

IQWiG-Berichte · Jahr: 2008 Nr. 28

Fremdspenderstammzell- transplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie

Arbeitspapier

Version 1.0
Stand: 22.01.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fremdspender-Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie

Auftraggeber:

IQWiG

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel: 0221/35685-0
Fax: 0221/35685-1
Berichte@iqwig.de
www.iqwig.de

ISSN

1864-2500

Dieses Arbeitspapier wurde intern im Rahmen des am 21.12.2004 vom Gemeinsamen Bundesausschuss an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen erteilten Generalauftrags erstellt.

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

Schlagwörter: Erworbene schwere aplastische Anämie, SAA, Stammzelltransplantation, immunsuppressive Therapie, nichtverwandte Spender

Das vorliegende Arbeitspapier soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fremdspender-Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie. Arbeitspapier. Köln: IQWiG; 2008.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	2
3 Projektablauf	3
4 Methoden	4
5 Ergebnisse	5
5.1 Studiendesign.....	5
5.2 Studienergebnisse	6
6 Gesamtbewertung	11
7 Literatur.....	12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studiencharakteristika	7
Tabelle 2: Patientencharakteristika	8
Tabelle 3: Angaben zur Stammzelltransplantation und zur immunsuppressiven Therapie	9
Tabelle 4: Studienergebnisse.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Aplastic Anemia
AD	Alternative Donor
ATG	Antithymozytenglobulin
CsA	Cyclosporin A
Cy	Cyclophosphamid
Flu	Fludarabine
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
Gy	Gray
HLA	Human Leukocyte Antigen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Immunsuppressive Therapie
LFR	Local Field Radiation
MePred	Methylprednisolon
MMRD	Mismatched Related Donor
MMUD	Mismatched Unrelated Donor
MRD	Matched Related Donor
MUD	Matched Unrelated Donor
SAA	Severe Aplastic Anemia
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Total Body Irridation
UCB	Unrelated Cord Blood
VSAA	Very Severe Aplastic Anemia
w	weiblich

1 Hintergrund

Im April 2007 wurde der Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Stammzelltransplantation bei Patienten mit erworbener schwerer aplastischer Anämie mit Stand Februar 2007 (im Folgenden kurz: Abschlussbericht 2007) veröffentlicht [1]. Ziel der damaligen Untersuchung war nach Auftrag durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung der Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender im Vergleich zur immunsuppressiven Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele anhand von zu diesem Thema publizierter Literatur (Auftrag N05-03B).

Wesentliches Ergebnis des Abschlussberichts 2007 war, dass trotz einer extensiven und systematischen Literaturrecherche keine direkt vergleichenden und vollständig publizierten, das heißt mit hinreichender Sicherheit bewertbaren, Studien gefunden wurden. Dies führte zu dem Fazit, dass eine Stammzelltransplantation mit einem nichtverwandten Spender (Fremdspender-Stammzelltransplantation) bei Patienten mit erworbener schwerer aplastischer Anämie außerhalb von kontrollierten klinischen Studien nicht vertretbar erscheine. Ausgehend von nichtvergleichenden Studien zur Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender bei Patienten nach erfolgloser immunsuppressiver Therapie (gemäß der Definition in den jeweiligen Studien), wurde es jedoch dennoch als gerechtfertigt angesehen, Patienten, für die keine immunsuppressive Therapie mehr infrage komme, also keine adäquate Therapiealternative bestehe, die Fremdspender-Stammzelltransplantation anzubieten. Gleichfalls wurde im Abschlussbericht 2007 darauf hingewiesen, dass eine noch nicht publizierte prospektiv vergleichende Studie identifiziert wurde, die möglicherweise bei einer Nutzenbewertung berücksichtigt werden könne, sobald die Studiendaten veröffentlicht beziehungsweise öffentlich zugänglich gemacht worden sind [2].

Das durch das IQWiG nachfolgend betriebene Literaturscreening hat ergeben, dass die Ergebnisse dieser Studie inzwischen als elektronische Vorabpublikation vorliegen [3], so dass eine Bewertung der Studie und entsprechende Information des G-BA darüber im Rahmen des Generalauftrags angezeigt ist.

