripheral blood stem cell transplantation as an alternative to autologous marrow transplantation in the treatment of acute myeloid leukemia? *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(12): 1279-1282.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
725. Vey N, Blaise D, Stoppa AM, Bouabdallah R, Lafage M, Sainty D et al. Bone marrow transplantation in 63 adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(3): 383-388.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
726. Vey N, De Prijck B., Faucher C, Stoppa AM, Sainty D, Lafage M et al. A pilot study of busulfan and melphalan as preparatory regimen prior to allogeneic bone marrow transplantation in refractory or relapsed hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(3): 495-499.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
727. Vey N, Viens P, Fossat C, Olive D, Sainty D, Baume D et al. Clinical and biological effects of gamma interferon and the combination of gamma interferon and interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. *Eur Cytokine Netw* 1997; 8(4): 389-394.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
728. Vey N, Bouabdallah R, Stoppa A, Faucher C, Lafage M, Chabannon C et al. Autologous stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission: a 6-year follow-up study of 101 patients from a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(2): 177-182.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
729. Vignetti M, Orsini E, Petti MC, Moleti ML, Andrizzi C, Pinto RM et al. Probability of long-term disease-free survival for acute myeloid leukemia patients after first relapse: A single-centre experience. *Ann Oncol* 1996; 7(9): 933-938.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert

730. Vignetti M, De Witte TM, Suci S, Zittoun R, Resegotti L, Liso V et al. Daunorubicin (DNR) vs mitoxantrone (MTZ) vs idarubicin (IDA) administered during induction and consolidation in acute myelogenous leukemia (AML) followed by autologous or allogeneic stem transplantation (SCT): results of the EORTC-GIMEMA. *Blood* 2003; 102: 175a  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
731. Visani G, Lemoli RM, Isidori A, Piccaluga PP, Martinelli G, Malagola M et al. Double reinforcement with fludarabine/high-dose cytarabine enhances the impact of autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia patients. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(8): 829-835.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
732. Vogler WR, Weiner RS, Moore JO, Omura GA, Bartolucci AA, Stagg M. Long-term follow-up of a randomized post-induction therapy trial in acute myelogenous leukemia (a Southeastern Cancer Study Group trial). *Leukemia* 1995; 9: 1456-1460.  
Ausschlussgrund: keine Subgruppenanalyse für Patienten mit einem nichtverwandtem Spender
733. Vogler WR, Berdel WE, Geller RB, Brochstein JA, Beveridge RA, Dalton WS et al. A phase II trial of autologous bone marrow transplantation (ABMT) in acute leukemia with edelfosine purged bone marrow. *Adv Exp Med Biol* 1996; 416: 389-396.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
734. Wagner JE, Santos GW, Burns WH, Saral R. Second bone marrow transplantation after leukemia relapse in 11 patients. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4(1): 115-118.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
735. Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, Shu XO, Davies SM, Ramsay NK et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1996; 88(3): 795-802.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
736. Wahlin A, Brinch L, Hornsten P, Evensen SA, Oberg G, Simonsson B et al. Outcome of a multicenter treatment program including autologous or allogeneic bone marrow transplantation for de novo acute myeloid leukemia. The role of second bone marrow transplant using a different donor for relapsed leukemia or graft failure. *Eur J Haematol* 1997; 58(4): 233-240.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
737. Wahlin A, Markevarn B, Golovleva I, Nilsson M. Improved outcome in adult acute myeloid leukemia is almost entirely restricted to young patients and associated with stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2002; 68(1): 54-63.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
738. Walker I, Shehata N, Cantin G, Couture F, Dhedin N, Barty R et al. Canadian multicenter pilot trial of haploidentical donor transplantation. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 33(3): 222-226.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
739. Wang F-R, Huang X-J, Zhang Y-C, Chen Y-H, Lu D-P. Successful transplantation of double unit umbilical-cord blood from unrelated donors in high risk leukemia with a long follow-up Low incidence of severe aGVHD and accelerating hemopoietic reconstitution in allo-BMT using lenograstim stimulated BM cells. *Chin Med J* 2005; 118(9): 772-776.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
740. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring U, Klein SA, Gokbuget N, Binckebanck A et al. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Leukemia* 2002; 16(12): 2358-2365.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert

741. Watson M, Wheatley K, Harrison GA, Zittoun R, Gray RG, Goldstone AH et al. Severe adverse impact on sexual functioning and fertility of bone marrow transplantation, either allogeneic or autologous, compared with consolidation chemotherapy alone: analysis of the MRC AML 10 trial. *Cancer* 1999; 86(7): 1231-1239.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
742. Watson M, Buck G, Wheatley K, Homewood JR, Goldstone AH, Rees JK et al. Adverse impact of bone marrow transplantation on quality of life in acute myeloid leukaemia patients; analysis of the UK Medical Research Council AML 10 Trial. *Eur J Cancer* 2004; 40(7): 971-978.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
743. Wäsch R, Bertz H, Kunzmann R, Finke J. Incidence of mixed chimaerism and clinical outcome in 101 patients after myeloablative conditioning regimens and allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2000; 109(4): 743-750.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
744. Weisdorf D, Ramsay N, LeBien T, Woods W, Bostrom B, Nesbit M et al. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Haematol Blood Transfus* 1990; 33: 679-683.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
745. Weisdorf D, Bishop M, Dharan B, Bolwell B, Cahn JY, Cairo M et al. Autologous versus allogeneic unrelated donor transplantation for acute lymphoblastic leukemia: comparative toxicity and outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8(4): 213-220.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
746. Weisdorf DJ, McGlave PB, Ramsay NK, Miller WJ, Nesbit ME, Jr., Woods WG et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukaemia: comparative outcomes for adults and children. *Br J Haematol* 1988; 69(3): 351-358.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
747. Weisdorf DJ, Billett AL, Hannan P, Ritz J, Sallan SE, Steinbuch M et al. Autologous versus unrelated donor allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 90(8): 2962-2968.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
748. Weiss MA. Treatment of adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Leukemia* 1997; 11(Suppl 4): S28-S30.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; info refrac
749. Weiss MA, Drullinsky P, Maslak P, Scheinberg D, Golde DW. A phase I trial of a single high dose of idarubicin combined with high-dose cytarabine as induction therapy in relapsed or refractory adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998; 12(6): 865-868.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
750. Weiss MA, Aliff TB, Tallman MS, Frankel SR, Kalaycio ME, Maslak PG et al. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2002; 95(3): 581-587.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
751. Wellisch DK, Centeno J, Guzman J, Belin T, Schiller GJ. Bone marrow transplantation vs. high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia. A long-term follow-up study of quality-of-life measures of survivors. *Psychosomatics* 1996; 37(2): 144-154.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
752. Wernstedt P, Brune M, Andersoon P-O, Gustavsson B, Stockelberg D, Wadenvik H. Favorable outcome with STI571 (imatinib mesylate) and allogeneic stem cell transplantation in a case of Ph+ chemorefractory acute lymphocytic leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(12): 971-973.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