2 Ziel der Untersuchung

Im April 2007 wurde der Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Stammzelltransplantation bei Patienten mit erworbener schwerer aplastischer Anämie mit Stand Februar 2007 (im Folgenden kurz: Abschlussbericht 2007) veröffentlicht [1].

Ziel der damaligen Untersuchung war die Bewertung von Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender bei Patienten mit erworbener schwerer und sehr schwerer aplastischer Anämie im Vergleich zur immunsuppressiven Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Das Ziel des vorliegenden Arbeitspapiers bestand darin, festzustellen, ob die Ergebnisse der zwischenzeitlich vollständig publizierten, einzigen prospektiven Studie zum direkten Vergleich von Fremdspender-Stammzelltransplantation mit immunsuppressiver Therapie das damalige Fazit entscheidend verändern kann.

3 Projektablauf

Nach Publikation des Abschlussberichts 2007 erfolgte durch das IQWiG ein weiteres Literaturscreening in der bibliographische Literaturdatenbank PUBMED. Es war dabei insbesondere das Ziel, zu recherchieren, ob die im Rahmen der Erstellung des Abschlussberichts 2007 identifizierte einzige prospektiv vergleichende Studie zwischen Fremspender-Stammzelltransplantation und immunsuppressiver Therapie vollständig publiziert ist.

Im Dezember 2007 wurde die elektronische Vorabpublikation dieser Studie registriert [3]. Daraufhin wurde die Studie einer Bewertung unterzogen.

4 Methoden

Das Design und die Ergebnisse der Studie wurden von einem Gutachter extrahiert und bewertet. Ein zweiter Gutachter überprüfte die Datenextraktion und die Bewertung. Etwaige Diskrepanzen in der Extraktion und Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Gutachtern aufgelöst. Die Datenextraktion orientierte sich am Abschlussbericht 2007.

5 Ergebnisse

5.1 Studiendesign

Kosaka et al. [3] berichten über 205 weniger als 18 Jahre alte Patienten mit einer erworbenen, schweren (86) bzw. sehr schweren (119) aplastischen Anämie (SAA bzw. VSAA), bei denen kein geeigneter, HLA-angepasster („matched“) Familienspender („matched related donor“, MRD) für eine Erstlinientherapie zur Verfügung stand und bei denen die Diagnosestellung vor Einleitung einer Ersttherapie höchstens 180 Tage zurücklag (AA-97-Studie). Die Patienten wurden zwischen Oktober 1997 und April 2004 in 79 Zentren in Japan behandelt.

Sieben Patienten verstarben innerhalb der ersten 6 Monate nach Patientenregistrierung und wurden aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 198 Patienten erhielten eine Immunsuppressive Therapie (IS) innerhalb von im Median 13 (Spannweite 1-94, SAA) bzw. 19 (1-179, VSAA) Tagen nach Diagnosestellung. Ein komplettes oder partielles Therapieansprechen („response“) innerhalb von 6 Monaten nach Therapiebeginn wurde bei 138 (70 %) der Patienten beobachtet (davon 19 % mit einem kompletten Ansprechen). Bei den verbleibenden 60 Patienten war somit aufgrund eines fehlenden Therapieansprechens eine Zweitlinientherapie erforderlich, von denen allerdings 5 ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) entwickelt hatten. Diese und 3 weitere Patienten, für die (noch) nach einem geeigneten (alternativen) Spender („alternative donor“, AD) für eine Stammzelltransplantation gesucht wurde, wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, so dass letztlich 52 Patienten für die Bewertung der Zweitlinientherapie verblieben.

Von diesen 52 Patienten erhielten 31 eine Stammzelltransplantation von einem alternativen Spender, davon 25 (81 %) mit einem HLA-angepassten Fremdspender („matched unrelated donor“, MUD, siehe Tabelle 1). Bei den restlichen 21 Patienten, für die kein geeigneter Spender (innerhalb von 6 Monaten nach Erstlinientherapie) gefunden werden konnte, erfolgte eine Wiederholung der IS. Die Zuteilung der Patienten auf die Gruppen wurde somit offenbar aufgrund der Spenderverfügbarkeit vorgenommen, was eine bedingte Zufälligkeit der Gruppenzuteilung bedeuten könnte (sogenannte genetische Randomisierung). Jedoch fehlen genauere Angaben dazu, wie die Zuteilung zu den beiden Therapiealternativen vorgenommen wurde. Die beiden Gruppen waren bezüglich der Unterscheidung in SAA und VSAA sowie der Geschlechtsverteilung nicht vergleichbar (siehe Tabelle 2): Zwei Drittel der Patienten unter IS hatten eine VSAA (gegenüber 32 % mit AD-Stammzelltransplantation, $p = 0,030$, exakter Fisher-Test, eigene Berechnung), ein Drittel war weiblich (gegenüber 55 %, $p = 0,213$). Die mediane Nachbeobachtungszeit war in der IS-Gruppe nahezu doppelt so lang (66 [Spannweite 9-80] gegenüber 35 [4-83] Monaten). Diese Unterschiede wurden in der Publikation nicht weiter thematisiert und blieben auch in der Auswertung unberücksichtigt. Im medianen Alter, bei der zu Grunde liegenden Ursache für die Erkrankung und in der medianen Zeit von Diagnosestellung bis Beginn der Zweitlinientherapie waren keine größeren Unterschiede erkennbar. Weitere Details zu den Patientencharakteristika und den durchgeführten Therapien können den Tabellen 2 und 3 entnommen werden. Es sei lediglich noch darauf hingewiesen,

dass für die Wiederholung der IS wie bei der Erstlinien-IS Pferde-ATG (Antithymozytenglobulin) verwendet wurde, während zur Konditionierung bei der Stammzelltransplantation Kaninchen-ATG zum Einsatz kam.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Überleben ohne Therapieversagen („failure free survival“, FFS) festgelegt. Als Therapieversagen waren Tod, das Nichterreichen eines Therapieansprechens innerhalb von 6 Monaten, die Krankheitsprogression mit der Notwendigkeit einer klinischen Intervention und das Wiederauftreten der Erkrankung („relapse“) definiert. Daneben sollte das Gesamt-Überleben betrachtet werden. Die Überlebenszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Als statistisches Testverfahren zum Vergleich der Überlebenszeiten wurde der log-rank-Test eingesetzt.

5.2 Studienergebnisse

In der Publikation wird ein 5-Jahres-FFS von 9,5 % in der IS-Gruppe im Vergleich zu 83,9 % nach AD-Stammzelltransplantation angegeben ($p < 0,001$, Tabelle 4). Dies entspricht einem relativen Risiko für die IS-Gruppe von 8,8, ein Therapieversagen erlitten zu haben (eigene Berechnung). Im Gesamt-Überleben (nach ebenfalls vermutlich 5 Jahren) wurde demgegenüber kein (wesentlicher) Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet (IS: 95,2 %, AD-Stammzelltransplantation: 93,5 %, keine Angabe eines p-Werts).

Der sehr große Unterschied im FFS wird allerdings dadurch relativiert, dass in der Berechnung für die IS-Gruppe keine sogenannten späten Responder, das waren Patienten mit einem Therapieansprechen (erst) zwischen 6 und 12 Monaten, berücksichtigt wurden. Von den 21 Patienten aus dieser Gruppe konnte aufgrund einer anaphylaktoiden Reaktion auf ATG die IS bei 3 Patienten nicht vollständig durchgeführt werden. Zwei dieser 3 Patienten erlebten ein spätes Therapieansprechen („late response“), der dritte Patient verstarb. Bei 16 der restlichen 18 Patienten konnte innerhalb von 6 Monaten kein Therapieansprechen beobachtet werden. Von den 16 Patienten ohne Therapieansprechen erhielten dann (doch) 8 Patienten eine Drittlinien-Stammzelltransplantation (5 MUD, 3 MMUD), bei den anderen 8 wurde wiederum bei 4 ein spätes Therapieansprechen gesehen. Unter (adäquater) Berücksichtigung der insgesamt 6 Patienten mit einem späten Therapieansprechen, von denen unklar blieb, ob womöglich im weiteren Verlauf die Erkrankung wieder aufgetreten war, bei der Berechnung des FFS könnte dies gegebenenfalls für die IS-Gruppe deutlich günstiger ausfallen.