753. Weyman C, Graham-Pole J, Emerson S, August C, Champlin R, Coccia P et al. Use of cytosine arabinoside and total body irradiation as conditioning for allogeneic marrow transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia: a multicenter survey. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11(1): 43-50. Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
754. Wheatley K, Clayton D. Be skeptical about unexpected large apparent treatment effects: the case of an MRC AML12 randomization. *Control Clin Trials* 2003; 24(1): 66-70. Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
755. Willemze R, Jager U, Jehn U, Stryckmans P, Bury J, Suciú S et al. Intermediate and high dose Ara-C and m-AMSA for remission induction and consolidation treatment of patients with acute myeloid leukemia: an EORTC Leukemia Cooperative Group phase II study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24(11): 1721-1725. Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
756. Willemze R, Fibbe WE, Kluin-Nelemans JC, Falkenburg JH, Richel DJ, Peters WG et al. Bone marrow transplantation or chemotherapy as post-remission treatment of adult acute myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1991; 62(2-3): 59-63. Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
757. Willemze R, Suciú S, Mandelli F, de Witte T., Cadiou M, Castoldi GL et al. Treatment of patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1994; 8 (Suppl 2): S48-S55. Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
758. Willemze R, Zijlmans JM, den Ottolander GJ, Kluin-Nelemans JC, Falkenburg JH, Starrenburg CW et al. High-dose Ara-C for remission induction and consolidation of previously untreated adults with ALL or lymphoblastic lymphoma. *Ann Hematol* 1995; 70(2): 71-74. Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
759. Willemze R. Phase III Randomized Study of High-Dose Versus Standard-Dose Cytarabine During Induction and Interleukin-2 Following Intensive Consolidation and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Acute Myeloid Leukemia. National Institutes of Health, ClinicalTrials Gov [<http://www.clinicaltrials.gov>] 2003; Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
760. Willemze R, Suciú S, Mandelli F, de Witte T., Amador S. Autologous versus allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2004; 83 (Suppl 1): S134. Ausschlussgrund: kein Volltext verfügbar
761. Willenbacher W, Shipkova M, Gunzelmann S, Basasra N, Armstrong V, Fauser AA et al. Intravenöse Applikation von Mycophenolate Mofetil (MMF) zur Prophylaxe und Therapie der akuten GVHD bei Stammzelltransplantierten. *Transplantationsmedizin: Organ der Deutschen Transplantationsgesellschaft* 2000; 12(2): 116-119. Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
762. Witherspoon RP, Deeg HJ. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukemia or myelodysplasia. *Haematologica* 1999; 84(12): 1085-1087. Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; refraktäre Patienten sind nicht dem Transplantationstyp zuzuordnen
763. Witherspoon RP, Deeg HJ, Storer B, Anasetti C, Storb R, Appelbaum FR. Hematopoietic stem-cell transplantation for treatment-related leukemia or myelodysplasia. *J Clin Oncol* 2001; 19(8): 2134-2141. Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
764. Witz F, Witz B, Dorvaux V, Paitel JF, Stockemer V, Bordigoni P et al. Le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte. Resultas chez 64 patients traités selon le protocole GOELAM 1. *Hematol Cancerol* 1995; 34: 157-159. Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert

765. Wojnar J, Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Wojciechowska M, Kyrz-Krzemien S et al. Autologous bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Transplant Proc* 1996; 28(6): 3518-3521.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
766. Woods WG, Ramsay NK, Kersey JH. Long-term follow-up of individuals undergoing allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1986; 4(6): 1015-1016.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
767. Woods WG, Ramsay NK, Weisdorf DJ, Haake R, Vallera DA, Kim TH et al. Bone marrow transplantation for acute lymphocytic leukemia utilizing total body irradiation followed by high doses of cytosine arabinoside: lack of superiority over cyclophosphamide-containing conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6(1): 9-16.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
768. Xu L, Huang X, Ren H, Zhang Y, Guo N, Lu D. [A clinical study of 19 cases of unrelated heterogenic bone marrow transplantation]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002; 41(4): 256-258.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
769. Yakoub-Agha I, de La SP, Ribaud P, Sutton L, Wattel E, Kuentz M et al. Allogeneic bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a long-term study of 70 patients-report of the French society of bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2000; 18(5): 963-971.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
770. Yamane T, Hino M, Ota K, Koh K-R, Ota T, Aoyama Y et al. Clinical study of hematopoietic transplantation for acute leukemia at our department. *J Osaka City Med Center* 2000; 49(1-2): 191-199.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
771. Yang K, Teng AP, Pei ZT. [Acute leukemia: autologous transplantation of bone marrow cells grown in long-term culture containing low molecular weight natural tumour suppressor]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1994; 74(5): 287-289.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
772. Yoshida T, Harada M, Funada H, Matue G, Shiobara S, Ishino C et al. [Allogeneic bone marrow transplantation for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of bone marrow transplantation with conventional chemotherapy]. *Rinsho Ketsueki* 1984; 25(3): 337-345.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
773. Young JW, Papadopoulos EB, Cunningham I, Castro-Malaspina H, Flomenberg N, Carabasi MH et al. T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation in adults with acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *Blood* 1992; 79(12): 3380-3387.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
774. Zander AR, Zabelina T, Kroger N, Renges H, Kruger W, Loliger C et al. Use of a five-agent GVHD prevention regimen in recipients of unrelated donor marrow. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(9): 889-893.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
775. Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD). Jahresbericht 2002/2003.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
776. Zhang YZ, Zhang BL, Yao SQ, Liu HC, Lou FD, Gao CJ et al. [Comparison of curative effect of autologous peripheral blood stem cell transplantation versus bone marrow transplantation for acute leukemia]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2003; 11(1): 81-85.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (Beurteilung nach Durchsicht des Abstract, da Volltext nicht beschaffbar)

777. Zhu K-E, Zhang T, Cheng S-T, Zhong J, Zeng H-L. Omission of day +11 methotrexate does not appear to influence incidence and severity of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Chin J Cancer Res* 2004; 16(3): 203-207.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
778. Zikos P, Van Lint MT, Frassoni F, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D et al. Low transplant mortality in allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia: a randomized study of low-dose cyclosporin versus low-dose cyclosporin and low-dose methotrexate. *Blood* 1998; 91(9): 3503-3508.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
779. Zittoun R, Jehn U, Fièrè D, Haanen C, Löwenberg B, Willemze R et al. Alternating v repeated postremission treatment in adult acute myelogenous leukemia: a randomized phase III study (AML6) of the EORTC Leukemia Cooperative Group. *Blood* 1989; 73(4): 896-906.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
780. Zittoun R, Mandelli F, de Witte T, Willemze R, Tura S. Relative value of allogeneic BMT, autologous BMT and intensive chemotherapy during the first complete remission (CR) of acute myelogenous leukemia (AML). An interim analysis of the AML8 EORTC-GIMEMA protocol. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6(Suppl 1): 56-58.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
781. Zittoun R, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Tura S, Ferrini PR et al. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation (BMT) versus intensive consolidation in acute myelogenous leukemia (AML) in first remission. An EORTC-Gimema phase III trial (AML8 A). The EORTC Leukemia Cooperative Group and the GIMEMA Group. *Leukemia* 1992; 6 Suppl 2: 114-115.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
782. Zittoun R, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti R et al. Prospective Phase III study of autologous bone marrow transplantation (ABMT) v. short intensive chemotherapy(IC) v. allogeneic bone marrow transplantation (ALLO -BMT) during first complete remission (CR) of acute myelogenous leukemia (AML). Results of the EORTIC-GIMEMA AML 8A trial. *Blood* 1993; 82: 85a  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
783. Zittoun R, Rio B, Delmer A, Vekhof A, Mandelli F, Willemze R et al. Comparaison des consolidations intensives par autogreffe de moelle ou par chimiotherapie des leucemies aigues myeloblastiques en premiere remission complete: protocole AML8A du Leukemia Cooperative Group de l'Organisation Europeenne de Recherche et Traitements du Cancer (EORTC). [Comparison between intensive consolidation by bone marrow autograft or by chemotherapy of acute myeloblastic leukemias in 1st complete remission: AML8A protocol of the Leukemia Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)]. *Nouv Rev Fr Hematol* 1993; 35(1): 15-16.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
784. Zittoun R, Suciù S, Solbu G, Watson M, Muus P, Mandelli F et al. Comparison of quality of life (QOL) of patients with acute myelogenous leukemia (AML) in long-term first complete remission (CR) after bone marrow transplantation (BMT)- allogeneic or autologous - or intensive chemotherapy consolidation (ICC): EORTC-GIMEMA AML 8A study. *Blood* 1995; 86: 433a.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
785. Zittoun R. Comparison of a Quality of Life (QOL) of patients with Acute Myelogenous Leukemias (AML) in long-term first complete remission (CR) after bone marrow transplantation (BMT) - allogenic or autologous- or intensive chemotherapy consolidation (ICC): EORTC-GIMEMA AML 8a study. *Psychooncology* 1996; 5: 210  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
786. Zittoun R. The EORTC trials for acute myelogenous leukemia. EORTC Leukemia Cooperative Group. European Organisation of Research and Treatment of Cancer. *Hematol Cell Ther* 1996; 38(3): 247-252.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

787. Zittoun R, Suci S, Watson M, Solbu G, Muus P, Mandelli F et al. Quality of life in patients with acute myelogenous leukemia in prolonged first complete remission after bone marrow transplantation (allogeneic or autologous) or chemotherapy: a cross-sectional study of the EORTC-GIMEMA AML 8A trial. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(4): 307-315.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
788. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, De WT, Labar B, Resegotti L et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 1995; 332(4): 217-223.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
789. Zwaan FE. Bone marrow transplantation for acute leukaemia in remission - European results. *Blut* 1980; 41(3): 208-213.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert

## **ANHANG D: Liste der gescreenten Übersichtsarbeiten**

- 1 Appelbaum FR. Dose intensity and the toxicity and efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia* 2005; 19(2): 171-175.
- 2 Brinch L, Husebekk A, Funderud S, Lyngstadaas A. Therapeutic use of hematopoietic stem cells from cord blood. Health technology assessment based on a literature review. SMM report No. 4 [online]. 2003 [cited 2006 May 31]; Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/filer/Report4-03.pdf>.
- 3 Djulbegovic B, Seidenfeld J, Bonnell C, Kumar A. Nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation for hematologic malignancies: A systematic review. *Cancer Control* 2003; 10(1): 17-41.
- 4 Ferrara F, Palmieri S, Mele G. Prognostic factors and therapeutic options for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004; 89(8): 998-1008.
- 5 Gökbüget N, Raff R, Brugge-Mann M, Flohr T, Scheuring U, Pfeifer H et al. Risk/MRD adapted GMALL trials in adult ALL. *Ann Hematol* 2004; 83(Suppl 1): S129-S131.
- 6 Johnson PWM, Simnett SJ, Sweetenham JW, Morgan GJ, Stewart LA. Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for malignancy. *Health Technol Assessment* 1998; 2(8)
- 7 Kimby E, Nygren P, Glimelius B, SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in acute myeloid leukaemia. *Acta Oncol* 2001; 40(2-3): 231-252.
- 8 Leopold LH, Willemze R. The treatment of acute myeloid leukemia in first relapse: a comprehensive review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(9): 1715-1727.
- 9 Levi I, Grotto I, Yerushalmi R, Ben-Bassat I, Shpilberg O. Meta-analysis of autologous bone marrow transplantation versus chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Leuk Res* 2004; 28(6): 605-612.
- 10 Litzow MR. The therapy of relapsed acute leukaemia in adults. *Blood Rev* 2004; 18(1): 39-63.
- 11 Nathan PC, Sung L, Crump M, Beyene J. Consolidation therapy with autologous bone marrow transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a metanalysis. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(1): 38-45.
- 12 Redaelli A, Stephens JM, Brandt S, Botteman MF, Pashos CL. Short- and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(1): 103-117.
- 13 Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005; 14(1): 53-62.
- 14 Rocha V, Gluckman E. Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(Suppl 1): 34-41.
- 15 Satwani P, Harrison L, Morris E, Del Toro G, Cairo MS. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in adults and children with malignant and nonmalignant diseases: End of the beginning and future challenges. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11(6): 403-422.
- 16 Schlenk RF, Benner A, Krauter J, Büchner T, Sauerland C, Ehninger G et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol* 2004; 22(18): 3741-3750.

17. Shu Y, Chang H. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in an adult. *Chinese J Evidence-Based Medicine* 2005; 5(12): 950-954.
18. Simnett SJ, Stewart LA, Sweetenham J, Morgan G, Johnson PW. Autologous stem cell transplantation for malignancy: a systematic review of the literature. *Clin Lab Haematol* 2000; 22(2): 61-72.
19. Stanisc S, Kalaycio M. Treatment of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2(3): 287-295.
20. Storb RF, Champlin R, Riddell SR, Murata M, Bryant S, Warren EH. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematology* 2001; 375-391.
21. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer* 2005; 103(8): 1652-1658.

## **ANHANG E: Ergebnisse aus Kongresspublikationen**

Aus den Kongresspublikationen der *American Society of Hematology* und der *European Group for Blood & Marrow Transplantation* wurden zwei relevante, randomisiert kontrollierte Studien identifiziert.

**Für ALL:** UKALL12/ECOG E 2993 Goldstone ASH 2003 [1]

Die UKALL12/ECOG E 2993 Studie wurde 1993 initiiert. Bis Oktober 2002 wurden 1389 Patienten rekrutiert. ALL Patienten erhielten zwei Phasen einer Induktionstherapie, Patienten unter 50 Jahre in kompletter Remission mit vorhandenem Verwandtenspender wurden allogene Transplantiert. Patienten mit positivem Philadelphia-Chromosom ohne Verwandtenspender wurden wenn möglich mit einem nicht verwandten Spender allogene transplantiert. Alle weiteren Patienten wurden randomisiert zwischen autologer Transplantation und Erhaltungstherapie mit konventioneller Chemotherapie. Insgesamt 29 Patienten erhielten alle allogene SZT von einem nichtverwandten Spender [1]. Die endgültigen Ergebnisse bleiben abzuwarten [2].

**Für AML:** EORTC-LG GIMEMA AML-12 Willemze ASH 2005 [3]

Die AML-12 Studie wird durch die EORTC-Leukemia Group und GIMEMA durchgeführt. In dieser Phase III Studie wurden bisher 1359 AML Patienten eingeschlossen, die Rekrutierung erfolgte von 1999 bis Juli 2005. Die Studie testet den Stellenwert einer Hochdosis im Vergleich zur Standard Induktionstherapie bei AML Patienten. In Abhängigkeit vom Patientenalter und der Spenderverfügbarkeit wurde allogene SZT, autologe SZT oder konventionelle Chemotherapie durchgeführt. Die auf dem ASH 2005 vorgestellten Ergebnisse sind vorläufig, Ergebnisse für nichtverwandte Spender wurden nicht berichtet. Weitere Publikationen dieser Studie bleiben abzuwarten.

### Literaturverzeichnis:

1. Goldstone AH, Chopra R, Buck G, Richards M, Franklin IM, Lazarus HM et al. The outcome of 267 Philadelphia positive adults in the international UKALL12/ECOG E 2993 study, final analysis and the role of allogeneic transplant in those under 50 years [abstract]. *Blood* 2003; 102(11 Part 1): 80a
2. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106(12): 3760-3767.
3. Willemze R, Suci S, Mandelli F, de Witte T, Labar B, Marie JP, et al. High Dose Cytosine Arabinoside (HD-AraC) vs Standard Dose AraC (SD-AraC) during Induction, and Stem Cell Transplantation Followed by IL-2 or No Maintenance in Acute Myelogenous Leukemia (AML): First Report on the AML-12 Phase III Trial of the EORTC-Leukemia Group (LG) and GIMEMA. *Blood* 2005; 106(11).