Bei 5 Patienten in der AD-Stammzelltransplantationsgruppe kam es nicht zu einem Anwachsen („engraftment“) des Transplantats; von diesen verstarben 2 Patienten aufgrund von Infektionen, bei den verbleibenden konnte eine zweite Stammzelltransplantation mit einem AD erfolgreich vorgenommen werden. Weiterhin wurden jeweils 4 Fälle von akuter (Grad 2-4) und chronischer GvHD („graft versus host disease“) dokumentiert, letztere ohne Angabe zum Schweregrad. In der IS-Gruppe wurden neben den 3 Patienten mit anaphylaktoider Reaktion auf ATG, von denen 1 Patient verstarb, keine weiteren Komplikationen genannt.

Bei 10 Patienten traten nach IS neue klonale zytogenetische Abnormalitäten auf, von denen 8 nachfolgend eine AD-Stammzelltransplantation erhielten und von diesen wiederum 6 bei Beobachtungsende noch am Leben waren. Für die Einordnung der Häufigkeit dieser Befunde wäre es notwendig, zu wissen, auf welches Kollektiv sich diese Daten bezogen. Dies wird aus der Publikation nicht ganz deutlich, vermutlich bildete aber das Ausgangskollektiv von etwa 200 Patienten den Bezugspunkt.

Tabelle 1: Studiencharakteristika

Design	Zahl der Patienten	Zahl der Zentren	Ort der Durchführung	Rekrutierungszeitraum
Prospektiv; vergleichend Zuteilung vermutlich aufgrund Spenderverfügbarkeit ^a Zweitlinien-Therapie: IS versus SZT mit alternativem Spender	52 (von initial 205) IS: 21 AD: 31	Unklar (initial 79) ^b	Japan	1997–2004
<p>a: Dieser Zuteilungsmodus kann nur indirekt der Publikation entnommen werden, genauere Angaben fehlen.</p> <p>b: Die 205 initial in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in 79 Zentren rekrutiert. Es bleibt unklar, auf wie viele Zentren sich die 52 Patienten für den Vergleich immunsuppressive Therapie versus AD-Stammzelltransplantation verteilen.</p> <p>IS: Immunsuppressive Therapie SZT: Stammzelltransplantation AD: Alternative Donor</p>				

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Einschlusskriterien und andere Charakteristika	VSAA (%)	Ursache idiopathisch (%)	Alter (Jahre) ^a	Geschlecht w (%)	Zeit von Diagnose bis Zweitlinien-Therapie (Monate) ^a
Alter < 18 Jahre	IS: 67 ^b	IS: 81	IS: 9 (2-17)	IS: 33 ^c	IS: 7 (5-25)
Kein Ansprechen (komplette oder partielle Remission) auf erste IS nach 6 Monaten	AD: 32	AD: 94	AD: 8 (0-17)	AD: 55	AD: 8 (5-20)
Diagnosestellung vor Ersttherapie < 6 Monate					
IS-Protokoll (Ersttherapie): ATG (Pferd) / CsA / MePred (/ G-CSF) ^d					
<p>a: Angabe als Median und Spannweite (in Klammern)</p> <p>b: Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant: p = 0,030, exakter Fisher-Test, eigene Berechnung</p> <p>c: Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant: p = 0,213, exakter Fisher-Test, eigene Berechnung</p> <p>d: Patienten mit nicht sehr schwerer SAA erhielten nur dann G-CSF, wenn eine schwere Infektion dokumentiert wurde</p> <p>VSAA: Very Severe Aplastic Anemia w: weiblich IS: Immunsuppressive Therapie SZT: Stammzelltransplantation AD: Alternative Donor</p> <p>ATG: Antithymozytenglobulin CsA: Cyclosporin A MePred: Methylprednisolon G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor</p>					