## ANHANG F: Zusatzdaten aus Anfragen

### F.1: Bislang unveröffentlichte Daten aus veröffentlichten Studien

#### Zusatzdaten zur Studie von Wagner 2005

Treatment comparisons for acute leukemias (ALL or AML)

Characteristic	TCD		M/C		All	
Age (N, Median, Range)						
<18	33, 8.82, 0.47-16.92		36, 6.55, 0.56-17.71		69, 7.66, 0.47-17.71	
>=18	58, 31.08, 18.99-54.88		64, 32.66, 18.62-53.72		122, 32.43, 18.62-54.88	
All	91, 23.95, 0.47-54.88		100, 23.27, 0.56-53.72		191, 23.44, 0.47-54.88	
Baseline Performance Status						
70	8	(8.8%)	6	(6.0%)	14	(7.3%)
80	15	(16.5%)	17	(17.0%)	32	(16.8%)
90	44	(48.4%)	51	(51.0%)	95	(49.7%)
100	24	(26.4%)	26	(26.0%)	50	(26.2%)
Recipient Sex*						
Male	54	(59.3%)	50	(50.5%)	104	(54.7%)
Female	37	(40.7%)	49	(49.5%)	86	(45.3%)
Donor Sex						
Male	59	(64.8%)	61	(62.9%)	120	(62.8%)
Female	32	(35.2%)	36	(36.0%)	68	(35.6%)
Unknown	0	(0.0%)	3	(3.0%)	3	(1.6%)
Recipient CMV Serostatus						
Negative	51	(56.0%)	57	(57.0%)	108	(56.5%)
Positive	38	(41.8%)	38	(38.0%)	76	(39.8%)
Unknown	2	(2.2%)	5	(5.0%)	7	(3.7%)
Donor CMV Serostatus						
Negative	59	(64.8%)	66	(66.0%)	125	(65.5%)
Positive	30	(33.0%)	30	(30.0%)	60	(31.4%)
Unknown	2	(2.2%)	4	(4.0%)	6	(3.1%)
* Data on gender could not be supplied for one patient.						

Fortsetzung „Treatment comparisons for acute leukemias (ALL or AML)“

<b>Characteristic</b>	<b>TCD</b>		<b>M/C</b>		<b>All</b>	
Recipient/Donor CMV Serostatus						
Negative/Negative	35	(38.5%)	38	(38.0%)	73	(38.2%)
Negative/Positive	14	(15.4%)	19	(19.0%)	33	(17.3%)
Positive/Positive	15	(16.5%)	10	(10.0%)	25	(13.1%)
Positive/Negative	23	(25.3%)	27	(27.0%)	50	(26.2%)
Unknown	4	(4.4%)	6	(6.0%)	10	(5.2%)
HLA Matching						
5 of 6	21	(23.1%)	26	(26.0%)	47	(24.6%)
6 of 6	70	(76.9%)	74	(74.0%)	144	(75.4%)
Primary Disease						
ALL	42	(46.2%)	46	(46.0%)	88	(46.1%)
AML	49	(53.9%)	54	(54.0%)	103	(53.9%)
Disease Status						
Primary Induction Failure	7	(7.7%)	5	(5.0%)	12	(6.3%)
First CR	24	(26.4%)	31	(31.0%)	55	(28.8%)
Second CR	39	(42.9%)	42	(42.0%)	81	(42.4%)
Third CR	4	(4.4%)	3	(3.0%)	7	(3.7%)
>=Fourth CR	0	(0.0%)	1	(1.0%)	1	(0.5%)
First Relapse	7	(7.7%)	10	(10.0%)	17	(8.9%)
Second or Greater Relapse	10	(11.0%)	5	(5.0%)	15	(7.9%)
Unknown	0	(0.0%)	3	(3.0%)	3	(1.6%)
TCD: T-cell depletion; M/C: methotrexate/cyclosporine A						

Treatment comparisons for adult (>18 years old) acute leukemias (ALL or AML)

Characteristic	TCD			M/C			Total		
	ALL (N=18)	AML (N=40)	Total (N=58)	ALL (N=29)	AML (N=35)	Total (N=64)	ALL (N=47)	AML (N=75)	Total (N=122)
Age (Median, Range)	33.8 (19.9, 53.1)	30.4 (19.0, 54.9)	31.1 (19.0, 54.9)	32.4 (18.6, 53.7)	35.6 (18.9, 52.6)	32.7 (18.6, 53.7)	32.5 (18.6, 53.7)	32.1 (18.9, 54.9)	32.4 (18.6, 54.9)
Baseline Performance Status									
70	1 (5.6%)	7 (17.5%)	8 (13.8%)	2 (6.9%)	4 (11.4%)	6 (9.4%)	3 (6.4%)	11 (14.7%)	14 (11.5%)
80	3 (16.7%)	7 (17.5%)	10 (17.2%)	6 (20.7%)	8 (22.9%)	14 (21.9%)	9 (19.2%)	15 (20.0%)	24 (19.7%)
90	10 (55.6%)	18 (45.0%)	28 (48.3%)	14 (48.3%)	15 (42.9%)	29 (45.3%)	24 (51.1%)	33 (44.0%)	57 (46.7%)
100	4 (22.2%)	8 (20.0%)	12 (20.7%)	7 (24.1%)	8 (22.9%)	15 (23.4%)	11 (23.4%)	16 (21.3%)	27 (22.1%)
Recipient Sex *									
Male	11 (61.1%)	24 (60.0%)	35 (60.3%)	16 (55.2%)	12 (35.3%)	28 (44.4%)	27 (57.5%)	36 (48.7%)	63 (52.1%)
Female	7 (38.9%)	16 (40.0%)	23 (39.7%)	13 (44.8%)	22 (64.7%)	35 (55.6%)	20 (42.6%)	38 (51.4%)	58 (47.9%)
Donor Sex									
Male	12 (66.7%)	28 (70.0%)	40 (69.0%)	15 (51.7%)	24 (68.6%)	39 (60.9%)	27 (57.5%)	52 (69.3%)	79 (64.8%)
Female	6 (33.3%)	12 (30.0%)	18 (31.0%)	13 (44.8%)	9 (25.7%)	22 (34.4%)	19 (40.4%)	21 (28.0%)	40 (32.8%)
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.5%)	2 (5.7%)	3 (4.7%)	1 (2.1%)	2 (2.7%)	3 (2.5%)
Recipient CMV Serostatus									
Negative	10 (55.6%)	22 (55.0%)	32 (55.2%)	14 (48.3%)	19 (54.3%)	33 (51.6%)	24 (51.1%)	41 (54.7%)	65 (53.3%)
Positive	8 (44.4%)	17 (42.5%)	25 (43.1%)	12 (41.4%)	14 (40.0%)	26 (40.6%)	20 (42.6%)	31 (41.3%)	51 (41.8%)
Unknown	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (1.7%)	3 (10.3%)	2 (5.7%)	5 (7.8%)	3 (6.4%)	3 (4.0%)	6 (4.9%)
* Data on gender could not be supplied for one patient.									