Tabelle 3: Angaben zur Stammzelltransplantation und zur immunsuppressiven Therapie

Nachbeobachtungszeit (Monate)^a	Stammzelltransplantation	Immunsuppressive Therapie
IS: 66 (9-80) AD: 35 (4-83)	HLA-Übereinstimmung: 25 MUD, 4 MMRD, 2 UCB Konditionierung: Cy + ATG (Kaninchen) + TBI (10 Gy): 20 Cy + ATG (Kaninchen) + Flu + LFR (3 Gy): 4 Sonstiges (nicht näher bezeichnet): 7 GvHD-Prophylaxe: CsA oder Tacrolimus + Methotrexat	ATG (Pferd) / CsA / MePred (/ G-CSF) ^b Salvage-SZT: 5 MUD, 3 MMUD ^c
<p>a: Angabe als Median und Spannweite (in Klammern)</p> <p>b: Gleiches Therapieregime wie für die Erstbehandlung</p> <p>c: Bei Nicht-Vorliegen eines Therapieansprechens nach 6 Monaten konnten die Patienten eine Drittlinien-SZT erhalten. Insgesamt 8 Patienten erhielten eine solche Drittlinien-SZT.</p> <p>IS: Immunsuppressive Therapie AD: Alternative Donor</p> <p>HLA: Human Leukocyte Antigen MUD: Matched Unrelated Donor MMRD: Mismatched Related Donor UCB: Unrelated Cord Blood</p> <p>ATG: Antithymozytenglobulin CsA: Cyclosporin A MePred: Methylprednisolon G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor</p> <p>SZT: Stammzelltransplantation MMUD: Mismatched Unrelated Donor</p> <p>Cy: Cyclophosphamid TBI: Total Body Irridation Gy: Gray Flu: Fludarabine LFR: Local Field Radiation</p> <p>GvHD: Graft versus Host Disease</p>		

Tabelle 4: Studienergebnisse

Zeitpunkt	Gesamt-Überleben (%) ^a	Überleben ohne Therapieversagen (%) ^{a,b}	Komplikationen IS ^c	Komplikationen SZT ^c
5 Jahre	IS: 95,2 (6,7) AD: 93,5 (4,2)	IS: 9,5 (9,0) ^d AD: 83,9 (16,1)	Anaphylaktoide Reaktion auf ATG: 3 ^e	Kein Anwachsen des Transplantats: 5 ^f Akute GvHD: 4 ^g Chronische GvHD: 4 ^h
<p>a: Angabe als Kaplan-Meier-Schätzer, mit (vermutlich) Standardfehler in Klammern</p> <p>b: Therapieversagen: Tod, Nichterreichen eines Therapieansprechens innerhalb von 6 Monaten, Krankheitsprogression mit der Notwendigkeit einer klinischen Intervention oder Wiederauftreten der Erkrankung</p> <p>c: Angabe als Anzahl betroffener Patienten</p> <p>d: Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant: $p < 0,001$</p> <p>e: davon 1 Patient verstorben</p> <p>f: davon 2 Patienten verstorben; Diskrepanz in Publikation: In Abbildung 1 wird die Zahl der verstorbenen Patienten (offenbar fälschlicherweise) mit 3 angegeben.</p> <p>g: Grad II-IV</p> <p>h: Keine Schweregradangabe</p> <p>SZT: Stammzelltransplantation IS: Immunsuppressive Therapie AD: Alternative Donor GvHD: Graft versus Host Disease</p>				

6 Gesamtbewertung

Dies ist die erste publizierte Studie, die einen direkten Vergleich der IS mit einer Fremdspender-Stammzelltransplantation zur Zweitlinientherapie bei Patienten mit initialem Therapieversagen unter IS-Erstlinientherapie ermöglicht. Von den Patienten mit einer AD-Stammzelltransplantation hatten mehr als 80 % einen nichtverwandten Spender, so dass davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse dieser Transplantationsform zugeordnet werden können und somit die Intervention der Zielsetzung des IQWiG-Berichts zur Stammzelltransplantation bei erworbener SAA entspricht [1].