Fortsetzung „Treatment comparisons for adult (>18 years old) acute leukemias (ALL or AML)“

Characteristic	TCD			M/C			Total		
	ALL (N=18)	AML (N=40)	Total (N=58)	ALL (N=29)	AML (N=35)	Total (N=64)	ALL (N=47)	AML (N=75)	Total (N=122)
<b>Donor CMV Serostatus</b>									
Negative	13 (72.2%)	27 (67.5%)	40 (69.0%)	20 (69.0%)	24 (68.6%)	44 (68.8%)	33 (70.2%)	51 (68.0%)	84 (68.9%)
Positive	5 (27.8%)	13 (32.5%)	18 (31.0%)	8 (27.6%)	8 (22.9%)	16 (25.0%)	13 (27.7%)	21 (28.0%)	34 (27.9%)
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.5%)	3 (8.6%)	4 (6.3%)	1 (2.1%)	3 (4.0%)	4 (3.3%)
<b>Recipient/Donor CMV Serostatus</b>									
Negative/Negative	7 (38.9%)	17 (42.5%)	24 (41.4%)	10 (34.5%)	13 (37.1%)	23 (35.9%)	17 (36.2%)	30 (40.0%)	47 (38.5%)
Negative/Positive	3 (16.7%)	5 (12.5%)	8 (13.8%)	4 (13.8%)	6 (17.1%)	10 (15.6%)	7 (14.9%)	11 (14.7%)	18 (14.8%)
Positive/Positive	2 (11.1%)	7 (17.5%)	9 (15.5%)	3 (10.3%)	2 (5.7%)	5 (7.8%)	5 (10.6%)	9 (12.0%)	14 (11.5%)
Positive/Negative	6 (33.3%)	10 (25.0%)	16 (27.6%)	9 (31.0%)	11 (31.4%)	20 (31.3%)	15 (31.9%)	21 (28.0%)	36 (29.5%)
Unknown	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (1.7%)	3 (10.3%)	3 (8.6%)	6 (9.4%)	3 (6.4%)	4 (5.3%)	7 (5.7%)
<b>HLA Matching</b>									
5 of 6	5 (27.8%)	4 (10.0%)	9 (15.5%)	8 (27.6%)	5 (14.3%)	13 (20.3%)	13 (27.7%)	9 (12.0%)	22 (18.0%)
6 of 6	13 (72.2%)	36 (90.0%)	49 (84.5%)	21 (72.4%)	30 (85.7%)	51 (79.7%)	34 (72.3%)	66 (88.0%)	100 (82.0%)

Fortsetzung „Treatment comparisons for adult (>18 years old) acute leukemias (ALL or AML)“

Characteristic	TCD				M/C				Total									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%						
Disease Status																		
Primary Induction Failure	0	(0.0%)	7	(17.5%)	7	(12.1%)	2	(6.9%)	3	(8.6%)	5	(7.8%)	2	(4.3%)	10	(13.3%)	12	(9.8%)
First CR	5	(27.8%)	13	(32.5%)	18	(31.0%)	10	(34.5%)	10	(28.6%)	20	(31.3%)	15	(31.9%)	23	(30.7%)	38	(31.2%)
Second CR	6	(33.3%)	12	(30.0%)	18	(31.0%)	9	(31.0%)	12	(34.3%)	21	(32.8%)	15	(31.9%)	24	(32.0%)	39	(32.0%)
Third CR	0	(0.0%)	1	(2.5%)	1	(1.7%)	1	(3.5%)	0	(0.0%)	1	(1.6%)	1	(2.1%)	1	(1.3%)	2	(1.6%)
>=Fourth CR	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(3.5%)	0	(0.0%)	1	(1.6%)	1	(2.1%)	0	(0.0%)	1	(0.8%)
First Relapse	2	(11.1%)	4	(10.0%)	6	(10.3%)	3	(10.3%)	5	(14.3%)	8	(12.5%)	5	(10.6%)	9	(12.0%)	14	(11.5%)
Second or Greater Relapse	5	(27.8%)	3	(7.5%)	8	(13.8%)	2	(6.9%)	3	(8.6%)	5	(7.8%)	7	(14.9%)	6	(8.0%)	13	(10.7%)
Unknown	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(3.5%)	2	(5.7%)	3	(4.7%)	1	(2.1%)	2	(2.7%)	3	(2.5%)