In der Publikation werden nahezu dramatisch bessere Ergebnisse bezogen auf den primären Endpunkt zu Gunsten der Stammzelltransplantation mit einem AD beschrieben. Diese Ergebnisse müssen allerdings aus 2 Gründen relativiert werden: Erstens waren die Patientenpopulationen offensichtlich nicht vergleichbar. Dies ist insbesondere deshalb überraschend, da es sich vom Ansatz her offenbar um eine „genetisch randomisierte“ Studie handelt. Ob das einen Einfluss auf den Therapievergleich haben könnte, bleibt unklar, da das Problem in der Publikation nicht thematisiert wird und keine multifaktorielle Analyse vorgelegt wurde, um für die Unterschiede in den Patientenpopulationen zu adjustieren. Zweitens wurden 6 Patienten mit spätem Therapieansprechen in der IS-Gruppe dennoch als Therapieversager gewertet. Da der weitere Verlauf dieser Patienten nicht dargestellt wird, bleiben auch hier mögliche Konsequenzen auf das Ergebnis unklar.

Trotz dieser beiden fraglichen Aspekte, die die Ergebnissicherheit verringern, wird aufgrund des beobachteten, sehr großen Unterschieds beim FFS davon ausgegangen, dass bei Kindern und Jugendlichen bei der Zweitlinientherapie der SAA ein Therapieeffekt zu Gunsten der AD-Stammzelltransplantation gegenüber einer erneuten IS wahrscheinlich ist. Dies führt gegenüber dem Fazit des IQWiG-Abschlussberichts zu einer veränderten Einordnung des Stellenwerts der Fremdspender-Stammzelltransplantation bei Patienten mit einer erworbenen SAA dahingehend, dass nun ein Hinweis auf einen (Zusatz-) Nutzen der Fremdspender-Stammzelltransplantation als Zweitlinientherapie beim Therapieziel Überleben ohne Therapieversagen (zum Zeitpunkt 5 Jahre) vorliegt. Beim Gesamtüberleben (vermutlich ebenfalls zum Zeitpunkt 5 Jahre) wurde kein (wesentlicher) Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht absehbar, dass diese Ergebnisse in einer weiteren, ähnlich angelegten Studie reproduziert werden. Es muss betont werden, dass sich die Ergebnisse allein auf Kinder und Jugendliche beziehen. Eine Übertragbarkeit auf junge Erwachsene erscheint plausibel. Wo jedoch die (Alters-)Grenze für eine mögliche Übertragbarkeit liegt, bleibt unklar.

7 Literatur

- [1] IQWiG. Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie. Abschlussbericht N05-03B. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Februar 2007 [Online]. [Zugriff am 14.01.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/N05-03B_Abschlussbericht_Stammzelltransplantation_bei_schwerer_aplastischer_Anaemie.pdf
- [2] Kosaka Y, Kobayashi R, Ayukawa H, Kato K, Kaneko T, Kigasawa H, et al. Prospective Multicenter Trial Comparing Repeated Immunosuppressive Therapy (IST) with Stem Cell Transplantation (SCT) from an Alternative Donor as a Second-Line Treatment for Children with Acquired Aplastic Anemia (AA). 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 04.-07.12.2004; San Diego, USA [Online]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2004; 104: Abstract 2815. [Zugriff am 14.01.2008]. URL: <http://meeting.bloodjournal.org/cgi/content/abstract/104/11/2815>
- [3] Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, Kobayashi R, Ayukawa H, Kaneko T, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. Blood [Online]. 2007; Nov 2007; doi:10.1182/blood-2007-08-099168 [elektronische Vorabpublikation]. [Zugriff am 14.01.2008]. URL: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/reprint/blood-2007-08-099168v1>