TCD: T-cell depletion; M/C: methotrexate/cyclosporine A

Outcomes for adult (>18 years of age) ALL or AML by treatment

<b>Outcome</b>	<b>M/C</b>	<b>TCD</b>	<b>All</b>
<b>Disease-Free Survival at 180 Days</b>			
AML	22.9% (95% CI 8.9%-36.8%)	22.0% (95% CI 9.0%-35.0%)	22.5% (95% CI 13.0%-32.0%)
ALL	26.8% (95% CI 10.4%-43.2%)	11.1% (95% CI 0.0%-25.6%)	20.4% (95% CI 8.6%-32.2%)
Total	24.7% (95% CI 14.1%-35.4%)	18.3% (95% CI 8.1%-28.5%)	21.7% (95% CI 14.3%-29.1%)
<b>Overall Survival at 180 Days</b>			
AML	22.9% (95% CI 8.9%-36.8%)	24.2% (95% CI 10.7%-37.8%)	23.7% (95% CI 14.0%-33.4%)
ALL	26.6% (95% CI 10.2%-42.9%)	11.1% (95% CI 0.0%-25.6%)	20.1% (95% CI 8.3%-31.9%)
Total	24.7% (95% CI 14.0%-35.3%)	19.9% (95% CI 9.4%-30.5%)	22.4% (95% CI 14.9%-29.9%)
<b>Engraftment at Day 42</b>			
AML	81.8% (95% CI 67.9%-95.7%)	95.0% (95% CI 87.2%-100.0%)	91.8% (95% CI 85.3%-98.3%)
ALL	75.0% (95% CI 57.9%-92.1%)	88.9% (95% CI 71.8%-100.0%)	82.6% (95% CI 71.0%-94.2%)
Total	82.0% (95% CI 72.2%-91.8%)	93.1% (95% CI 86.0%-100.0%)	88.2% (95% CI 82.3%-94.1%)
<b>Acute GVHD Grades II-IV at 100 days</b>			
AML	63.6% (95% CI 46.5%-80.7%)	35.0% (95% CI 19.9%-50.1%)	47.9% (95% CI 36.3%-59.5%)
ALL	57.1% (95% CI 37.9%-76.3%)	38.9% (95% CI 15.2%-62.6%)	50.0% (95% CI 35.3%-64.7%)
Total	60.7% (95% CI 48.2%-73.2%)	36.2% (95% CI 23.7%-78.7%)	48.7% (95% CI 39.7%-57.7%)
<b>Acute GVHD Grades III-IV at 100 days</b>			
AML	39.4% (95% CI 22.3%-56.5%)	7.5% (95% CI 0.7%-15.7%)	21.9% (95% CI 12.3%-31.5%)
ALL	25.0% (95% CI 8.5%-41.5%)	22.2% (95% CI 2.0%-42.4%)	23.9% (95% CI 11.4%-36.4%)
Total	32.8% (95% CI 20.8%-44.8%)	12.1% (95% CI 3.7%-20.5%)	22.7% (95% CI 15.1%-30.3%)

Fortsetzung „Outcomes for adult (>18 years of age) ALL or AML by treatment“

<b>Outcome</b>	<b>M/C</b>	<b>TCD</b>	<b>All</b>
Chronic GVHD at 2 years			
AML	27.3% (95% CI 11.4%-43.2%)	30.0% (95% CI 14.9%-45.1%)	28.8% (95% CI 18.2%-39.4%)
ALL	32.1% (95% CI 13.9%-50.3%)	11.1% (95% CI 0.0%-26.8%)	23.9% (95% CI 11.2%-36.6%)
Total	29.5% (95% CI 17.7%-41.3%)	24.1% (95% CI 12.7%-35.5%)	26.9% (95% CI 18.9%-34.9%)
Infection (severe, life-threatening or fatal) at 1 year			
AML	78.8% (95% CI 64.1%-93.5%)	90.0% (95% CI 79.8%-100.0%)	84.9% (95% CI 76.3%-93.5%)
ALL	85.7% (95% CI 75.5%-95.9%)	88.9% (95% CI 72.2%-100.0%)	89.1% (95% CI 79.1%-99.1%)
Total	82.0% (95% CI 71.8%-92.2%)	91.4% (95% CI 83.6%-99.2%)	86.6% (95% CI 80.3%-92.9%)
Transplant Related Mortality at 3 years			
AML	45.5% (95% CI 28.1%-62.9%)	45.2% (95% CI 29.3%-61.1%)	45.3% (95% CI 33.7%-56.9%)
ALL	57.9% (95% CI 38.7%-77.1%)	83.3% (95% CI 63.9%-100.0%)	68.3% (95% CI 54.2%-82.4%)
Total	51.1% (95% CI 38.4%-63.8%)	57.2% (95% CI 44.1%-70.3%)	54.1% (95% CI 45.1%-63.1%)
Relapse at 3 years			
AML	30.3% (95% CI 14.0%-46.6%)	32.7% (95% CI 17.6%-47.8%)	31.6% (95% CI 20.8%-42.4%)
ALL	14.3% (95% CI 0.8%-27.8%)	5.6% (95% CI 0.0%-17.0%)	10.9% (95% CI 1.7%-20.1%)
Total	23.0% (95% CI 12.2%-33.8%)	24.5% (95% CI 13.1%-35.9%)	23.6% (95% CI 16.0%-31.2%)

### Zusatzdaten aus dem EBMT Register zur Fremdspendertransplantation bei ALL und ALL

Calculations are done on patients meeting the following conditions: the 1st transplant was an allograft, the donor was MUD or identical sibling, the acute leukaemia was primary. Start time was the date of the 1st transplant. When the patient had a subsequent transplant, OS was censored on the date of the subsequent transplant; DFS was only calculated when information on whether the patient relapsed or did not relapse before that subsequent transplant was available.

Disease	Source of stem cells	Number of patients	Age Median (range)	Status at transplant	Number patients	DFS 3 years	95% CI	Number of patients	OS 3 years	95% CI	OS 5 years	95% CI	+/- DLI
ALL	BM	922	28(18 --64)	CR1	578	42.9	37.7-48.0	609	52.4	47.1-57.4	49.3	43.7-54.7	+ 10 - 262
	PBSC	642	32 (18 - 66)	CR2	364	30.6	25.3-36.1	377	34.9	29.2-40.7	31.9	26.0-37.9	
	CB	10	10 (20 - 47)	Other	286	19.7	14.5-25.5	543	18.2	14.3-22.3	17.2	13.2-21.6	
AML	BM	1106	36 (18 - 76)	CR1	711	47.8	43.1-52.4	744	54.0	49.3-58.4	51.7	46.7-56.6	+ 97 - 458
	PBSC	1203	45 (18 - 77)	CR2	566	40.3	35.5-45.1	595	44.0	39.1-48.7	40.1	35.8-46.0	
	CB	9	35 (25 - 54)	Other	446	32.1	27.1-37.3	900	25.2	21.7-28.9	21.4	17.5-25.5	

Survival data are calculated on MUD transplanted at =>18, all stem cell sources grouped. It has been calculated separately for each status at transplant. DFS was calculated only on only those patients for which we know status after transplant was CR, with the exception of patients who died within the first 100 days, without a relapse status, and were in CR at transplant. This last group of patients were considered to have died without relapse and date of death was the date of the event\*. OS patients were censored at date of last follow up if alive or at date of next subsequent transplant, whichever was earliest. DFS patients were censored at date of next transplant or last date for non relapsed living patients, whichever was earliest. Where there were no dates with information on non relapse and no dates with information on relapse, the patients were excluded from analysis.

**Zusatzdaten aus dem EBMT Register zur Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufreinigung des Transplantats bei ALL und AML**

Calculations are done on patients meeting the following conditions: the 1st transplant was an allograft, the donor was MUD or identical sibling, the acute leukaemia was primary. Start time was the date of the 1st transplant. When the patient had a subsequent transplant, OS was censored on the date of the subsequent transplant; DFS was only calculated when information on whether the patient relapsed or did not relapse before that subsequent transplant was available.

<b>T-cell depletion</b>														
Disease	Source of stem cells	Donor relation	Number of patients	Age Median (range)	Status at trans-plant	Number of patients	DFS 3 years	95% CI	Number of patients	OS 3 years	95% CI	OS 5 years	95% CI	+/- DLI
ALL	BM	sib/mud	323	28 (18 - 64)	CR1	234	50.2	43.5-56.5	245	54.1	47.5-60.3	51.5	44.8-57.8	-
	PBSC		47	31 (18 - 62)	CR2	53	43.2	29.0-56.6	63	52.5	38.4-64.5	50.0	35.3-62.3	-
	CB		3	24 (21 - 46)	Other	30	31.1	9.6-40.0	67	24.3	14.5-35.5	22.4	12.3-33.5	-
AML	BM	sib/mud	514	34 (18 - 60)	CR1	387	52.6	47.3-57.7	416	56.1	50.8-61.0	55.0	50.0-60.0	-
	PBSC		105	42 (20 - 65)	CR2	73	36.5	25.4-47.7	84	39.1	28.0-50.0	39.1	28.0-50.0	-
	CB		6	30 (19 - 53)	Other	46	39.0	21.9-50.3	120	29.2	20.7-38.2	29.2	20.8-38.2	-
We have taken only transplants with "ex vivo" negative selection. Both donor types and sources of stem cell are grouped. Otherwise, calculations as above.														

<b>CD34 positive selection</b>														
<b>Disease</b>	<b>Source of stem cells</b>	<b>Donor relation</b>	<b>Number of patients</b>	<b>Age Median (range)</b>	<b>Status at trans-plant</b>	<b>Number of patients</b>	<b>DFS 3 years</b>	<b>95% CI</b>	<b>Number of patients</b>	<b>OS 3 years</b>	<b>95% CI</b>	<b>OS 5 years</b>	<b>95% CI</b>	<b>+/- DLI</b>
ALL	BM	sib/mud	42	32 (18 – 60)	CR1	87	56.8	44.8-67.1	91	63.0	51.1-72.8	60.4 43.0	47.8-70.8	-
	PBSC		80	32 (18 – 62)	CR2	15	29.4	7.9-55.6	15	43.0	15.2-68.4	-	15.2-68.4	-
	CB		0	-	Other	6	-	-	15	-	-	-	-	-
AML	BM	sib/mud	40	38 (24 – 60)	CR1	132	43.2	33.6-52.3	138	45.7	35.7-55.1 13.6-48.8	43.7	33.4-54.5	-
	PBSC		141	46 (19 – 64)	CR2	25	30.3	13.7-48.9	26	30.2	-	30.2	13.6-48.8	-
	CB		0	-	Other	7	-	-	18	-	-	-	-	-
We have taken only transplants with „ex vivo“ MoAB positive selection. All donor types and sources of stem cell are grouped. Otherwise, calculations as above														

## **F.2: Bisher unveröffentlichte Studien**

### **Liste bisher unveröffentlicher Registerevaluierungen aus dem CIBMTR**

CIBMTR studies involving allogeneic stem cell transplants for acute leukemia

In press

1. Autotransplantation versus HLA-matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukemia: A retrospective comparison from the National Marrow Donor Program, the International Bone Marrow Transplant Registry and the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry.
2. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografts for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission.

Studies in progress

1. Treatment of relapsed and refractory AML: Outcomes after hematopoietic stem cell transplantation and salvage chemotherapy.
2. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia.
3. Outcome of adult patients aged  $\leq 60$  years with t(8;21) positive acute myeloid leukemia: Comparison of cytarabine based chemotherapy with allogeneic stem cell transplantation for consolidation therapy: A collaborative study between the German AML Intergroup and the CIBMTR.
4. Outcome of hematopoietic transplantation in patients with active leukemia at the time of transplant.
5. Comparison of autologous hematopoietic stem cell transplantation and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute promyelocytic (APL) in second complete remission.
6. Transplant outcomes in patients with AML or MDS  $> 55$  years of age.
7. Comparison of autologous blood cell and HLA-identical sibling transplants for acute myeloid leukemia in first complete remission.
8. Impact of Cytogenetics on Outcome of Matched Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for patients with AML
9. Unrelated donor stem cell transplantation in AML and all patients who failed an autologous transplant.
10. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Comparative analysis of autologous and unrelated donor bone marrow transplantation.
11. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation in AML using reduced intensity and nonmyeloablative preparative regimens.
12. The outcome and prognostic features of adult patients with philadelphia negative acute lymphoblastic leukemia who received allogeneic stem cell transplants from unrelated donors in first complete remission.
13. Evaluation of donor leukocyte infusions to treat relapsed hematologic malignancies after related and unrelated donor myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.
14. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia with adverse-risk karyotype in first complete remission with myeloablative conditioning using matched related or alternative donors.
15. Analysis of second unrelated donor allografts for relapsed leukemia: Comparison of transplant using the same vs a different donor.
16. Extramedullary relapse following allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia.

## **ANHANG G: Weiterer Zeitplan**

<b>Arbeitsschritt</b>	<b>Termin (geplant)</b>
Einholung von Stellungnahmen	Bis drei Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Diskussion der Stellungnahmen	August 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	Oktober 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA