

IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 21

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

**Abschlussbericht**

Auftrag N05-03A  
Version 1.0  
Stand: 30.03.2007

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**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:**

N05-03A

**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**

Dieser Abschlussbericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen offenzulegen“. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

1. An der Erstellung des Vorberichts unmittelbar beteiligt:

- Dr. Julia Bohlius, MScPH\*<sup>#</sup>
- Prof. Dr. Andreas Engert\*<sup>#</sup>
- PD Dr. Kai Hübel<sup>#</sup>
- Dr. Eva Kruse\*
- Dr. Frauke Naumann\*
- Dr. Olaf Weingart\*

\* Cochrane Haematological Malignancies Group

<sup>#</sup> Klinik I für Innere Medizin  
Klinikum der Universität zu Köln

2. Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. Roel Willemze, MD, PhD  
Department of Hematology, Leiden University Medical Center,  
The Netherlands

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.

Der folgende Abschlussbericht soll wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen. Abschlussbericht N05-03A. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); März 2007.

## KURZFASSUNG

### Fragestellung

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 Auftragserteilung des G-BA werden folgende Fragestellungen im Einzelnen behandelt:

- 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)

### Methoden

Gegenstand der Bewertung waren Studien an 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 und/oder das jeweilige Krankheitsbild durchgeführt wurden.

Es wurden alle Studientypen mit einer Kontrollgruppe eingeschlossen. Für retrospektive Studien galt die Einschränkung, dass sich diese auf Daten des Patientenkollektivs derselben Studiengruppe beziehen mussten. Für die Gruppe der therapierefraktären Patienten, die durch die Standardtherapie nicht in Remission gebracht werden können, wurden darüber hinaus Fallserien betrachtet.

Als Studienendpunkte wurden Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele wie Überlebenszeit, krankheitsfreies Überleben, therapiebedingte Komplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität ermöglichen.

Die Suche nach relevanter Literatur in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central wurde im August 2005 durchgeführt, die letzte Nachrecherche erfolgte im Dezember 2006. Bei der Suche nach weiteren publizierten und

nicht publizierten Studien wurde eine Reihe zusätzlicher Quellen in Anspruch genommen. Dazu gehörten Institutionen, die Evidenzberichte herausgeben oder die spezifisch mit der Stammzelltherapie oder ihrer Erforschung beschäftigt sind, Studiengruppen zur Stammzelltransplantation, Literaturlisten relevanter Übersichtsarbeiten und Studien sowie Abstractbände relevanter Kongresse.

## **Ergebnisse**

Dieser Abschlussbericht 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 37 vergleichende Studien, von denen 11 randomisiert und 26 nicht randomisiert waren. Für die Nutzenbewertung konnten 21 Studien (davon 9 randomisiert) berücksichtigt werden, wobei sich 6 der 9 randomisierten auf die Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation“ bezogen. In diese Studien wurden insgesamt 998 Patienten (davon 384 in RCTs) mit einer ALL/AML in die zu betrachtenden Prüfinterventionsarme und 1656 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, die in die Nutzenbewertung für Patienten mit therapierefraktären Verläufen eingeschlossen wurden.

Eine Durchführung von zusätzlichen Subgruppenanalysen – soweit sie nicht bereits in den Studien durchgeführt wurden – für beispielsweise Krankheitsstadien oder prognostische Faktoren war aufgrund der relativ kleinen Patientenzahlen in den einzelnen Studien oder mangels verfügbarer Ergebnisse nicht durchführbar.

Bei den in diesem Abschlussbericht untersuchten Varianten der Stammzelltransplantation ergaben sich für keine Fragestellung belastbare Belege für einen eindeutigen Vorteil der Anwendung. Nur für die nicht-myeloablative Therapie bei AML-Patienten mit einem verwandten Spender lassen sich Hinweise auf eine Überlegenheit gegenüber der Chemotherapie ableiten. Ebenfalls kann die Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung für therapierefraktäre ALL- und AML-Patienten einen Vorteil ergeben. Ob hierbei der Spendertyp von Bedeutung ist, ließ sich aus den Daten nicht ableiten.

Insbesondere der Stellenwert der Transplantation mit einem nicht verwandten Spender bleibt bisher ungeklärt. Die Analyse anderer auf dem Gebiet der Stammzelltransplantation durchgeführter systematischer Übersichtsarbeiten bestätigt das für den vorliegenden Abschlussbericht gewählte Vorgehen, für die Nutzenbewertung nur direkt vergleichende Studien heranzuziehen. Ein indirekter Vergleich ist weder methodisch noch inhaltlich adäquat, da die wesentlichen Voraussetzungen für ein solches Vorgehen, nämlich die Betrachtung vergleichbarer Patientenkollektive zwischen den Studien mit einem

vergleichbaren Design und einer vergleichbaren Analyse der Daten, nicht gegeben sind. Dass solche direkten Vergleiche möglich sind, zeigen erste, für den vorliegenden Abschlussbericht zur Verfügung gestellte Analysen für AML-Patienten aus Deutschland (AMLCG 2000) sowie internationale Abstractmitteilungen (UKALL XII/ECOG E2993).

### **Fazit**

In dem vorliegenden Abschlussbericht wurden für die jeweiligen Fragestellungen folgende patientenrelevante Zielgrößen bewertet: Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, Rezidivhäufigkeit, transplantationsassoziierte Mortalität sowie die weiteren therapiebedingten Komplikationen schwerwiegende akute bzw. chronische GvHD und Infektionen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Im Hinblick auf diese Zielgrößen ergab sich für die bearbeiteten Fragestellungen aus direkten Vergleichen nur für die nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender ein Hinweis auf eine Reduktion der Mortalität bei Patienten mit AML im Vergleich zu Patienten, die mit einer konventionellen Chemotherapie behandelt wurden. Es liegen weiterhin indirekte Hinweise auf ein längeres Überleben nach einer dosisreduzierten Stammzelltransplantation bei Patienten mit refraktären Verläufen der AML oder ALL vor. Die Bedeutung des Spendertyps bleibt offen. Insbesondere für ALL-Patienten hat dieses Ergebnis allerdings aufgrund nur wenig auswertbarer Patienten eine sehr eingeschränkte Aussagekraft.

Belege eines Zusatznutzens ergaben sich weder für ALL- noch für AML-Patienten und ihre Untergruppen für die folgenden Subformen bzw. Modifikationen der Stammzelltransplantation: allogene Stammzelltransplantation mit nicht-myeloablativer Konditionierung (im Vergleich zur myeloablativen Konditionierung) sowie in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei allogener oder autologer Stammzelltransplantation (im Vergleich zur Transplantation ohne Aufbereitung des Transplantats). Ebenso ließ sich kein Zusatznutzen für die nicht-myeloablative Therapie für ALL-Patienten (im Vergleich zur Chemotherapie) und die autologe Transplantation bei ALL (im Vergleich zur Chemotherapie) ableiten. Aus der Tatsache, dass sich kein Beleg eines Zusatznutzens für diese Formen der Stammzelltransplantation ergab, lässt sich jedoch nicht auf die Äquivalenz dieser Verfahren zu den untersuchten Kontrollinterventionen schließen, da keine der identifizierten Studien erkennbar als Äquivalenz- oder Unterlegenheitsstudie geplant war und die Daten in dieser Hinsicht auch nicht so interpretiert werden können.

Aus direkt vergleichenden Studien lässt sich bei Patienten mit ALL und AML und ihren Untergruppen kein Beleg eines Nutzens der allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber der Chemotherapie ableiten. Die Auswertung der vorliegenden Literatur lässt allerdings die Möglichkeit eines Nutzens, aber auch Schadens

durch die allogene Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber der Chemotherapie bei Patienten mit ALL und AML zu.

Wir empfehlen daher im Sinne der zukünftigen bestmöglichen Behandlung der betroffenen Patienten dringend die Durchführung aussagekräftiger prospektiv angelegter kontrollierter klinischer Studien zu den Fragestellungen, bei denen sich derzeit kein Beleg eines Nutzens ergibt und ein Schaden potenziell vorliegen kann. Unter kontrollierten klinischen Studien sind auch nicht randomisierte Studien zu verstehen, sofern adäquate Bedingungen für einen möglichst unverzerrten Vergleich geschaffen werden.

### **Schlüsselworte**

Systematisches Review, akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie, Stammzelltransplantation, allogene, autologe, dosisreduzierte Konditionierung, in-vitro Aufreinigung, Purgierung, nicht verwandte Spender

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>KURZFASSUNG</b> .....	<b>v</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>ix</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>xv</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>xxii</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>xxiii</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>9</b>
<b>3 PROJEKTABLAUF</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>10</b>
<b>3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht</b> .....	<b>10</b>
<b>4 METHODEN</b> .....	<b>11</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>11</b>
4.1.1 Population.....	11
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....	11
4.1.3 Zielgrößen.....	11
4.1.4 Studientypen.....	12
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	13
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien.....	14
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>15</b>
4.2.1 Literaturrecherche.....	15
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	16
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	17

4.2.4	Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	17
4.2.5	Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht .....	18
<b>4.3</b>	<b>Informationsbewertung.....</b>	<b>18</b>
4.3.1	Datenextraktion .....	18
4.3.2	Studien- und Publikationsqualität .....	19
4.3.2.1	Bemerkungen zu den einzelnen Qualitätskriterien .....	19
4.3.3	Konsistenz der Informationen .....	23
<b>4.4</b>	<b>Informationssynthese und -analyse.....</b>	<b>24</b>
4.4.1	Charakterisierung der Studien.....	24
4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	24
4.4.3	Meta-Analyse .....	24
<b>4.5</b>	<b>Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan .....</b>	<b>25</b>
4.5.1	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	25
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>26</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....</b>	<b>26</b>
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche .....	26
5.1.2	Anfrage bei Studienregistern .....	28
5.1.3	Schriftliche Anfrage bei Autoren/Studiengruppen .....	28
5.1.4	Manuelle Suche in Kongressberichten.....	30
5.1.5	Suche in Referenzen für die Fragestellungen relevanter Übersichtsarbeiten.....	30
5.1.6	Handsuche .....	30
5.1.7	Informationen aus der Anhörung .....	30
5.1.8	Resultierender Studienpool .....	30
5.1.8.1	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender .....	32
5.1.8.2	Autologe Stammzelltransplantation bei ALL .....	32
5.1.8.3	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation .....	33
5.1.8.4	Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats.....	34
5.1.8.5	Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats ...	36
5.1.8.6	Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf.....	36
<b>5.2</b>	<b>Charakteristika der primär identifizierten Studien .....</b>	<b>38</b>

5.2.1	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender .....	38
5.2.1.1	Spezifische Aspekte der Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei ALL und AML .....	39
5.2.1.2	Aktuelle Daten zur Transplantation mit einem nicht verwandten Spender aus dem EBMT-Register .....	41
5.2.2	Autologe Stammzelltransplantation bei ALL .....	41
5.2.2.1	Charakteristika der Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL.....	42
5.2.2.2	Spezifische Aspekte der Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL	44
5.2.2.3	Tabellen: Designaspekte der Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL .....	49
5.2.3	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation .....	59
5.2.3.1	Charakteristika der Studien zur nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation .....	59
5.2.3.2	Spezifische Aspekte der Studien zur nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation .....	62
5.2.3.3	Tabellen: Designaspekte der Studien zur nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation .....	68
5.2.4	Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML.....	79
5.2.4.1	Charakteristika der Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats .....	79
5.2.4.2	Spezifische Aspekte der Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats .....	84
5.2.4.3	Aktuelle Daten zur allogenen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufreinigung des Transplantats aus dem EBMT-Register .....	89
5.2.4.4	Tabellen: Designaspekte der Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats .....	91
5.2.5	Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf.....	110
5.2.5.1	Tabellen: Designaspekte der Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären Patienten .....	110
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse zu den Therapiezielen .....</b>	<b>112</b>
5.3.1	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei ALL .....	112
5.3.2	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei AML .....	112

5.3.3	Autologe Stammzelltransplantation bei ALL .....	112
5.3.3.1	Gesamtüberleben (OS).....	112
5.3.3.2	Krankheitsfreies Überleben (DFS).....	114
5.3.3.3	Rezidiv .....	116
5.3.3.4	Therapiebedingte Komplikationen.....	117
5.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	119
5.3.3.6	Meta-Analyse zum Vergleich der autologen Stammzelltransplantation mit der Chemotherapie bei ALL.....	119
5.3.4	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei ALL.....	120
5.3.4.1	Gesamtüberleben (OS).....	120
5.3.4.2	Krankheitsfreies Überleben (DFS).....	121
5.3.4.3	Rezidiv .....	121
5.3.4.4	Therapiebedingte Komplikationen.....	121
5.3.4.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	122
5.3.5	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei AML.....	122
5.3.5.1	Gesamtüberleben (OS).....	123
5.3.5.2	Krankheitsfreies Überleben (DFS).....	126
5.3.5.3	Rezidiv .....	128
5.3.5.4	Therapiebedingte Komplikationen.....	130
5.3.5.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	133
5.3.6	Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL .....	133
5.3.6.1	Gesamtüberleben (OS).....	133
5.3.6.2	Krankheitsfreies Überleben (DFS).....	134
5.3.6.3	Rezidiv .....	135
5.3.6.4	Therapiebedingte Komplikationen.....	137
5.3.6.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	140
5.3.7	Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML .....	140
5.3.7.1	Gesamtüberleben (OS).....	140

5.3.7.2	Krankheitsfreies Überleben (DFS).....	142
5.3.7.3	Rezidiv .....	144
5.3.7.4	Therapiebedingte Komplikationen.....	146
5.3.7.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	151
5.3.8	Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf.....	152
5.3.8.1	Ergebnisse für therapierefraktäre ALL-Patienten .....	152
5.3.8.2	Ergebnisse für therapierefraktäre AML-Patienten .....	153
<b>6</b>	<b>ERGÄNZUNGEN ZUM VORBERICHT.....</b>	<b>156</b>
<b>6.1</b>	<b>Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML .....</b>	<b>156</b>
6.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche.....	156
6.1.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	156
6.1.3	Charakteristika der primär identifizierten Studien und Ergebnisse zu den Therapiezielen .....	159
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>172</b>
<b>7.1</b>	<b>Autologe Stammzelltransplantation bei ALL .....</b>	<b>172</b>
<b>7.2</b>	<b>Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien</b>	<b>174</b>
7.2.1	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei ALL.....	174
7.2.2	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei AML.....	174
<b>7.3</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei akuten Leukämien .....</b>	<b>176</b>
7.3.1	In-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL.....	177
7.3.2	In-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML .....	178
<b>7.4</b>	<b>Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei akuten Leukämien .....</b>	<b>179</b>
<b>7.5</b>	<b>Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf .....</b>	<b>180</b>
<b>7.6</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender .....</b>	<b>181</b>
<b>8</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>182</b>
<b>9</b>	<b>FAZIT.....</b>	<b>212</b>
<b>10</b>	<b>LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN .....</b>	<b>214</b>
<b>11</b>	<b>LITERATUR .....</b>	<b>220</b>
<b>ANHANG A:</b>	<b>SUCHSTRATEGIE .....</b>	<b>235</b>

<b>ANHANG B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien (mit Ausschlussgründen) .....</b>	<b>245</b>
<b>ANHANG C: Liste der gescreenten Übersichtsarbeiten .....</b>	<b>334</b>
<b>ANHANG D: Zusatzdaten (Vorbericht) .....</b>	<b>337</b>
<b>ANHANG E: Ergänzende Daten (Abschlussbericht) .....</b>	<b>349</b>
<b>ANHANG F: Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>416</b>
<b>ANHANG G: Liste der in den Stellungnahmen genannten wissenschaftlichen Publikationen.....</b>	<b>431</b>
<b>ANHANG H: siehe separates Dokument</b>	

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Prüfinderventionen bei ALL und AML .....	9
Tabelle 2: Prüf- und Vergleichsinterventionen .....	11
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien .....	14
Tabelle 4: Verteilung der Studientypen auf die Fragestellungen.....	31
Tabelle 5: Liste der primär identifizierten Studien zur Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei ALL“ .....	32
Tabelle 6: Liste der primär identifizierten Studien zur Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation bei ALL“ .....	33
Tabelle 7: Liste der primär identifizierten Studien zur nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei ALL.....	33
Tabelle 8: Liste der primär identifizierten Studien zur nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei AML.....	34
Tabelle 9: Liste der primär identifizierten Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL .....	35
Tabelle 10: Liste der primär identifizierten Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML .....	35
Tabelle 11: Liste der primär identifizierten Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären ALL-Patienten.....	37
Tabelle 12: Liste der primär identifizierten Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären AML-Patienten.....	37
Tabelle 13: Charakteristika der bewerteten Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL (randomisierte Studien).....	49
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation“ bei ALL (randomisierte Studien).....	52
Tabelle 15: Autologe Stammzelltransplantation bei ALL – Ein- und Ausschlusskriterien (randomisierte Studien) .....	53
Tabelle 16: Autologe Stammzelltransplantation bei ALL – Studien- und Publikationsqualität (randomisierte Studien) .....	55
Tabelle 17: Autologe Stammzelltransplantation/Chemotherapie – wesentliche Therapiekomponenten .....	56
Tabelle 18: Charakteristika der bewerteten Studien zur nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation (randomisierte Studien) .....	68

Tabelle 19: Charakteristika der bewerteten Studien zur nicht-myeloablative allogenen Stammzelltransplantation (nicht randomisierte Studien) .....	68
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation“ (randomisierte Studien) ...	70
Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation“ (nicht randomisierte Studien).....	71
Tabelle 22: Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation – Ein- und Ausschlusskriterien (randomisierte Studien).....	72
Tabelle 23: Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation – Ein- und Ausschlusskriterien (nicht randomisierte Studien).....	73
Tabelle 24: Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation – Studien- und Publikationsqualität (randomisierte Studien) .....	74
Tabelle 25: Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation – Studien- und Publikationsqualität (nicht randomisierte Studien) .....	74
Tabelle 26: Nicht-myeloablative/myeloablative allogene Stammzelltransplantation – wesentliche Therapiekomponenten) .....	76
Tabelle 27: Charakteristika der bewerteten Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML (randomisierte Studien) .....	91
Tabelle 28: Charakteristika der bewerteten Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien).....	92
Tabelle 29: Charakteristika der bewerteten Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien).....	93
Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL“ (randomisierte Studien).....	95
Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL“ (nicht randomisierte Studien).....	96
Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML“ (randomisierte Studien).....	97

Tabelle 33: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML“ (nicht randomisierte Studien).....	98
Tabelle 34: Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML– Ein- und Ausschlusskriterien (randomisierte Studien) ..	100
Tabelle 35: Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL – Ein- und Ausschlusskriterien (nicht randomisierte Studien) .....	101
Tabelle 36: Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML – Ein- und Ausschlusskriterien (nicht randomisierte Studien) .....	101
Tabelle 37: Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML – Studien- und Publikationsqualität (randomisierte Studien).....	104
Tabelle 38: Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL – Studien- und Publikationsqualität (nicht randomisierte Studien) ..	105
Tabelle 39: Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML – Studien- und Publikationsqualität (nicht randomisierte Studien).	106
Tabelle 40: Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats – wesentliche Therapiekomponenten .....	107
Tabelle 41: Wesentliche Charakteristika der bewerteten Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären ALL-Patienten .....	110
Tabelle 42: Wesentliche Charakteristika der bewerteten Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären AML-Patienten.....	110
Tabelle 43: Gesamtüberleben nach autologer Stammzelltransplantation – ALL (randomisierte Studien) .....	113
Tabelle 44: Krankheitsfreies Überleben nach autologer Stammzelltransplantation bei ALL (randomisierte Studien) .....	115
Tabelle 45: Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation bei ALL (randomisierte Studien).....	117
Tabelle 46: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach autologer Stammzelltransplantatio/Chemotherapie bei ALL (randomisierte Studien) ...	118
Tabelle 47: Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektion nach autologer Stammzelltransplantation bei ALL (randomisierte Studien).....	119
Tabelle 48: Gesamtüberleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei ALL.....	121

Tabelle 49: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei ALL.....	122
Tabelle 50: Gesamtüberleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (randomisierte Studien).....	125
Tabelle 51: Gesamtüberleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien).....	125
Tabelle 52: Gesamtüberleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation für AML-Subgruppen .....	126
Tabelle 53: Krankheitsfreies Überleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (randomisierte Studien).....	127
Tabelle 54: Krankheitsfreies Überleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien).....	127
Tabelle 55: Krankheitsfreies Überleben nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation für AML-Subgruppen .....	128
Tabelle 56: Rezidiv nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien) .....	129
Tabelle 57: Rezidiv nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation für AML-Subgruppen.....	129
Tabelle 58: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien). 130	
Tabelle 59: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation für AML-Subgruppen .....	131
Tabelle 60: Akute GvHD nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien).....	132
Tabelle 61: Chronische GvHD nach nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation bei AML (nicht randomisierte Studien).....	132
Tabelle 62: Gesamtüberleben nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien) .....	134
Tabelle 63: Gesamtüberleben nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien) .....	134
Tabelle 64: Krankheitsfreies Überleben nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien).....	135
Tabelle 65: Krankheitsfreies Überleben nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien) 135	

Tabelle 66: Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien) .....	136
Tabelle 67: Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien) .....	136
Tabelle 68: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien).....	137
Tabelle 69: Akute GvHD nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien) .....	138
Tabelle 70: Akute GvHD nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien) .....	138
Tabelle 71: Chronische GvHD nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien) .....	138
Tabelle 72: Chronische GvHD nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien) .....	139
Tabelle 73: Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (randomisierte Studien).....	139
Tabelle 74: Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL (nicht randomisierte Studien).....	140
Tabelle 75: Gesamtüberleben nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien) .....	141
Tabelle 76: Gesamtüberleben nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien) .....	142
Tabelle 77: Krankheitsfreies Überleben nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien).....	143
Tabelle 78: Krankheitsfreies Überleben nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien).....	143
Tabelle 79: Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien).....	145
Tabelle 80: Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien).....	145
Tabelle 81: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien) .....	147

Tabelle 82: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien) .....	147
Tabelle 83: Akute GvHD nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien) .....	148
Tabelle 84: Akute GvHD nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung bei AML (nicht randomisierte Studien) .....	148
Tabelle 85: Chronische GvHD nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien) .....	149
Tabelle 86: Chronische GvHD nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (nicht randomisierte Studien) .....	150
Tabelle 87: Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML (randomisierte Studien) .....	151
Tabelle 88: Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung bei AML (nicht randomisierte Studien).....	151
Tabelle 89: Liste der primär identifizierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL .....	158
Tabelle 90: Liste der primär identifizierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML .....	158
Tabelle 91: Charakteristika der bewerteten Studien zur autologen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats (nicht randomisierte Studien)....	160
Tabelle 92: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL/AML“ (nicht randomisierte Studien).....	161
Tabelle 93: Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats – Ein- und Ausschlusskriterien (nicht randomisierte Studien).....	161
Tabelle 94: Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats – Studien- und Publikationsqualität (nicht randomisierte Studien).....	162
Tabelle 95: Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats – wesentliche Therapiekomponenten .....	163
Tabelle 96: Krankheitsfreies Überleben nach autologer Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL/AML (nicht randomisierte Studien).....	165

Tabelle 97: Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL/AML (nicht randomisierte Studien).....	166
Tabelle 98: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach autologer Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL/AML (nicht randomisierte Studien).....	167

## 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 .....	22
Abbildung 3: Ergebnis der systematischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings gemäß Ein-/Ausschlusskriterien .....	27
Abbildung 4: Meta-Analyse zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL.....	120
Abbildung 5: Gesamtüberleben für ALL-Patienten mit therapierefraktärem Verlauf (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung)...	153
Abbildung 6: Gesamtüberleben für AML-Patienten mit therapierefraktärem Verlauf (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung) ....	155
Abbildung 7: Gesamtüberleben für AML-Patienten mit therapierefraktärem Verlauf (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung)...	155
Abbildung 8: Ergebnis der systematischen Literaturrecherche zur autologen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats des Literaturscreenings gemäß Ein-/Ausschlusskriterien .....	157

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>Abkürzung</b>	<b>Beschreibung</b>
ABSMT	<i>American Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
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> )
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
EBMT	<i>The European Group for Blood &amp; Marrow Transplantation</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>

EMBASE	Excerpta Medica Database
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>graft-versus-leukemia</i> )
Gy	Gray
h	Stunde(n) ( <i>hour[s]</i> )
HD	Hodgkin-Lymphom ( <i>Hodgkin's disease</i> )
HLA	Histokompatibilitätsantigen
HTA	Health Technology Assessment
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
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MRD	Minimale Resterkrankung ( <i>minimal residual disease</i> )

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	Philadelphiachromosom
Ph+	Philadelphiachromosom 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
RIC	Dosisreduzierte Konditionierung ( <i>dose-reduced conditioning</i> )
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
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
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 den 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 zugrunde. 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 24.06.2005 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 2 und 10 Jahren sowie in der 8. Lebensdekade ein Inzidenzmaximum von 3-4 pro 100 000 [1]. Der ALL liegt eine maligne Veränderung unreifer lymphatischer Vorläuferzellen zugrunde, die 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 einer 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 Remissionsraten von weit über 90% und ein krankheitsfreies Überleben von 80% nach 5 Jahren erreicht werden, können bei Erwachsenen nur etwa 80% der Patienten in Remission gebracht werden und die Rate für das krankheitsfreie Überleben nach 5 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 darauf vor, dass gerade diese Altersgruppe stark von neueren Entwicklungen wie hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, Tyrosinkinaseinhibitoren und monoklonalen Antikörpern profitiert [4]. Außerdem soll durch weitere Modifikationen der Transplantationsverfahren wie z. B. die dosisreduzierte Konditionierung (s. u.) die Transplantation auch anderen Patientengruppen angeboten werden können.

Bei der AML unterscheidet man grundsätzlich 2 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, die – 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 der allogenen oder autologen Stammzelltransplantation gegenüber der Chemotherapie wurden bisher jedoch noch nicht in großem 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 je nach Studiengruppe nach folgenden Kriterien: hohe Leukozytenzahl, zytogenetische Aberrationen, prädisponierende hämatologische Erkrankung, spätes Erreichen einer Remission oder minimale Resterkrankung.

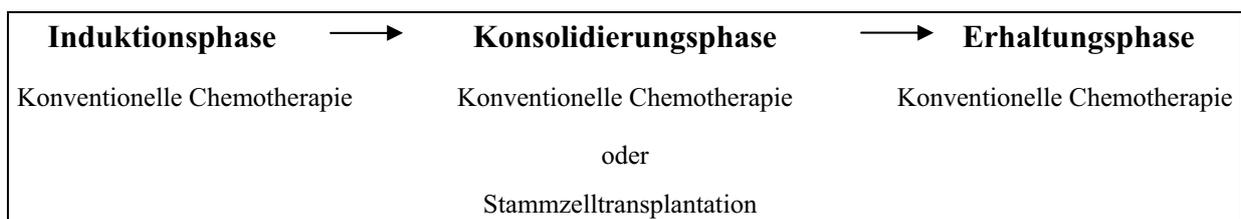


Abbildung 1: Einsatz der konventionellen Chemotherapie und Stammzelltransplantation bei der Behandlung der ALL und AML

Wie bereits 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 2 Jahren nach der Initialbehandlung am höchsten. Früh auftretende Rezidive sind prognostisch ungünstiger. Der Prozentsatz primär refraktärer Patienten wird in aktuellen Übersichtsarbeiten mit 10-20% angegeben. Bei weiteren 10% sei 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 Behandlungen 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 bei der 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 hämatopoetische Stammzellen nur in geringer Konzentration, so dass zur Gewinnung einer ausreichenden Menge an 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 den meisten bisherigen Studien wurde ein Vorteil im krankheitsfreien Überleben bei gleichzeitig höherer Rate an chronischer GvHD (Erkrankung durch Transplantat-Wirt-Reaktion) nach allogener Transplantation mit peripheren Stammzellen gegenüber Knochenmarksstammzellen festgestellt [20]. Dass die

Bedeutung der Stammzellquelle noch nicht endgültig geklärt ist, zeigt eine Studie mit Kindern und Jugendlichen, in der ein Vorteil für die Knochenmarktransplantation im Hinblick auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben berichtet wurde [21].

Eine dritte Quelle für die Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen ist das Nabelschnurblut. Der Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle wird zurzeit noch kontrovers diskutiert, die Verwendung für die Stammzelltransplantation bei Erwachsenen scheint wegen der häufig nicht ausreichenden Stammzellzahl limitiert [22].

### **1.3 Stammzelltransplantation**

Man unterscheidet die *autologe* und die *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, zu 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 2 Ziele verfolgt: die 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 Stammzelltransplantation nach nicht-myeloablativer Konditionierung [23], siehe Abschnitt 1.3.3.

Sowohl die akute als auch die chronische „Graft-versus-Host-Disease“ (GvHD) 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. Sie tritt per definitionem innerhalb der ersten 100 Tage auf, während später

auf tretende Symptome als chronische GvHD bezeichnet werden [24,25]. 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 [25]. 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 [24-26], siehe Abschnitt 1.3.3.

Die allogene Transplantation setzt das Vorhandensein eines gesunden, geeigneten Stammzellspenders voraus. Humane Leukozytenantigene (HLA) steuern im Wesentlichen die Abstoßungsreaktion bei Transplantationen, und Differenzen zwischen Spender und Empfänger bestimmen das Ausmaß der GvHD [27]. Das HLA-System setzt sich aus 2 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 verwandten Spendern bzw. der Sequenzierung von HLA-Genorten werden die HLA-Übereinstimmungen bei Spender-Empfänger-Paaren bestimmt [28,29]. Als HLA-kompatibel werden Spender-Empfänger-Paare bezeichnet, die bezüglich der transplantationsrelevanten HLA-Merkmale (A, B, DRB1, DQB1) übereinstimmen [30,31].

Zusätzlich zu diesen Haupthistokompatibilitätsantigenen spielt die Nichtübereinstimmung in Minor-Histokompatibilitätsantigenen bei der Abstoßung des Transplantats und bei der GvHD, aber auch bei der GvL (Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt) eine Rolle [32,33].

### **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 [34]. Entsprechende Weiterentwicklungen sind ebenfalls bei chemotherapeutischen Verfahren zu berücksichtigen [1,5].

Beim Vergleich der Studien aus verschiedenen Jahren ist ferner zu berücksichtigen, dass sich die Indikationsstellung, das Verfahren der Spendersuche (u. a. HLA-Typisierung) und der zugrunde liegenden Risikoklassifikationen sowie die Art des Transplantates (Knochenmark bzw. peripheres Blut) geändert haben [28,35].

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 Abschlussbericht 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 [23].

In der Literatur wie auch in diesem Abschlussbericht werden unter dem Begriff „Nicht-myeloablative Stammzelltransplantation“ verschiedene Formen einer in der Dosis reduzierten Konditionierungstherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation ("Mini-Transplantation" nach Slavin [36] 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 [37,38]. 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 [39,40]:

- reversible Myelosuppression (in der Regel innerhalb von 28 Tagen);
- 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 potenziell bestehende Restaktivität maligner Zellen während des Engraftments ausreichend zu kontrollieren, bis der GvL-Effekt wirksam werden kann. Hierfür muss im Rahmen der Konditionierungstherapie auch gewährleistet sein, dass eine sofortige Abstoßung des Transplantats verhindert wird [39].

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 uneinheitlich verwendet werden [37,41].

Unabhängig von dieser Diskussion werden in diesem Abschlussbericht alle allogenen Transplantationsverfahren, bei denen die Konditionierungstherapie nicht zu einer

Myeloablation führt, der Formulierung des Auftrags durch den G-BA (siehe Abschnitt 2) 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 [40]:

- 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 Purinanalogs (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 [24]. Als Prophylaxe dienen immunsuppressive Medikamente oder die in-vitro Entfernung von T-Zellen aus dem Transplantat [32]. 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 die 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, aus der nicht gebundene Zellen durch physikalische Methoden entfernt werden [44]. Weitere, weniger gebräuchliche Verfahren beruhen auf der Agglutination von T-Zellen mit Lektinen [45].

Die in-vitro Aufbereitung bei der autologen Transplantation, auch als „purging“ bezeichnet, verfolgt das Ziel, maligne, klonogene Zellen aus dem Transplantat zu entfernen. Die eingesetzten Verfahren zur Aufbereitung sind, wie bei der allogenen Transplantation, die Positiv- bzw. Negativselektion von Zellen. Eines der am häufigsten eingesetzten Verfahren ist das chemotherapeutische „purging“. Die am häufigsten eingesetzten Agentien sind 4-Hydroperoxycyclophosphamid und Mafosfamid. Monoklonale Antikörper werden, wie bei der allogenen Transplantation, sowohl zur Negativ- als auch zur Positivselektion von Zellen verwendet [46].

## 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 und die
- 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 Auftragserteilung des G-BA werden folgende Fragestellungen 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**

#### **3.1 Verlauf des Projekts**

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 am 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 der 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.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 30.06.2006 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 21.07.2006 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Substanzielle Stellungnahmen wurden dann am 29.08.2006 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Ein Protokoll dieser wissenschaftlichen Erörterung liegt in Anhang F vor. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Peer-Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird.

#### **3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht**

Es ergaben sich u. a. durch die schriftlichen Stellungnahmen und die wissenschaftliche Erörterung im Abschlussbericht folgende wesentliche inhaltliche Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Durchführung einer Nachrecherche für den Zeitraum von 05/2006 bis 12/2006;
- Bewertung von noch unpublizierten Daten deutscher ALL- und AML-Studiengruppen, die im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren zur Verfügung gestellt wurden;
- zusätzliche Bearbeitung der Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“.

## 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 allogenen Stammzelltransplantation	ALL / AML
Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats	Stammzelltransplantation ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats	ALL / AML

#### 4.1.3 Zielgrößen

Es sollten für die Untersuchung folgende Zielgrößen verwendet werden, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

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

- therapiebedingte 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;
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

#### 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 randomisierte Studien zur Stammzelltransplantation vor [47,48]. In vergleichenden Studien zur allogenen Stammzelltransplantation werden Patienten aus logistisch-ethischen Gründen häufig auf Basis der Spenderverfügbarkeit randomisiert (sog. „genetische Randomisierung“).

Für diesen Abschlussbericht 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 „Quasirandomisierung“ (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. Dann wurde 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 (autolog oder allogene) transplantierte 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 Prüfinerventionen 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 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention siehe Tab. 2 (Abschnitt 4.1.2)
E4	Zielgrößen, die sich aus den in Abschnitt 4.1.3 formulierten Therapiezielen ableiten
E5	Studientyp wie in Abschnitt 4.1.4 definiert
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Studien mit einem Anteil erwachsener Patienten mit ALL bzw. AML $\leq 80\%$ , bei denen keine Subgruppenanalysen für erwachsene Patienten und/oder das jeweilige Krankheitsbild 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 [49] 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 in Anhang A hinterlegt. Sie wurden für jede einzelne Datenbank modifiziert, um den datenbankspezifischen Unterschieden, insbesondere im Hinblick auf die verwendeten Schlagwörter, gerecht zu werden.

Die Suche erfolgte in 5 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;
- dritte Nachrecherche 12/2006 in MEDLINE und EMBASE über die „AutoAlert“-Funktion von Ovid.

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

Zur Bearbeitung der Zusatzfragestellung „Autologe Transplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“ wurde eine weitere Recherche 11/2006 in MEDLINE und EMBASE durchgeführt.

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/htahp.htm>“).

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

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien wurden folgende Schritte vorgenommen:

- Suche in Referenzen in für die Fragestellungen relevanten Übersichtsarbeiten und eingeschlossenen Studien.  
Liste der gescreenten Übersichtsarbeiten siehe Anhang C.
- 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 2006.
- Schriftliche Anfragen bei Forschungsverbänden und internationalen Registern (s. a. Abschnitt 5.1.2):
  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.

Erhaltene Daten siehe Anhang D.
- Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht wurden alle Stellungnehmenden, die im Rahmen des Anhörungsverfahrens auf unpublizierte Daten hingewiesen haben, um eine ausführliche Darstellung dieser Daten gebeten. Zusätzlich wurden die deutschen ALL- und AML-Studiengruppen und verschiedene Transplantationszentren – eine entsprechende Liste wurde von Prof. Dr. G. Ehninger, geschäftsführender Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und

Onkologie (siehe Anhang E), zur Verfügung gestellt – um unpublizierte Daten, die für die in diesem Bericht behandelten Fragestellungen relevant sind, gebeten.

Erhaltene Daten siehe Anhang E.

- Darüber hinaus erfolgten weitere studienbezogene Anfragen zu bereits publizierten Studien an einzelne Autoren (s. a. Abschnitt 5.1.3).

Erhaltene Daten siehe Anhang D.

#### **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 2 Gutachtern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Im ersten Auswahlsschritt wurde entschieden, welche Publikationen unter Verwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien als „nicht relevant“ eingeordnet und aus dem 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 2 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 nach zusätzlicher 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 Screenings sind in Anhang B dokumentiert.

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

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

In den gemäß Abschnitt 4.2.2 erhaltenen Dokumenten wurde nach zusätzlichen 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 - soweit notwendig - Erstautoren von identifizierten Studien angeschrieben (s. o.) und um die Angabe zusätzlicher, für eine Bewertung der jeweiligen Studien wesentlicher Informationen gebeten.

#### **4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Informationen aus dieser Anhörung wurden in der Nutzenbewertung berücksichtigt und diskutiert.

### **4.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand aller öffentlich zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 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.

Diese Daten wurden von einem zweiten Gutachter auf inhaltliche Richtigkeit überprüft und mit denen der Originalpublikation verglichen. Nach der Datenextraktion und methodischen 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. 4 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 möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.
- 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

unbekannten Risikofaktoren vorgenommen wird. Idealerweise wird dies durch eine randomisierte, verblindete Zuteilung im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie [50] gewährleistet. Im Zusammenhang mit der allogenen Stammzelltransplantation erfolgt diese Zuordnung meistens auf Grundlage des Vorhandenseins eines (geeigneten) Spenders als sog. "genetische Randomisierung" [51,52] in eine „Spender-“ bzw. „Kein-Spender-Gruppe“ (s. a. Abbildung 2, Vergleich A vs. B, „donor“ vs. „no donor“). Bei der Durchführung dieses Verfahrens wird oft nicht berücksichtigt, dass einige Patienten keine oder andere viele Geschwister haben, so dass in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit der Zuordnung der Patienten in die Gruppen von Patientenfaktoren abhängig ist [51]. In einzelnen Studien wird versucht, solche Störungen im Randomisierungsprozess (Unvorhersehbarkeit der Zuteilung) zu verhindern, indem Einzelkinder vor der Randomisierung aus der Studie 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, wobei die „genetische Randomisierung“ vermerkt wurde.

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

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

### **Beurteilung des ITT-Prinzips in mehrstufigen Studien**

Insbesondere bei „genetisch randomisierten“ Studien ist eine adäquate Auswertungsstrategie von herausragender Bedeutung [53]. Auswertungen, die auf der *erhaltenen Therapie* beruhen („as treated“), sind in aller Regel nicht interpretierbar, da sich typischerweise Patienten, die einer *Therapie zugeteilt wurden und diese erhalten* haben, in wichtigen prognostischen Merkmalen von denjenigen unterscheiden, die einer *Therapie zugeteilt wurden, diese aber nicht erhalten* haben. Dies trifft in besonderem Maße beim Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit der Chemotherapie zu, da hier häufig noch der Wartezeiteffekt hinzukommt (s. u.). Die mangelnde Interpretierbarkeit einer „as treated“-Auswertung im Zusammenhang mit der Stammzelltransplantation wurde in der Vergangenheit von zahlreichen Autoren betont [8,51,52,54-56]. Sie betrifft jedoch nicht nur den Vergleich des Einsatzes einer allogenen Stammzelltransplantation mit dem Nichteinsatz einer allogenen Stammzelltransplantation, sondern auch Vergleiche von Geschwisterspendertransplantationen mit Transplantationen mit nicht verwandten Spendern.

Adäquat ist dagegen bei der „genetischen Randomisierung“ eine Auswertung anhand der Spenderverfügbarkeit („donor“ vs. „no donor“, Vergleich A vs. B, Abbildung 2); diese entspricht vom Prinzip her einer Intention-to-Treat-Auswertung. Sie ist natürlich nur dann

sinnvoll, wenn ausschließlich Patienten betrachtet werden, die theoretisch für eine Transplantation infrage kämen.

Es handelt sich bei den Studien zur Stammzelltransplantation häufig um mehrstufige Studien mit mehreren parallelen Studienarmen (Abbildung 2) [47]. Die Patienten werden häufig in sequenziellen und nicht immer randomisierten Verfahren den 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.

Bei einer dem Vergleich „donor“ vs. „no donor“ nachgeordneten Fragestellung (z. B. Vergleich autologe Stammzelltransplantation vs. [alleinige] Chemotherapie innerhalb der „no donor“-Gruppe, Arm F vs. G in Abbildung 2) kann zumeist für die daraus resultierenden Untergruppen kein (unverzerrter) Vergleich mehr mit der „donor“-Gruppe erfolgen (z. B. Arm G vs. Arm B in Abbildung 2), weil vor der Zuteilung in diese Untergruppen (F bzw. G) Patienten ausgeschieden sind [53]. Dieses Problem ließe sich allerdings umgehen, wenn die Randomisierung (in die Untergruppen) so frühzeitig erfolgte, dass bis zu diesem Zeitpunkt kein Patient ausgeschieden sein kann.

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

Wichtig für die Interpretierbarkeit eines Vergleichs sind auch die 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 aufgrund 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 [52,55,57]. Dieser Aspekt kann auch den Vergleich zwischen einer Transplantation mit einem verwandten und einem nicht verwandten Spender beeinflussen, da die Suche nach einem nicht verwandten Spender in der Regel mit einem höheren logistischen und zeitlichen Aufwand verbunden sein kann. Ein angemessenes statistisches Verfahren ist beispielsweise eine Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten [58]. Dieses Verfahren hat den weiteren Vorteil, dass auch andere prognostisch bedeutsame Faktoren (z. B. Alter, Remissionsstatus, Zytogenetik usw.) im Modell Berücksichtigung finden können.

### **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 [59]. 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.

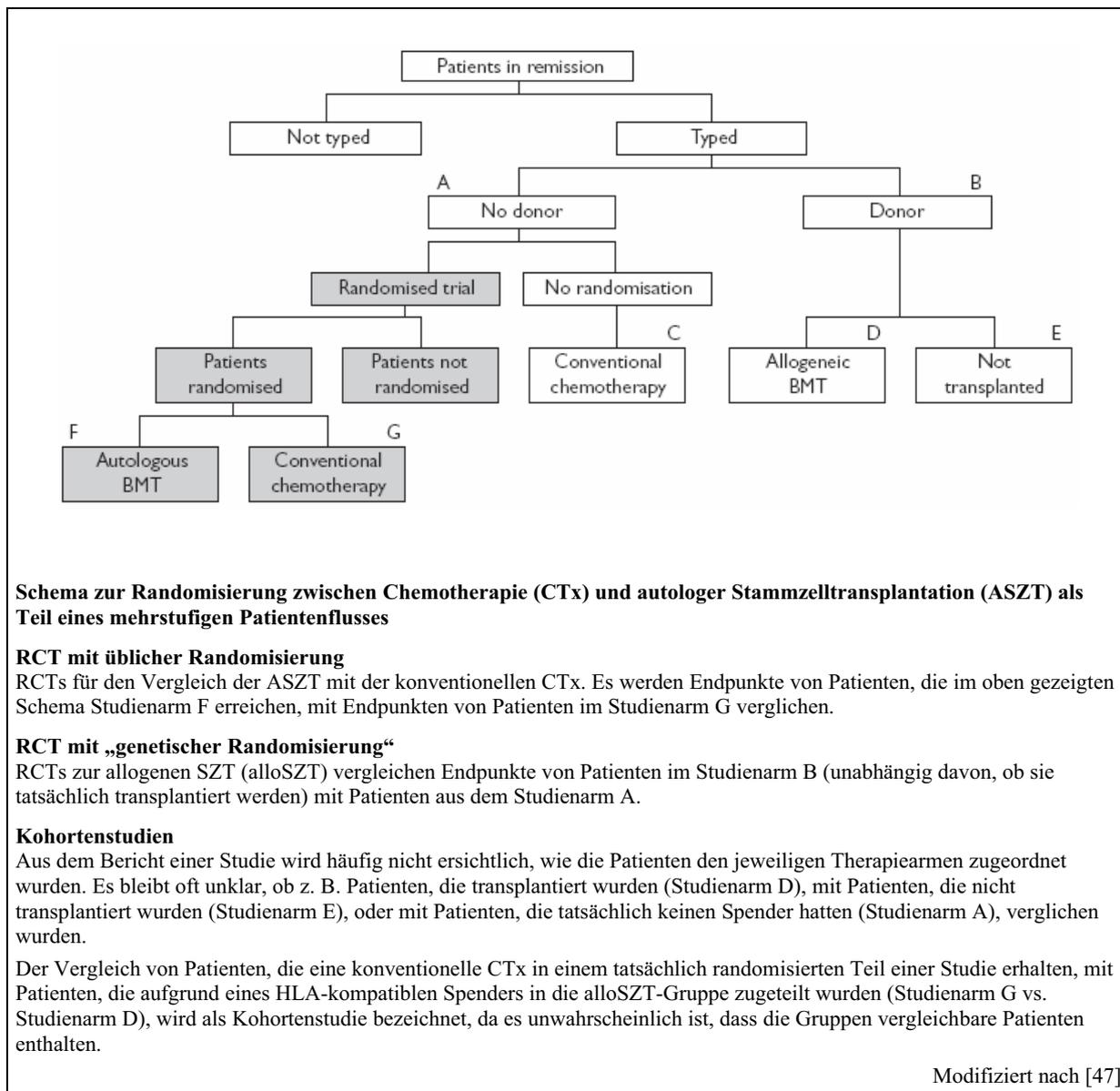


Abbildung 2: Exemplarisches Schema einer Studie zur Stammzelltransplantation

Weiterhin ist es ggf. nötig, so genannte konkurrierende Risiken zu berücksichtigen [60]. Eventuell werden spezifische Ereignisse nicht beobachtet, weil zuvor ein so genanntes konkurrierendes Ereignis 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 für 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 [61]. Daher ist es wichtig, bei einem Vergleich von Ergebnissen aus verschiedenen Studien 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 [60].

### **Vergleichbarkeit der Gruppen**

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Qualität der Studien ist die Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn bezüglich wesentlicher prognostischer 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 werden, die der Optimierung der Stammzelltransplantation vor- bzw. nachgeschalteter Therapien dienen. Hier gilt es somit zu überprüfen, ob 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 wurden.

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

An die Datenextraktion schloss sich gegebenenfalls ein Abgleich mit Informationen an, die durch die in 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 die jeweiligen Gruppen zusammengefasst 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.

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], 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 [34]. 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 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 3 Jahren durchzuführen. Als Effektmaß wurde die Differenz der Kaplan-Meier-Schätzer zum Zeitpunkt 3 Jahre eingesetzt. Da nur 5 Studien in die Meta-Analyse eingingen

und diese sich in ihren Ergebnissen nicht wesentlich unterschieden<sup>i</sup>, wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software der 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.

##### **4.5.1 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts**

Es ergaben sich keine relevanten Abweichungen in der Methodik nach Veröffentlichung des Vorberichts.

---

<sup>i</sup> Nur die PETHEMA-ALL-93a-Studie zeigte einen nicht signifikanten Effekt zu Gunsten der Chemotherapie.

## **5 ERGEBNISSE**

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

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

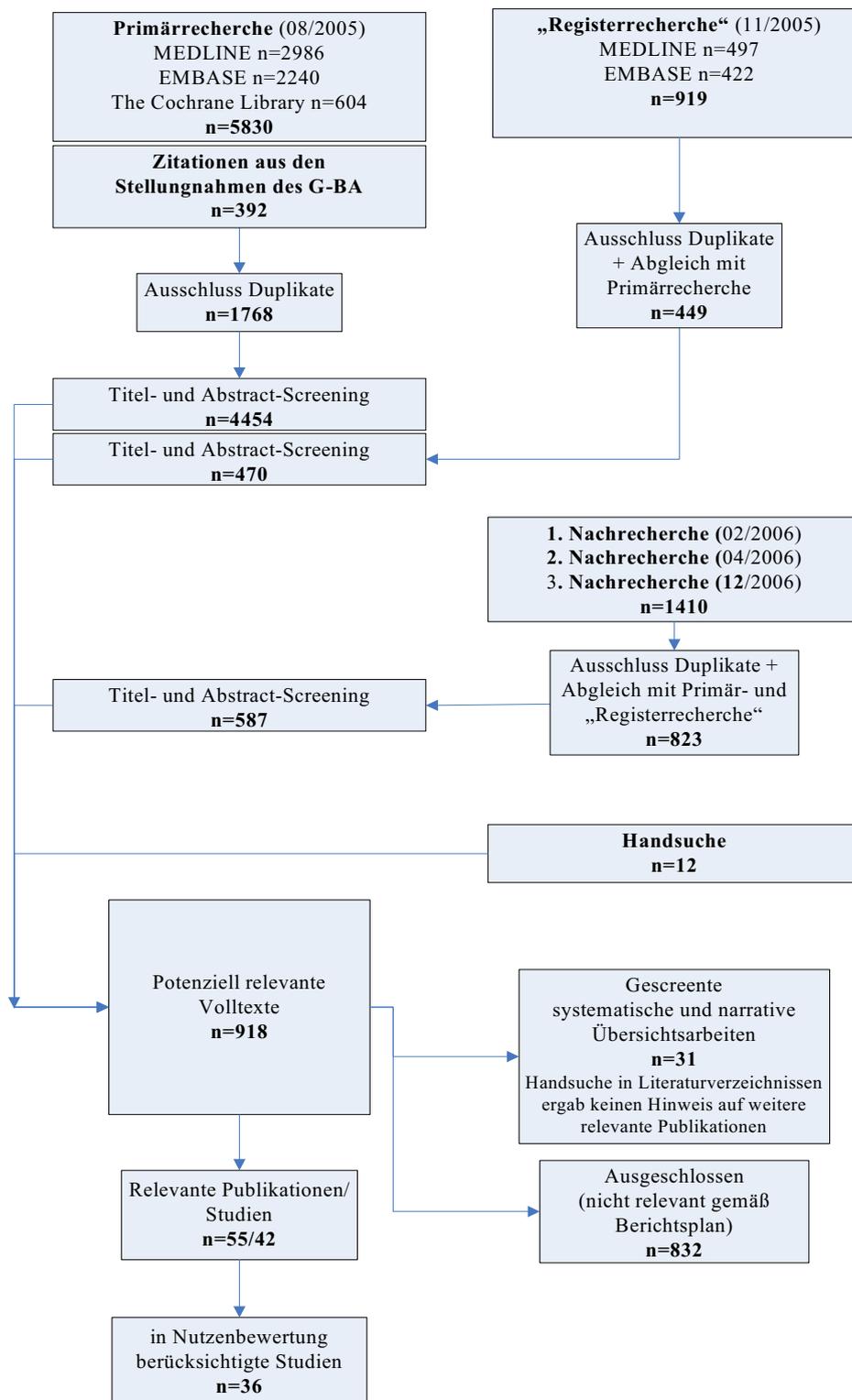
Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliographischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß Ein-/Ausschlusskriterien bis einschließlich der zweiten Nachrecherche. Die Ergebnisse der Recherche zur „Autologen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“ sind in den Ergänzungen zum Vorbericht (siehe Abschnitt 6.1.1) dargestellt.

Als 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 ersten beiden Nachrecherchen ergaben - nach Abzug der Dubletten - zusätzliche 290 Treffer, von denen wiederum 243 im ersten Screening ausgeschlossen wurden.

Nach der Erstellung des Vorberichts wurde eine weitere Literaturrecherche (dritte Nachrecherche) durchgeführt, die den Zeitraum bis einschließlich 12/2006 erfasste. Die Recherche ergab 433 Treffer. Nach Abgleich mit den Ergebnissen der Recherchen aus dem Vorbericht und Abzug der Dubletten resultierten daraus 297 potenziell relevante Treffer, von denen wiederum 243 im ersten Screening ausgeschlossen wurden.

In der Handsuche wurden 12 weitere Publikationen identifiziert. Zusammengefasst resultierten daraus 918 Zitationen, die im Volltext gesichtet wurden. Formal erfüllten 25 vergleichende Studien die für diesen Abschlussbericht definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Davon waren 6 allerdings aus verschiedenen Gründen nicht interpretierbar (siehe Abschnitt 5.2), so dass letztlich 19 Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten. 17 weitere nicht vergleichende Studien wurden für die Bewertung der Stammzelltransplantation bei therapierefraktären Patienten berücksichtigt.

Abbildung 3: Ergebnis der systematischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings 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 Transplantation mit nicht verwandtem Spender und zur in-vitro Aufbereitung des Transplantats zur Verfügung gestellt (siehe Anhang D). Das CIBMTR übermittelte eine Liste von aktuellen Registerstudien, die noch nicht abgeschlossen waren oder die sich bereits in der Publikationsphase befanden (siehe Anhang D). Bis zur Veröffentlichung des Abschlussberichts 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 Abschlussbericht behandelten Fragestellungen relevant sind, wurde das IQWiG zum 7. Jahrestreffen des Kompetenznetzes eingeladen (31.01.-02.02.2006), um die Methodik und Nutzenbewertung des Instituts in einem Übersichtsvortrag vorzustellen. Daraufhin wurde für den Vorbericht eine Studie zur dosisreduzierten Stammzelltransplantation bei therapierefraktären Patienten [62] zur Verfügung gestellt. Die Studie wurde inzwischen veröffentlicht und in der Nutzenbewertung bei der Fragestellung „Patienten mit therapierefraktärem Krankheitsverlauf“ berücksichtigt.

2 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 [63]. 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 [64,65], wurde das Cochrane-Zentrum in China kontaktiert; eine Antwort steht derzeit noch aus.

Die Autoren von 5 weiteren Studien wurden um ergänzende Angaben gebeten. Zur Studie von Wagner 2005 [66,67] wurde eine ausführliche Dokumentation von Daten zu erwachsenen ALL- und AML-Patienten zur Verfügung gestellt (siehe Anhang D). Zu den Anfragen an die Autoren 4 weiterer Studien [42,68-70] lagen bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Abschlussberichts noch keine weiteren Daten vor.

Von den nach der Anhörung des Vorberichts angeschriebenen 11 Studiengruppen/-zentren, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens auf unpublizierte Daten hingewiesen haben, wurden 2 Dokumentationen zu bisher noch unveröffentlichten Daten aus AML-Studien zur

Verfügung gestellt. Anfragen und Rückmeldungen bzw. Datensätze sind in Anhang E zusammengefasst.

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

In den in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kongressbänden wurde eine Studie identifiziert, deren Daten noch nicht im Volltext publiziert worden sind [70,71]. Die Autoren der Studie wurden angeschrieben und um ergänzende Daten gebeten.

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

2 relevante HTA-Berichte zur Stammzelltransplantation bei Krebserkrankungen [47,72] wurden identifiziert und durchsucht. Dabei ergaben sich keine weiteren relevanten Studien.

Darüber hinaus wurden 31 für die Fragestellung relevante systematische und narrative Übersichtsarbeiten der Jahre 2000-2006 identifiziert (siehe Anhang B).

#### **5.1.6 Handsuche**

12 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. 1 der 2 o. g. HTA-Berichte wurde ebenfalls im Rahmen der Handsuche identifiziert.

#### **5.1.7 Informationen aus der Anhörung**

Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurden von 2 deutschen Studiengruppen unpublizierte Daten zur Verfügung gestellt, die im Rahmen der Nutzenbewertung diskutiert wurden (siehe Abschnitt 8 und Anhang E).

#### **5.1.8 Resultierender Studienpool**

Aus den verschiedenen Suchschritten resultierten 42 vollständig abgeschlossene Studien, die initial als relevant eingeordnet wurden und über die in 55 Publikationen berichtet wird. Dabei handelt es sich um 11 randomisierte und 14 nicht randomisierte vergleichende Studien. Davon wurden 19 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Tabellen 5-10). Darüber hinaus wurden 17 Studien identifiziert (siehe Tabelle 11 und 12), die 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. Auch hier wurde eine Studie für beide Krankheitsbilder berücksichtigt.

Für die Zusatzfragestellung „Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“ wurden 12 weitere nicht randomisierte Studien identifiziert, von denen 2 in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt 6.1.1 und Abbildung 8).

Die Zuordnung zu den in diesem Abschlussbericht bearbeiteten 5 Fragestellungen bzw. Krankheitsbildern (ALL/AML) zeigt Tabelle 4. Bei den Fragestellungen „Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation“ sowie „Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“ konnte jeweils eine Studie, bei der Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“ konnten 7 Studien und für die Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“ eine Studie für beide Erkrankungen berücksichtigt werden.

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		2 (1**)
	AML	-	-
Autologe Stammzelltransplantation	ALL	7 (1**)	-
Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation	ALL	-	1
	AML	1	5(1**)
Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats	ALL	3	4
	AML	3	8
Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats	ALL		7**
	AML		6**

\* Als RCT werden auch Studien mit „genetischer Randomisierung“ bezeichnet.  
 \*\* Zusätzliche Studien, die nach Veröffentlichung des Vorberichts aufgenommen wurden.

### 5.1.8.1 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender

Zur Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender“ wurden nur 2 Studien zur ALL identifiziert, die formal den Einschlusskriterien des Berichtsplans entsprachen. Allerdings konnten diese Studien 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“

Studie	Zugeordnete Volltext-Publikation	Ref.	In Nutzenbewertung eingeschlossen
<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> )	[73,74]	nein
UKALL XII/ ECOG E2993*	Fielding AK et al. Blood 2007; 109(3):944-950 Lazarus HM et al. Blood 2006; 108(2): 465-472	[75,76]	nein
* Zusätzliche Studien, die nach Veröffentlichung des Vorberichts aufgenommen wurden.			

### 5.1.8.2 Autologe Stammzelltransplantation bei ALL

Zur Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation bei ALL“ wurden 7 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 zur Fragestellung „Autologe 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	[77]	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	[78-80]	ja
Bernasconi 1992a	Bernasconi C et al. Leukemia 1992; 6 (Suppl 2): 204-208	[81]	ja
LALA-94a	Thomas X et al. J Clin Oncol 2004; 22(20): 4075-4086 Vey et al. Leukemia 2006; 20(12): 2155-2161	[82,83]	ja
EORTC ALL-3a	Labar B et al. Haematologica 2004; 89: 809-817 Stryckmans P et al. Leukemia 1992; 6 (Suppl 2): 199-203	[84,85]	ja
PETHEMA ALL-93a	Ribera JM et al. Haematologica 2005; 90(10): 1346-1356	[86]	ja
UKALL XII/ ECOG E2993a*	Lazarus HM et al. Blood 2006; 108(2): 465-472		nein
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.			
* Zusätzliche Studien, die nach Veröffentlichung des Vorberichts aufgenommen wurden.			

### 5.1.8.3 Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation

Zur 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.

Für das Krankheitsbild AML wurde 1 randomisierte Studie zum Vergleich mit der konventionellen Chemotherapie identifiziert. Ferner konnten hier 5 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-myeloablative 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	[87]	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	[69,88,89]	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	[90,91]	ja
Aoudjhane 2005	Aoudjhane M et al. Leukemia 2005; 19(12): 2304-2312	[92]	ja
Kojima 2005	Kojima R et al. Bone Marrow Transplant 2005; 36(8): 667-674	[87]	ja
Scott 2006	Scott BL et al. Leukemia 2006; 20(1): 128-135	[93]	ja
Estey 2007*	Estey et al. Blood 2007; 109(4): 1395-1400	[94]	ja
* Zusätzliche Studien, die nach Veröffentlichung des Vorberichts aufgenommen wurden.			

#### 5.1.8.4 Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats

Zur Fragestellung „Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“ wurden zunächst 3 randomisierte und 4 nicht randomisierte Studien identifiziert, in denen neben anderen Entitäten (v. a. CML) auch ALL- und AML-Patienten untersucht wurden. 4 weitere nicht randomisierte Studien waren allein für die AML relevant.

Nur 2 der oben genannten randomisierten Studien und 5 der insgesamt 8 nicht randomisierten Studien konnten letztlich in die Nutzenbewertung einbezogen werden (siehe Abschnitt 5.2.4.2).

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

Studie	Zugeordnete Volltext-Publikation	Ref.	In Nutzenbewertung eingeschlossen
<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	[95,96]	nein
Nimer 1994	Nimer S et al. Transplantation 1994; 57(1): 82-87	[97]	ja
Wagner 2005	Wagner J et al. Lancet 2005; 366(9487): 733-741 Pavletic S et al. Blood 2005; 106(9): 3308-3313	[66,67]	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	[98-100]	ja
Horowitz 1990	Horowitz M et al. Blood 1990; 75(3): 555-562	[101]	nein
Marmont 1991	Marmont A et al. Blood 1991; 78(8): 2120-2130	[102]	nein
Champlin 2000	Champlin RE et al. Blood 2000; 95(12): 3996-4003	[42]	nein

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

Studie	Zugeordnete Volltext-Publikation	Ref.	In Nutzenbewertung eingeschlossen
<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	[95,96]	nein
Nimer 1994	Nimer S et al. Transplantation 1994; 57(1): 82-87	[97]	ja
Wagner 2005	Wagner J et al. Lancet 2005; 366(9487): 733-741 Pavletic S et al. Blood 2005; 106(9): 3308-3313	[66,67]	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	[98-100]	ja
Hale 1998	Hale G et al. Blood 1998; 92(12): 4581-4590	[103]	ja
Horowitz 1990	Horowitz M et al. Blood 1990; 75(3): 555-562	[101]	nein
Marmont 1991	Marmont A et al. Blood 1991; 78(8): 2120-2130	[102]	nein

(Fortsetzung)

Fortsetzung Tabelle 10

Studie	Zugeordnete Volltext-Publikation	Ref.	In Nutzenbewertung eingeschlossen
Schiller 1992s*	Schiller G et al. J Clin Oncol 1992; 10(1): 41-46	[104]	ja
Martinez 1999	Martinez C. Exp. Hematol 1999; 27(3): 561-568	[105]	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	[106]	ja
* Die Bezeichnung „s“ hinter der Studie zeigt an, dass hier nur die Gruppe betrachtet wird, bei der die Stammzelltransplantation +/- TZD untersucht wurde.			

### 5.1.8.5 Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats

Zu dieser Fragestellung wurden 12 nicht randomisierte Studien identifiziert, von denen eine für beide Krankheitsbilder relevant war. Insgesamt wurden 2 Studien in die Nutzenbewertung einbezogen. Das Ergebnis ist im Kapitel „Ergänzungen zum Vorbericht“ (Abschnitt 6.1) dargestellt.

### 5.1.8.6 Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf

Zu den in diesem Abschlussbericht 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 potenziell 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 2 für die Zielgröße Gesamtüberleben auswertbarer 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 5 Studien für ALL- und 13 für AML-Patienten identifiziert, die diesen Kriterien entsprachen.

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	[107]	ja
Arnold 2002	Arnold R et al. Leukemia 2002; 16(12): 2423-2428	[108]	ja
Martino 2003	Martino R et a  l. Haematologica 2003; 88(5): 555-560	[109]	ja
Hamaki 2005	Hamaki T et al. Bone Marrow Transplant 2005; 35(6): 549-556	[110]	ja
Nakase 2006	Nakase K et al. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 41-44	[111]	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	[112]	ja
Bornhäuser 2001	Bornhäuser M et al. Clin Cancer Res 2001; 7(8): 2254-2262	[107]	ja
Gürman 2001	Gürman G et al. Cytotherapy 2001; 3(4): 253-260	[113]	ja
Basara 2002	Basara N et al. Bone Marrow Transplant 2002; 30(10): 651-659	[114]	ja
Schlenk 2002	Schlenk RF et al. Leukemia 2002; 16(4): 581-586	[115]	ja
Wong 2003	Wong R et al. Blood 2003; 102(8): 3052-3059	[116]	ja
Massenkeil 2004	Massenkeil et al. G Hematol J 2004; 5(5): 395-402	[117]	ja
Claxton 2005	Claxton DF et al. Br J Haematol 2005; 130(2): 256-264	[118]	ja
Kobayashi 2005	Kobayashi K et al. Br J Haematol 2005; 129(6): 795-802	[119]	ja
Schmid 2005	Schmid C J Clin Oncol 2005; 23(24): 5675-5687	[120]	ja
Solomon 2005	Solomon SR et al. Blood 2005; 106(3): 1123-1129	[121]	ja
Blum 2006	Blum W et al. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12(1): 61-67	[122]	ja
Schmid 2006	Schmid C et al. Blood 2006; 108(3):1092-1099	[62]	ja

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

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

Zu dieser Fragestellung wurde initial nur eine nicht randomisierte Studie identifiziert, die bei ALL-Patienten die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender 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 Transplantation mit nicht verwandtem Spender mit der Chemotherapie. Der Vergleich der Subgruppe von 19 Patienten, die ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender 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.

Im Rahmen der dritten Nachrecherche wurden für diesen Vergleich 2 Subgruppenauswertungen der MRC UKALL12/ECOG 2993-Studie identifiziert. In dieser Studie wurde Ph<sup>+</sup>-ALL-Patienten eine Transplantation mit einem nicht verwandten Spender empfohlen. In der Publikation von Lazarus et al. 2006 [76] wurde die Subgruppe der Patienten mit ZNS-Befall ausgewertet, in der Publikation von Fielding et al. [75] die Gruppe der rezidierten Patienten, die im Rahmen der Studie zuvor behandelt worden waren. Bei den rezidierten Patienten stand nicht nur den Ph<sup>+</sup>-Patienten eine Transplantation mit einem nicht verwandten Spender offen. Wie auch die Studie von Hallböök 2002 wurde diese Studie bzw. wurden die publizierten Subgruppenauswertungen mangels Interpretierbarkeit aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Zur Information sind im folgenden Abschnitt die spezifischen Aspekte dieser Studien dargestellt.

Zum Krankheitsbild AML wurde für die Fragestellung keine Studie identifiziert.

Auf Anfrage wurde von der EBMT eine aktuelle Registereauswertung zur Transplantation mit nicht verwandten Spendern 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 wurden 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.

##### **MRC UKALL12/ECOG 2993**

Die Studie wurde 1993 für erwachsene ALL-Patienten initiiert. Nach einer 2-phasigen Induktionstherapie war für alle Patienten, die jünger als 50 Jahre und in Remission waren, eine allogene Transplantation mit einem verwandten Spender vorgesehen. Patienten ohne Familienspender wurden zwischen autologer Transplantation und Chemotherapie randomisiert. Ph<sup>+</sup>-Patienten, die keinen Familienspender hatten, wurde eine Transplantation mit einem nicht verwandten Spender empfohlen. Die Therapieergebnisse für diese Patienten wurden erstmals 2003 auf dem Kongress der American Society of Hematology vorgestellt [71]. Von den bis Oktober 2002 rekrutierten Patienten waren 185 Ph<sup>+</sup>-Patienten unter 50 Jahren, die einer Postremissionstherapie zugeführt werden konnten. 27 von diesen erhielten ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender. Ausgewertet wurden das 5-Jahres-Überleben und die Rezidivrate im Vergleich der Transplantation mit einem nicht verwandten vs. verwandten Spender vs. autologe Transplantation/Chemotherapie. Auf Basis der Abstractpublikation ist eine valide Interpretation der Daten nicht möglich.

Obwohl diese Daten bereits 2003 vorgestellt wurden, wurde bis 03/2007 keine zugehörige Volltextpublikation identifiziert. 2003 erschien lediglich eine Auswertung zur Induktionstherapie [123]. Stattdessen wurden 2006 und 2007 2 Subgruppenanalysen dieser Studie publiziert, in denen über die Therapieergebnisse von Patienten berichtet wurde, die eine Transplantation mit einem nicht verwandten Spender erhalten haben.

In der Auswertung von Lazarus et al. 2006 [76] wurde die Subgruppe der ALL-Patienten mit ZNS-Befall betrachtet. Die Auswertung basiert auf einer Gesamtauswertung der Studie von 10/2004 bei einer Anzahl von 1508 eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt 10/2003. Bei 77 Patienten wurde bei Studienbeginn ein ZNS-Befall diagnostiziert. Die Auswertung war primär darauf ausgelegt, die Therapieergebnisse von Patienten mit bzw. ohne ZNS-Befall zu vergleichen. Da nur für Patienten mit ZNS-Befall das Therapieergebnis getrennt für die einzelnen Behandlungsarme ausgewertet wurde, konnte für den Vergleich der Transplantation mit einem nicht verwandten Spender mit der konventionellen Chemotherapie daher nur diese Gruppe der Patienten betrachtet werden. Von den ausgewerteten 77 Patienten erhielten lediglich 8 Patienten (5 in CR1 und 3 in  $\geq$  CR2) ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender. Die Mortalitätsraten für die einzelnen Behandlungsgruppen wurden berichtet, Angaben zu Überlebenszeiten der verstorbenen Patienten fehlten jedoch, so dass sich keine Überlebenszeitanalyse durchführen lässt. Unklar bleibt auch die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen. Ob alle oder welche Ph<sup>+</sup>-Patienten, die über keinen Familienspender verfügten, der Empfehlung einer Transplantation mit einem nicht verwandten Spender folgten, wurde nicht dargestellt.

Die kleine Patientenzahl, verbunden mit lückenhaften Angaben zur Zuordnung der Patienten zu den Therapiearmen bzw. zu den Überlebenszeiten, lässt eine Interpretation der Ergebnisse für den Vergleich der Transplantation mit einem nicht verwandten Spender mit der konventionellen Chemotherapie nicht zu. Die Subgruppenauswertung wurde daher nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

In der Publikation von Fielding et al. 2007 [75] wurde über 609 rezidierte ALL-Patienten berichtet, die zuvor in der MRC UKALL12/ECOG 2993-Studie behandelt worden waren. Primäres Ziel der Studie war es zu untersuchen, welchen Einfluss die Ersttherapie auf die Therapie im Rezidiv hat. Als Therapiealternativen standen, wie in der Hauptstudie, die allogene Transplantation mit verwandtem und nicht verwandtem Spender, die autologe Transplantation sowie die Chemotherapie zur Option. Die Zuordnung zu einem Behandlungsregime erfolgte jedoch nicht nach einem zuvor festgelegten Schema, sondern wurde der Entscheidung des Arztes überlassen. Folgende Gruppen wurden von der Analyse ausgeschlossen: Patienten, die bereits in der Ersttherapie transplantiert wurden, die im Rezidiv eine nicht-myeloablative oder eine Transplantation unbekannter Art erhalten haben sowie Patienten mit persistierender Erkrankung bzw. die in der medianen Wartezeit bis zur Transplantation (i. e. 103 Tage) verstorben sind. Ausgewertet wurde das 5-Jahres-Überleben der 322 verbleibenden Patienten, von denen 65 eine Transplantation mit einem nicht

verwandten Spender erhielten. Die Autoren betonen selbst in der Diskussion, dass es sich bei den analysierten Patienten um ein hochselektioniertes Patientenkollektiv handelt und aufgrund des nicht festgelegten Zuordnungsalgorithmus zu den Behandlungsgruppen ein Vergleich der Therapieergebnisse nicht valide ist. Auch diese Subgruppenanalyse der MRC UKALL12/ECOG 2993-Studie wurde daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### **5.2.1.2 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 nicht verwandten Spenders 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 einem weiter fortgeschrittenen 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 einem weiter fortgeschrittenen Stadium transplantiert wurden. Die Daten wurden nicht nach Risikoprofilen getrennt ausgewertet.

Die Anzahl der AML-Patienten, die ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender erhielt, 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 mit 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 (> 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 einem weit fortgeschrittenen 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 methodischen Aspekte der

einzelnen Studien werden tabellarisch in 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 vorangestellt. 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 7 randomisierte Studien ermittelt. Davon wurden 6 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.

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).

---

<sup>ii</sup> 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 verwendeten Chemotherapieprotokolle waren sowohl im Hinblick auf die Induktion und Konditionierung als auch auf 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.

Eine weitere Studie (UKALL XII/ECOG E293a) und eine Subgruppenauswertung der LALA-94-Studie wurden nach Veröffentlichung des Vorberichts identifiziert. Beide wurden jedoch nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Die spezifischen Aspekte dieser Studien werden im folgenden Abschnitt kurz zusammengefasst.

### 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, bewegte sich der Anteil der Hochrisikopatienten in den Studien zwischen 33% (LALA-87a) und 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 2 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, die 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 3 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 2-phasige 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. Zur Risikoverteilung (Hoch-/Standardrisiko) fanden sich keine Angaben.

Es wurden Ergebnisdaten zu 2 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 prospektiv geplante, kontrollierte 2-stufige Studie baute auf der LALA-85a-Studie auf.

Es erfolgte eine 2-stufige Zuordnung zu den betrachteten Therapiearmen: Primär erfolgte für alle eingeschlossenen Patienten eine Randomisierung zwischen 2 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 4 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 [79] 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 2-phasige 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 4 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 zu den verwendeten statistischen Methoden. Nur den Abbildungen war zu entnehmen, dass zur Auswertung der Zielgrößen (u. a. zum krankheitsfreien Überleben) die Kaplan-Meier-Methode eingesetzt wurde.

### **LALA-94a**

Ähnlich wie LALA-87a war diese Studie 2-stufig angelegt und teilt sich in 2 (Stufe 1) bzw. 3 (Stufe 2) parallele Studienarme auf. Wiederum wurde primär für alle Patienten eine Randomisierung zwischen 2 Induktionstherapien durchgeführt. In der zweiten Studienphase wurden die Patienten je nach Risikoprofil (Standardrisiko, Hochrisiko, Patienten mit Philadelphia-Chromosom, Patienten mit ZNS-Beteiligung) in 4 Patientengruppen mit je 2 oder 3 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. Hochrisiko war 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 als fehlendes Philadelphia-Chromosom und fehlende ZNS-Beteiligung.

2006 wurde eine weitere Subgruppenauswertung für ALL-Patienten mit den Translokationen t(1;19)/E2A-PBX1 und t(4;11)/MLL-AF4 publiziert [83]. Die Patienten bilden gemäß der in der Studie verwendeten Risikoklassifikation eine Subgruppe der Hochrisikopatienten.

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) wurde getrennt nach den einzelnen Behandlungsarmen ausgewertet. Ein interferenzstatistischer Test für den hier betrachteten Vergleich wurde jedoch für beide Patientengruppen (MLL-AF4, E2A-PBX1) nicht durchgeführt. Da darüber hinaus inkonsistente Angaben zur Zahl der randomisierten Patienten - bei sehr kleiner Patientenzahl - vorliegen, wurde diese Subgruppenauswertung nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### **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 [84] lauteten die Kriterien: Leukozytenzahl  $>30 \times 10^9/l$ , Alter über 35 Jahren, AUL-Typ, Erreichen einer kompletten Remission nach über 4 Wochen sowie lokale Kriterien. Bei Stryckmans 1992 [85] war 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 3-armige Studie schloss nur Hochrisikopatienten ein. Die Randomisierung erfolgte wie bei den anderen Studien primär nach der Spenderverfügbarkeit, danach zentral zur ASZT und CTx.

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 1 der folgenden Kriterien: Alter 30-50 Jahre, Leukozytenzahl mindestens  $25 \times 10^9/l$ , Karyotyp t(9;22), t(4;11), t(1;19) oder 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 diesem Zeitpunkt nicht mehr in die Studie eingeschlossen. Die Kriterien Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben wurden jeweils einmal mit und einmal ohne Philadelphia-Chromosom-Patienten ausgewertet.

### **Studien, die nicht in die Nutzenbewertung eingegangen sind**

#### **UKALL XII/ECOG E2993a**

Wie auch für die Patienten, die eine Transplantation mit einem nicht verwandten Spender erhalten haben, wurde für die Gruppe der in dieser Studie autolog transplantierten Patienten bisher keine im Volltext publizierte Gesamtauswertung identifiziert. Eine erste Vorstellung der Daten erfolgte auf dem Kongress der American Society of Hematology 2006, eine Zusammenfassung der Daten liegt bisher nur als Abstract vor [70].

In der vorliegenden Subgruppenauswertung [76] für Ph<sup>+</sup>-Patienten mit ZNS-Beteiligung wurden die Patienten, soweit kein verwandter und bei Ph<sup>+</sup>-Patienten auch kein nicht verwandter Spender identifiziert wurde, randomisiert den Studienarmen autologe Transplantation bzw. Chemotherapie zugeordnet. Die Mortalitätsraten wurden für die beiden Behandlungsgruppen berichtet, die Angaben zu den Überlebenszeiten der verstorbenen Patienten fehlen jedoch wiederum. Obwohl hier ein randomisierter Vergleich zwischen autologer Transplantation und Chemotherapie vorliegt, sind die Ergebnisse aufgrund der lückenhaften Darstellung der Daten nicht interpretierbar. Die Studie wurde daher auch für diese Fragestellung nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

---

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 von 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 verblindet	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

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 13

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort der Durchführung*	Relevante Zielkriterien
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

Fortsetzung

Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 13

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort der Durchführung*	Relevante Zielkriterien
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.

## Abschlussbericht N05-03A: 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	27	33 (15-55)*	32/68*	n. g.	ALL in CR1
Kontrolle CTx	32			n. g.	ALL in CR1
LALA-87a					
Intervention ASZT	95	25 (15-50)	36/64	Hoch-/Standardrisiko: 34/66**	ALL in CR1
Kontrolle CTx	96	28 (15-48)	43/57	Hoch-/Standardrisiko: 40/60**	ALL in CR1
Bernasconi 1992a					
Intervention ASZT	14	n. g.	n. g.	Niedriges Risiko: 29, Hochrisiko: 71 für Gesamtpopulation*	ALL in CR1
Kontrolle CTx	15	n. g.	n. g.		ALL in CR1
LALA-94a					
Intervention ASZT	70	33 (15-55)*	35/65*	Alle Patienten waren Hochrisikopatienten.	ALL in CR1
Kontrolle CTx	59				
EORTC ALL-3a					
Intervention ASZT	21/24 <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)*
Kontrolle CTx	17/21 <sup>#</sup>				

Fortsetzung

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

\* 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 [79]  
 # unterschiedliche Angaben in der Publikation (Labar 2004) [84]

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

<b>Studie</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
LALA-85a	- Alter 15-60 Jahre - Nicht vorbehandelte ALL FAB L1 oder L2 - Erreichen einer CR	n. g.
LALA-87a	- Alter 15-60 Jahre - Keine andere/vorangegangene maligne Erkrankung - Erreichen einer CR	- ALL FAB L3 - Andere schwere Erkrankungen

Fortsetzung

Abschlussbericht N05-03A: 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. 1 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Alter 30-50 Jahre</li> <li>o Leukozytenzahl &gt; 24x109/l</li> <li>o t(9;22)-Typ, t(1;19)-Typ, t(4;11)-Typ o. a. 11q23-Veränderungen</li> </ul> </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 Nierenerkrankung</li> <li>- Schwere psychiatrische Leiden</li> </ul>

Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

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

Studie	Randomisierung adäquat / Concealment adäquat / Verblindung	Vergleichbarkeit der Gruppen	Fallzahlplanung	Studienabbrecher 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#

\* Laut Tabelle in CTx-Gruppe mehr Pat. mit Philadelphia-Chromosom  
 \*\* Aufgrund der inkonsistenten Patientenzahlen war eine ITT-Analyse nicht nachvollziehbar, ansonsten lagen aber keine weiteren gravierenden Fehler in der Berichterstattung vor.  
 # 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	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	

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 17

Studie	Induktion in beiden Gruppen		Konsolidierung in		Konditionierung der Interventionsgruppe	Behandlung der Kontrollgruppe
	Interventionsgruppe	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	

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 17

Studie	Induktion in beiden Gruppen		Konsolidierung in		Konditionierung der Interventionsgruppe	Behandlung der Kontrollgruppe
	Interventionsgruppe	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**

In diesem Abschnitt 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 zu dieser Fragestellung nur eine „genetisch randomisierte“ Studie (Mohty 2005) in die Bewertung eingeschlossen wurde, wird in diesem Textabschnitt im Hinblick auf die Übersichtlichkeit auf eine formalisierte Trennung der Betrachtung von randomisierten und nicht randomisierten Studien verzichtet.

##### Methodischer Überblick

Während in 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 3 nicht randomisierte Studien die Wirksamkeit der nicht-myeloablative mit einer myeloablative Form der Stammzelltransplantation. Hier liegen Daten einer Auswertung des EBMT-Registers, Aoudjhane 2005, mit Einschluss von 315 AML-Patienten in der Interventionsgruppe bzw. 407 AML-Patienten in der Kontrolle sowie 2 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 tAML-Patienten

---

<sup>iv</sup> tAML: Refraktäre Anämie mit Blasten in Transformation (RAEB-T) bei AML.

konnten die Ergebnisse für den vorliegenden Abschlussbericht verwendet werden. 20 Patienten mit tAML erhielten die Prüfintervention mit einer nicht-myeloablativen Konditionierung, 34 Patienten die Kontrollintervention (myeloablativ 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 8 (Prüfintervention) bzw. 27 (Kontrolle) Patienten mit ALL eingeschlossen.

Unabhängig von der Art der Kontrolle (CTx bzw. myeloablativ 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 der Interventions- und der Kontrollgruppe beobachtet wurden. Bei Mohty 2005 wurde darüber hinaus ein zeitlicher Verzug zwischen dem Einschluss in die Studie und der Durchführung der allogenen SZT von 119 bis 413 Tagen berichtet.

Im Rahmen der Handsuche wurde nach Veröffentlichung des Vorberichts im Februar 2007 eine weitere nicht randomisierte Studie (Estey 2007) zum Vergleich der nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation mit der konventionellen Chemotherapie bei AML identifiziert. Für die Nutzenbewertung konnte eine Matched-Pair-Analyse berücksichtigt werden, in der 12 (von 14) Patienten aus der Transplantationsgruppe 24 Patienten aus dem Chemotherapiearm zugeordnet wurden.

#### Charakteristika der Patienten

In die Auswertungen von Aoudjhane 2005, Kojima 2005 und Estey 2007 wurden ausschließlich ältere Patienten ( $\geq 50$  Jahre) eingeschlossen, während in den beiden anderen Studien das Patientenalter zwischen 26 und 75 Jahren lag. In den Studien zum Vergleich nicht-myeloablativ versus myeloablativ 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 und Estey 2007 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 Imbalancen zwischen den Gruppen wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt.

Alle Therapieschemata entsprachen den in Abschnitt 1.3.3.1 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 retrospektive Auswertung hingewiesen, es fanden sich jedoch keine weiteren Hinweise darauf, dass die Studie nicht prospektiv geplant war. Da Empfänger ohne Geschwister aus 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 nur 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

Bei der erst kürzlich erschienenen Studie von Estey 2007 handelt es sich um eine monozentrische prospektive, jedoch nicht randomisierte Studie. Um prognostische Ungleichheiten in den Behandlungsarmen zu berücksichtigen, wurde eine Matched-Pair-Analyse durchgeführt, in der wesentliche prognostische Faktoren berücksichtigt wurden.

Es lagen weitere 4 retrospektive Datenerhebungen vor. Neben einer Registerauswertung des EBMT von älteren Patienten aus 6 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 3 Studien (Aoudjhane 2005, de Lima 2004, Scott 2006) wurden auf Basis einer multivariaten Analyse auch adjustierte Daten berichtet.

Nur bei 2 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 zu 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 zur allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender nach nicht-myeloablativer Konditionierung und zur konventionellen 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 entsprachen damit den in Abschnitt 1.3.3.1 aufgeführten Kriterien.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass eine unbekannte Zahl von Patienten während 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 potenziellem Spender (geplante Transplantation) und solchen ohne potenziellen 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 eine Kombination aus Fludarabin  $30 \text{ mg/m}^2$  und Cytarabin  $1 \text{ g/m}^2$  über 4 Tage. Zusätzlich erhielten diese Patienten Idarubicin  $12 \text{ mg/m}^2$  für 3 Tage (FAI). Dieses wurde als „truly nonablative regimen“ bezeichnet, während die Patienten in der Kontrolle eine sog. „reduced intensity conditioning regimen“ erhielten. Zur Konditionierung wurden hier entweder Melphalan  $140 \text{ mg/m}^2$  (FM 140) oder Melphalan  $180 \text{ mg/m}^2$  (FM 180) in Kombination mit  $25\text{-}30 \text{ mg}$  Fludarabin für 4-5 Tage eingesetzt. Diese in der Studie vorgenommene Einteilung nach Dosen entspricht den in Abschnitt 1.3.3.1 genannten Kriterien einer „nicht-myeloablativen“ bzw. „myeloablativen“ Konditionierungstherapie.

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 multifaktorielle 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 erfüllten, wurde diese Studie trotz des hohen Anteils von MDS-Patienten in der Kontrollgruppe in der nachfolgenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

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 als Subgruppen berichtet. Eine über den Remissionsstatus hinausgehende Zuordnung der Patienten in Risikogruppen war nicht genannt. Neben 14 (Intervention) bzw. 10 Patienten in kompletter Remission befanden sich 18 bzw. 52 Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation nicht in Remission.

### **Aoudjhane 2005**

Hierbei handelt es sich um eine Registerauswertung des EBMT von älteren Patienten aus 6 Berichtsjahren (1997–2003). Die Auswertung erfolgte krankheitsspezifisch für die AML für eine große Zahl (n=722) von Patienten. 1 Patient wurde als nicht-myeloablativ behandelt betrachtet, wenn folgende Maximaldosen nicht überschritten wurden: Busulfan <8 mg/m<sup>2</sup> und RTx bis 3 Gy in Kombination mit Fludarabin. Dies entspricht den in Abschnitt 1.3.3.1 genannten Kriterien. Patienten in der Kontrollgruppe „myeloablative Therapie“ erhielten Busulfan >8 mg/m<sup>2</sup> und RTx >10 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 3 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 [124,125] mit den Maximaldosen Busulfan  $<8\text{mg}/\text{m}^2$ , Melphalan  $140\text{ mg}/\text{m}^2$  und RTx 2 Gy. Sie entsprechen damit den unter 1.3.3.1 genannten Kriterien einer nicht-myeloablativen Therapie.

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 5 Patienten ein niedriges und für 3 ein hohes Risiko angegeben (Kontrolle 14 bzw. 13 Patienten). Bei der AML wurden 7 Patienten mit niedrigem und 26 mit hohem Risiko nicht-myeloablative transplantiert, während 19 Patienten mit niedrigem und 37 mit hohem Risiko eine myeloablative Konditionierungstherapie erhielten.

Die Studie wurde in Japan durchgeführt, was eine Übertragbarkeit auf europäische Patienten möglicherweise einschränkt [32], 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, transplantationsassoziierte 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 ist [126], 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 1.3.3.1 genannten Kriterien.

Durch die Zuteilung nach Komorbidität ergab sich eine ungleiche Verteilung von Patienten mit guter und schlechter Prognose in den Behandlungsgruppen. Durch eine 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.

### **Estey 2007**

Diese prospektiv angelegte monozentrische Studie wurde konzipiert, um die Durchführbarkeit der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bei neu diagnostizierten älteren (>50 Jahre) AML- und Hochrisiko-MDS-Patienten zu evaluieren. Ausgenommen waren Patienten mit den Chromosomenaberrationen inv(16), t(8;21) oder t(15;17). 259 Patienten erhielten im Zeitraum zwischen 2001 und 2003 eine Induktionstherapie. Angaben zur Fallzahlplanung fehlen. Das mediane Alter betrug 65 Jahre, bei 48% der Patienten wurden Aberrationen auf den Chromosomen 5 und/oder 7 identifiziert. 58% hatten zuvor eine hämatologische Erkrankung (nach Annahme der Autoren vorwiegend MDS). 99 der 259 (38%) Patienten, bei denen eine Induktionstherapie eingeleitet wurde, erreichten die erste Remission, darunter 21% MDS-Patienten. Alle Patienten waren nach Aussage der Autoren geeignet für eine Transplantation. 53 der 99 Patienten (54%) wurden der Beratungsstelle des Transplantationsservices vorgestellt, für 21 Patienten wurde ein Geschwisterspender (HLA-identisch oder Unterschied in maximal 1 Antigen) identifiziert und für 5 Patienten ein HLA-kompatibler nicht verwandter Spender. Von diesen erhielten 14 eine dosisreduzierte allogene Stammzelltransplantation. Nur ein Patient erhielt ein Transplantat von einem nicht-verwandten Spender. Das Konditionierungsprotokoll bestand aus Fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup>) täglich über 4 Tage und Melphalan (100 mg/m<sup>2</sup>) oder Fludarabin (25 mg/m<sup>2</sup>) täglich über 5 Tage sowie Melphalan (70 mg/m<sup>2</sup>) täglich über 2 Tage und entsprach damit den Kriterien einer nicht-myeloablativen Konditionierung (siehe Abschnitt 1.3.3.1). Zusätzlich erhielten die Patienten eine GvHD-Prophylaxe, bestehend aus Tracolimus und Methotrexat, und eine standardisierte (nicht näher definierte) supportive und antibiotische Begleittherapie. Die 85 Patienten, die nicht transplantiert wurden, erhielten median 2 Zyklen eines Chemotherapieprotokolls, das der Induktionstherapie in dosisreduzierter Form entsprach. Die Gründe, warum Patienten nicht transplantiert wurden, waren u. a. – in abnehmender Häufigkeit – ein schlechter Allgemeinzustand (15 Patienten), keine Geschwister (11 Patienten) oder kein passender Geschwisterspender (12 Patienten). Bei 35 Patienten waren die Gründe unbekannt. Darunter waren 21 Patienten, die dem Transplantationsservice nicht vorgestellt wurden.

Insgesamt wurde in dieser Studie nur ein kleiner Teil der theoretisch geeigneten Patienten transplantiert. Um die daraus entstandenen prognostischen Ungleichheiten in den

Behandlungsgruppen auszugleichen, wurde eine Matched-Pair-Analyse durchgeführt, in der 12 der 14 transplantierten Patienten 24 Patienten der Chemotherapiegruppe zugeordnet werden konnten. Nur die Ergebnisse dieser Analyse wurden in die Nutzenbewertung einbezogen.

### 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
Mohy 2005 (AML)	RCT mit „genetischer“ Randomisierung, keine Angabe zur Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer n. g.; 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 n. g.; 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

Fortsetzung

Abschlussbericht N05-03A: 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 n. g.; mediane Beobachtungsdauer NMA 14 Monate (1-67) bzw. MA 13 Monate (1-84)	NMA: 315 Patienten MA: 407 Patienten	Mehrere Länder in Europa, 2 in Israel, 1 in Brasilien	- Gesamtüberleben - Krankheitsfreies Überleben - Rezidive - Transplantationsassoziierte Mortalität - Akute/chronische GvHD
Kojima 2005 (ALL/AML)	Retrospektive Kohortenstudie, keine Angabe zur Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer n. g.; mediane Beobachtungsdauer 27 Monate (10-64)*	<u>ALL:</u> NMA: 8 Patienten MA: 27 Patienten <u>AML:</u> NMA: 33 Patienten MA: 56 Patienten	Japan	Primär: - Gesamtüberleben - Krankheitsfreies Überleben Sekundär: - Nichtrezidivmortalität - Akute GvHD - Progression
Scott 2006 (tAML)	Retrospektive Kohortenstudie, keine Angabe zur Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer n. g.; 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

Fortsetzung

Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 19

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien
Estey 2007	Prospektive Kohortenstudie; keine Angaben zur Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer/ Beobachtungszeit n. g.	Intervention: 14 (12**) Kontrolle: 85 (24**)	USA	- Gesamtüberleben - Krankheitsfreies Überleben
<p>* Daten wurden nicht getrennt für die einzelnen Grunderkrankungen berichtet, sondern beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation.  ** Patienten, die in der Matched-Pair-Analyse berücksichtigt wurden</p>						

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

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren Median (Range)	Geschlecht w/m (%)	Schweregrad / Risiko	Diagnosen und Remissionsstatus
Mohy 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%

Abschlussbericht N05-03A: 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 <sup>#</sup>	AML, 71% in CR1 und CR2
Kontrolle MA	407	54 (50-64)	49/51	13/75/12 <sup>#</sup>	AML, 73% in CR1 und CR2
Kojima 2005				<u>ALL</u>	
Intervention NMA	8	57 (50-59) <sup>§</sup>		Hoch: 38% Niedrig: 62%	ALL
Kontrolle MA	27	52 (50-59) <sup>§</sup>	NMA: 50/50 <sup>§</sup>	Hoch: 48% Niedrig: 52%	ALL
Intervention NMA	33	57 (50-59) <sup>§</sup>	MA: 32/68 <sup>§</sup>	<u>AML</u>	
Kontrolle MA	56	52 (50-59) <sup>§</sup>		Hoch: 79% Niedrig: 21%	AML
				Hoch: 66% Niedrig: 34%	AML
Scott 2006					
Intervention NMA	20	62 (27-74) <sup>§</sup>	26/74 <sup>§</sup>	n. g.	n. g.
Kontrolle MA	35	53 (40-65) <sup>§</sup>	43/57 <sup>§</sup>	n. g.	n. g.

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 21

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren Mittelwert bzw. Median (Range)	Geschlecht w/m (%)	Schweregrad / Risiko	Diagnosen und Remissionsstatus
Estey 2007					
Intervention	14	57 <sup>§</sup>	n. g.	n. g. <sup>&amp;</sup>	AML in CR1 (19% MDS)
Kontrolle	85	n. g.	n. g.	n. g. <sup>&amp;</sup>	
<p>* Mittelwert                      ** Anteil in Prüf- bzw. Kontrollgruppe: 81/60%.                      # Risikogruppen wurden eingeteilt in gut/mittel/schlecht.                      § Daten wurden nicht getrennt für die einzelnen Grunderkrankungen berichtet, sondern beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation.                      § Alter: &gt; 50 Jahre                      &amp; Zytogenetik: (-5/-7): 51%, „Zubrod“ Performance-Status &gt; 1: 14%, vorhergehende hämatologische Erkrankung: 43%</p>					

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

Studie	Diagnose(n)	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Mohty 2005	AML	- Erwachsene Patienten - Neu diagnostizierte AML - Mindestens 1 Kriterium für Hochrisiko erfüllt*	- Kein Erreichen von Remission - Tod innerhalb von 40 Tagen nach Diagnose - Niedriges Risiko (t(15;17), t(8;21), inv(16))
<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 1 Induktionszyklus, sekundäre Leukämie, Alter über 50 Jahre, eingeschränkter Allgemeinzustand, Komorbidität, die das Toxizitätsrisiko erhöht.</p>			

## Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

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

<b>Studie</b>	<b>Diagnose(n)</b> (Anteil in Prüf-/ Kontrollgruppe)	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
De Lima 2004	AML (81/68%) MDS (19/32%)	Einschluss in Studie: - AML oder Hochrisiko-MDS - alloSZT erfolgt nach konventioneller CTx/NMA Einschluss in Behandlung: - NMA: verwandte Spender, Alter über 55 Jahre oder Organinsuffizienz, die MA ausschließt	n. g.
Aoudjhane 2005	AML	- alloSZT von HLA-identischem verwandtem Spender - De novo-AML - Alter über 50 Jahre - Transplantation von 1997 bis 2003	Vorausgegangene alloSZT
Kojima 2005	ALL (11/20%) AML (47/41%) 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	- alloSZT von HLA-kompatiblen verwandten und nicht verwandten Spendern - MDS/RAEB-T - Alter über 40 Jahre - Transplantation von 1998 bis 2003	n. g.
Estey 2007	AML	- Neu diagnostizierte Pat. - Alter >50 Jahre	inv(16), t(8;21), t(15;17)

Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 24: Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation – 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
Mohy 2005	Gegeben / gegeben / unklar	Keine relevanten Unterschiede in den Patientencharakteristika	n. g.	n. g.	Gegeben	Gegeben	Leichte Mängel

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

Studie	Verblindung	Vergleichbarkeit der Gruppen	Fallzahlplanung	Studienabbrucher dokumentiert / Abbruchgründe genannt	Datenkonsistenz	Studien-/ Publikationsqualität
De Lima 2004	n. g.	Nicht gegeben in Bezug auf Alter, Risikoprofil und Spendertyp	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

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 25

Studie	Verblindung	Vergleichbarkeit der Gruppen	Fallzahlplanung	Studienabbrucher dokumentiert / Abbruchgründe genannt	Datenkonsistenz	Studien-/ Publikationsqualität
Estey 2007	n. g.	Gegeben <sup>#</sup>	n. g.	Gegeben / teilweise genannt	Gegeben	Grobe Mängel <sup>§</sup>
* Registereauswertung ** Adjustierte Auswertung # Patienten in Matched-Pair-Analyse § Statistische Auswertung nicht adäquat						

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                      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>
<b>Nicht randomisierte Studien</b>		
<b>Studie</b>	<b>Prüfintervention</b> <b>Nicht-myeloablative allogene SZT</b>	<b>Kontrollintervention</b> <b>Chemotherapie</b>
Estey 2007	<p><b>Konditionierung:</b>                      Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> täglich                      Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> an 1 Tag  <i>oder</i>                      Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> täglich an 5 Tagen                      Melphalan 70 mg/m<sup>2</sup> für 2 Tage</p> <p><b>Transplantation:</b>                      13 HLA-identische Geschwisterspender                      1 nicht verwandter Spender</p> <p><b>GvHD-Prophylaxe:</b>                      Tacrolimus (0,015 mg/kg) +                      Methotrexat 5 mg/m<sup>2</sup>                      intravenös an Tag 1, 3, 6, 11</p>	<p><b>Erhaltungstherapie</b>                      Induktionstherapie in dosisreduzierter Form über im Median 2 Zyklen                      (96% Pat.: Ara-C + Idarubicin)</p>

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 26

<b>Nicht randomisierte Studien</b>		
<b>Studie</b>	<b>Prüfintervention Nicht-myeloablative allogene SZT</b>	<b>Kontrollintervention 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:#</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:#</b> Anteil Pat. Cyclosporin A: 87% Anteil Pat. MTX: 85% Anteil Pat. Mycophenolat Mofetil: 2%</p>
De Lima 2004	<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: 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> Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> (FM 140) oder Melphalan 180 mg/m<sup>2</sup> (FM 180) Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> für 4-5 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>
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 zur 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 zur Verteilung unterschiedlicher Kombinationen für untersuchte Patientengruppen</p> <p><b>Transplantation:</b> Keine spezifischen Angaben für untersuchte Patientengruppe</p>

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 26

<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>
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, die der Zuordnung der Patienten in entsprechende Gruppen dienen.</p> <p># Patienten erhielten entweder eine Kombination aus Cyclosporin und Methotrexat oder aus 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. eine Kombination aus Ara-C und Antrazyklin.</p>		

## **5.2.4 Allogene 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 in 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 allogenen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats**

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

Zu dieser Fragestellung wurden 3 randomisierte und 8 nicht randomisierte Studien ermittelt (Tabellen 9 und 10), wobei eine eine der randomisierten und 3 der nicht randomisierten Studien nicht in die Nutzenbewertung einbezogen wurden. Die Begründung ist dem Abschnitt „Spezifische Aspekte“ unter Punkt 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 „In-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML“**

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

In die Nutzenbewertung wurden 2 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 D), 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 und 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 6 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 nicht verwandten Spendern. 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 der in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL wurde eine nicht randomisierte Studie (Atkinson 1988) eingeschlossen. Diese und 4 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 1992s und Hale 1998 ausschließlich AML-Patienten untersuchten, waren die Ergebnisse für die Patienten der Studie von Atkinson 1988 und Martinez 1999 für die einzelnen Krankheitsentitäten einzeln tabellarisch aufgelistet, so dass Ergebnisse 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 in-vitro Aufbereitung bei ALL wurde allein der historische Vergleich von Atkinson 1988 eingeschlossen, in dem 6 ALL-Patienten mit 10 Patienten der Kontrollgruppe verglichen wurden. Bei der AML handelte es sich um insgesamt 104

Patienten im Interventionsarm und um 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 und 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 7 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 1992s wurde über Transplantationen berichtet, bei denen Spender und Empfänger nicht in allen, jedoch in mehr als 5 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 die 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 nach 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 bezogen 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 Nimer 1994 und Wagner 2005 lag bei 14 bzw. 19 Jahren, die obere bei 50 bzw. etwa 55 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 6 von 6 Merkmalen überein. Bei ALL-Patienten lag der Anteil bei nur etwa 72%. Endpunkte nach Transplantationen, in denen Nichtübereinstimmungen in einem der 6 getesteten HLA-Merkmale auftraten, waren nicht nach Diagnosen getrennt berichtet.

#### Charakteristika der Patienten aus nicht randomisierten Studien

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

In 4 der 5 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 2 Patienten, die jedoch nicht den 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 der HLA-Merkmale nicht in 6 von 6 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 „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 zweiten oder höheren Rezidiv transplantierten Patienten unterscheidet sich bei ALL-Patienten zu Ungunsten der Interventionsgruppe, während dies bei AML-Patienten 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 der allogenen Stammzelltransplantation mit der Chemotherapie. Der Studienarm mit Stammzelltransplantation wurde jedoch vom Autor hinsichtlich der in-vitro Aufbereitung des Transplantats weiter ausgewertet.

Eine Fallzahlplanung erfolgte in keiner der vorgestellten Studien, die alle entweder deutlich weniger als 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 (ALL) bzw. 7 Jahre (AML) niedriger als in der Interventionsgruppe, wobei sich diese Berechnung nur auf Patienten  $\geq 15$  Jahre bezieht. 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 Abschlussberichts entsprechenden Intervention 2 Kontrollgruppen gegenübergestellt, wobei der Vergleich zwischen den Kontrollgruppen für diesen Abschlussbericht 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 Abschlussbericht nur Patienten in kompletter Remission miteinander verglichen.

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

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

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

In dieser doppelblinden, randomisierten Studie aus den USA zur allogenen Knochenmarktransplantation 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 4 Patienten mit ALL und 7 bzw. 8 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 80er 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 Knochenmarktransplantation 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 2 unterschiedliche Verfahren (Elutriation und antikörper-/komplementvermittelte 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. Die Fallzahlplanung bezog sich auf das Gesamtkollektiv von Patienten (ALL, AML, CML, NHL, MDS u. a.) und 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 D). Anhand dieser bisher unveröffentlichten Daten war es möglich, den aus

der Publikation nicht erkennbaren Anteil von Erwachsenen 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, vor allem bei jenen im  $\geq 2$ . Rezidiv, zu Ungunsten der Interventionsgruppe ungleich verteilt. Bei AML-Patienten galt dies in 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 6 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 4 Patienten mit ALL bzw. AML mit einem CD2-spezifischen Antikörper oder bei je 2 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 Abschlussbericht 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 ab 15 Jahren eingeschlossen wurden. Insgesamt ist die Aussagekraft dieses historischen Vergleichs aus den 80er 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 Knochenmarktransplantation bei AML-Patienten mit in  $\geq 5$  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 Knochenmarktransplantationsgruppe befanden sich 3 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 mit der Kontrollgruppe vergleichbar. 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 und der 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 Spendertransplantats 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 2 Datenbanken (*Campath-User*-Datenbank und IBMTR) selektioniert wurden. In der Campath-Gruppe wurde das Knochenmark von HLA-identischen Geschwistern als einzige GvHD-Prophylaxe zur T-Zell-Depletion mit dem Antikörper Campath 1M 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 Jahre 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 2 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 Abschlussbericht relevanten Ergebnisse für die einzelnen Patienten in 2 Tabellen auf. Gemäß der WHO-Klassifikation wurden die dort aufgeführten RAEB-T-Patienten zu den AML-Patienten hinzugerechnet [127]. 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 der 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 relevante Endpunkte wurden Subgruppenanalysen für AML- und MDS-Patienten (88% AML) durchgeführt, die für den vorliegenden Abschlussbericht extrahiert werden konnten. Die unterschiedliche Behandlung der Patienten während der

Konditionierungstherapie und die damit verbundene möglicherweise nur eingeschränkte Vergleichbarkeit der Gruppen 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. Zu dieser 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 [128]. Die CML ist ebenfalls eine Erkrankung des höheren Lebensalters [129].

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 3 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 IBMT-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, die älter als 1 Jahr waren, 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 für den vorliegenden Abschlussbericht nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

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

Zur in-vitro Aufbereitung vor allogener SZT bei erwachsenen Leukämiepatienten wurden auf Anfrage Daten aus dem EBMT-Register ab 1998 zur Verfügung gestellt (siehe Anhang D). In 495 Fällen wurde das Transplantat bei einer SZT mit Geschwister- bzw. nicht verwandten Spendern bei ALL und in 806 Fällen bei AML in-vitro aufbereitet. Bei 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 der Transplantation mit Stammzellen aus peripherem Blut hauptsächlich die 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 Geschwister- und nicht verwandten Spendern 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 gegeben, da genaue Angaben zur Charakterisierung der Patienten oder zu Risikogruppen fehlen.

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

Tabelle 27: Charakteristika der bewerteten Studien zur allogenen 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>

\* In die Gesamtstudie waren Patienten mit anderen hämatologischen Erkrankungen und teilweise Kinder (Wagner 2005) eingeschlossen.  
 \*\* Zusatzinformationen vom Autor (siehe Anhang D): Die Angaben beziehen sich auf erwachsene Patienten.

## Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

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

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer (Range)	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 Beobachtungzeit 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 Kinder und Patienten mit anderen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen.						

## Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

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

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer (Range)	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 n. g.; 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 1 Studienarms der Gesamtstudie, keine Angaben zur Gruppenzuteilung oder Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer n. g.; medianes Zeitintervall zwischen CR und SZT 1,4 Monate (0,3-5); 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>

Fortsetzung

Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung Tabelle 29

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer (Range)	Zahl der Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien
Martinez 1999	Prospektive Kohortenstudie ohne Angabe zum zeitlichen Zusammenhang der Kontrollgruppe, keine Angaben zur Verblindung	Unklar	Inkonsistente Angaben: median 7 Monate (2-8) 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben</li> <li>- Krankheitsfreies Überleben</li> <li>- Rezidive</li> <li>- Chronische GvHD</li> </ul>
Urbano-Ispizua 2001	Retrospektive Kohortenstudie mit historischer, z. T. paralleler Kontrollgruppe, keine Angabe zur Gruppenzuteilung oder Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer nicht genannt; mediane Beobachtungszeit: 27 Monate (1-66) [CD34+] vs. 30 Monate (2-69) [Kontrolle]	CD34+: 29 AML Kontrolle: 29 AML  (Gesamtstudie: 50 [CD34+] bzw. 50 [Kontrolle])*	Spanien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Krankheitsfreies Überleben</li> <li>- Rezidive</li> <li>- Transplantations-assoziierte Mortalität</li> </ul>

\* In die Gesamtstudie waren Kinder und Patienten mit anderen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen.

## Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Allogene 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 Gesamtstudie:	Nicht für ALL getrennt berichtet Gesamtstudie:	n. g.	
Intervention TZD	4	34 (14-50)	37/63		ALL in CR1 oder CR2
Kontrolle	4	39 (20-47)	63/37		ALL in CR2
Wagner 2005*					
Intervention TZD	18	34 (20-53)	39/61	n. g.	ALL CR1-2 oder Rezidiv 1-≥2
Kontrolle	29	32 (19-55)	45/55	n. g.	ALL in CR1-≥4 oder Rezidiv 1-≥2 oder PIF, unbekannt bei 3,5%

PIF: primäres Induktionsversagen

\* Zusatzinformationen vom Autor (siehe Anhang D); Geschlecht unbekannt bei 1 erwachsenen Patienten mit akuter Leukämie

Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Allogene 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

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

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren (Range)	Geschlecht w/m (%)	Schweregrad / Risiko	Diagnosen und Remissionsstatus
Nimer 1994		Nicht für AML getrennt berichtet Gesamtstudie:	Nicht für AML getrennt berichtet Gesamtstudie:		
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 CR1-3 oder Rezidiv 1-≥2 oder PIF
Kontrolle	35	36 (19-53)	35/65	n. g.	vs. AML in CR1-2 oder Rezidiv 1-≥2 oder PIF
PIF: primäres Induktionsversagen * Zusatzinformationen vom Autor (siehe Anhang D)					

## Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

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

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren Median (Range)	Geschlecht w/m (%)	Schweregrad / Risiko	Diagnosen und Remissionsstatus
Atkinson 1988*					
Intervention TZD	6	26 (22-48)	50/50	n. g.	AML in CR1
Kontrolle	13	33 (19-46)	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
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
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
Kontrolle	6	36 (30-47)	17/83	n. g.	AML in CR1 oder CR2 oder Rezidiv

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 33

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren Median (Range)	Geschlecht w/m (%)	Schweregrad / Risiko	Diagnosen und Remissionsstatus
Urbano-Ispizua 2001			n. g.	Risikogruppe nach Zytogenetik**:	
Intervention TZD	29	40 (17-57)		Günstig: 1, intermediär: 19, ungünstig: 1	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					

## Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 34: Allogene 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 (20/17%)*# 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 - <56 Jahre - Multiorganetest vor Studieneinschluss mit Bestimmung mehrerer Laborparameter und Überprüfung der Herz- und Lungenfunktion	- Geeigneter verwandter Spender - Vorausgegangene SZT - Aktive leukämische ZNS- und Hautbeteiligung - Karnofsky-Index <70% - Lansky-Index <50% - Primäre Myelofibrose - Notwendigkeit einer mediastinalen Bestrahlung - Patienten mit Infektionen (auch HIV) - schwangere oder stillende Patientinnen
* Zusatzinformationen vom Autor (siehe Anhang D)			
# Prozentzahlen für erwachsene Patienten			

## Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 35: Allogene 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%)	n. g.	n. g.
* Tabellarische Auflistung der Endpunkte jedes einzelnen Patienten			

Tabelle 36: Allogene 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%)	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 verwandten Spendern wurden in KMT-Gruppe eingeschlossen</li> </ul>	Schwere Nieren-, Leber- oder Herzerkrankungen

Fortsetzung

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 in den 3 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.

Fortsetzung

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 CR1, 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 den Selektionsfiltern für Datenbanken			

## Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

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

Studie	Randomisierung adäquat / Concealment adäquat / Verblindung	Vergleichbarkeit der Gruppen	Fallzahlplanung	Studienabbrecher dokumentiert / Abbruchgründe genannt	Adäquate ITT-Analyse	Datenkonsistenz	Studien- / Publikationsqualität
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

\* Studie als doppelblind beschrieben; somit kann vermutlich von verdeckter Zuteilung ausgegangen werden.

\*\* Daten beruhen auf Subgruppenanalyse (Wagner 2005: Zusatzinformationen vom Autor, siehe Anhang D)

Tabelle 38: Allojene 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>Studienabbrecher 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)						

## Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

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

Studie	Verblindung	Vergleichbarkeit der Gruppen	Fallzahlplanung	Studienabbrecher dokumentiert/ Abbruchgründe genannt	Datenkonsistenz	Studien-/ Publikationsqualität
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

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

<b>Studie</b>	<b>Konditionierungstherapie in Interventionsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Methodik der T-Zell-Depletion</b>	<b>Zusätzliche GvHD-Prophylaxe in Interventions- bzw. Kontrollgruppe</b>	<b>Stammzellquelle</b>	
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*	Cyclophosphamid mit fraktionierter TBI*	- Elutriation - T-Zell-spezifischer Antikörper (T10B9) und Komplement (enge Spezifität)	CsA	CsA/MTX	Knochenmark von nicht verwandtem Spender (Nichtübereinstimmung in HLA-Merkmalen bei bis zu 28%)
Atkinson 1988	Cyclophosphamid mit fraktionierter TBI	Cyclophosphamid mit fraktionierter TBI	(Mischung aus) T-Zell-spezifischen Antikörper(n) (anti-CD2 bzw. anti-CD2 und anti-CD8) und Komplement (weite Spezifität)	CsA	CsA	Knochenmark von HLA-identischem Geschwisterspender

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 40

<b>Studie</b>	<b>Konditionierungstherapie in Interventionsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Methodik der T-Zell-Depletion</b>	<b>Zusätzliche GvHD-Prophylaxe in Interventions- bzw. Kontrollgruppe</b>	<b>Stammzellquelle</b>
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 Immunoadsorption	CsA und Steroide CsA/MTX	Peripheres Blut von HLA-identischen Geschwistern

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 40

<b>Studie</b>	<b>Konditionierungstherapie in Interventionsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Methodik der T-Zell-Depletion</b>	<b>Zusätzliche GvHD-Prophylaxe in Interventions- bzw. Kontrollgruppe</b>	<b>Stammzellquelle</b>
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)	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 tabellarisch kurz 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	
Arnold 2002	Retro-spektiv	Primär: 1 Sekundär: 1	34-36	Dosisreduzierte allogene SZT	Verwandter, nicht verwandter Spender	
Martino 2003	Prospektiv	Primär: 1 Sekundär: 6	23-63	Dosisreduzierte allogene SZT	Verwandter, nicht verwandter Spender	
Hamaki 2005	Retro-spektiv	Primär: 5	17-56	Dosisreduzierte allogene SZT	Verwandter, 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	Verwandter Spender	
Bornhäuser 2001*#	Prospektiv	4	25-55	Dosisreduzierte allogene SZT	Nicht verwandter Spender	

Fortsetzung

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	Verwandter Spender	
Basara 2002*#	Prospektiv	4	21-63	Dosisreduzierte allogene SZT	Verwandter, nicht verwandter Spender	
Schlenk 2002*	Prospektiv	2	63-64	Dosisreduzierte allogene SZT	Verwandter Spender	
Wong 2003*	Prospektiv	Primär: 1 Sekundär: 7	55-64	Dosisreduzierte allogene SZT	Nicht verwandter Spender	
Massenkeil 2004*#	Prospektiv	2	34-59	Dosisreduzierte allogene SZT	Verwandter Spender	
Claxton 2005*#	Prospektiv	Primär: 2 Sekundär: 5	34-72	Dosisreduzierte allogene SZT	Verwandter, nicht verwandter Spender	
Kobayashi 2005*	Prospektiv	Primär: 3	52-54	Dosisreduzierte allogene SZT	Verwandter Spender	
Schmid 2005	Prospektiv	Primär: 21 Sekundär: 6	19-53	Dosisreduzierte allogene SZT	Verwandter, 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	Verwandter Spender	
Blum 2006*#	Retro- spektiv	Primär: 7 Sekundär: 5	17-55	Myeloablative 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	Verwandter, nicht verwandter Spender	Pat. mit primärem Induktionsversagen
* Datenextraktion aus tabellarischer Darstellung in der Studie						
# tAML-Patienten (RAEB-T) in Bewertung eingeschlossen						

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

Im Folgenden sind die Ergebnisse für alle 4 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 das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die 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 wurden keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

#### **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. 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 4 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-Jahres-Überleben 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-Jahres-Überleben für Standardrisiko- und ein tendenziell schlechteres Ergebnis für Hochrisikopatienten, die eine 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-Jahres-Überleben 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 auf 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)		p=0,33 (Log-rank-Test)
		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, 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

Fortsetzung Tabelle 43

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Bewertungsmethode	Intervention (ASZT)	Kontrolle (CTx)	Anmerkungen	
LALA-87a	ALL in CR1, 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-Jahres-Überleben 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 im 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 es wurde 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 bleiben. 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, 100% Hochrisikopatienten	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, 100% Hochrisikopatienten	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, Hochrisikopatienten 76% (ASZT + CTx)	Median	14 Monate	17 Monate	Werte aus Abbildung abgelesen	

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 44

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Bewertungsmethode	Intervention (ASZT)	Kontrolle (CTx)	Anmerkungen
Bernasconi 1992a	ALL in CR1, Hochrisikopatienten 71% (ASZT + CTx)	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, Hochrisikopatienten: 34% ASZT, 40% CTx	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 4 der betrachteten Studien war die Auswertung der Rezidive verwertbar. In den übrigen Studien lagen keine Daten vor oder diese waren nicht nach Gruppen ausgewertet.

Die LALA-94a- und die LALA-87a-Studie wiesen auf einen Vorteil nach Transplantation hin. In der 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 einen 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, 100% Hochrisikopatienten	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	
LALA-94a	ALL in CR1, 100% Hochrisikopatienten	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, Hochrisikopatienten: 34% ASZT, 40% CTx	n. g.	57%	61%	Keine Signifikanzangabe
LALA-85a	ALL in CR1	Rezidive bei im Median 30 Monaten Beobachtungszeit	24 von 35 (69%)	17 von 32 (53%)	Aus Angaben im Text errechnet
CI: Kumulative Inzidenz 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 3 Studien, jedoch ohne nähere Erläuterung. In den übrigen Studien lagen keine Daten vor oder diese 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 in der ASZT-Gruppe (7 vs. 0%), die sich bis zum Zeitpunkt von 5 Jahren in einen Vorteil gegenüber der Chemotherapiegruppe umkehrte (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 4 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, 100% Hochrisikopatienten	Todesfälle	5 von 50 (10%)	6 von 48 (13%)	Zeitpunkt unklar
LALA-94a	ALL in CR1, 100% Hochrisikopatienten	CI nach 3 Jahren	7%	0%	Alle therapiebedingten Todesfälle
		CI nach 5 Jahren	17%	28%	Alle therapiebedingten Todesfälle
LALA-87a	ALL in CR1, Hochrisikopatienten: 34% ASZT, 40% CTx	Todesfälle	4 von 95 (4%)	4 von 96 (4%)	In der Interventionsgruppe Todesfälle nach ASZT; in der Kontrollgruppe alle therapiebedingten Todesfälle

CI: Kumulative Inzidenz

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

Dieses Kriterium spielte beim Vergleich der autologen Stammzelltransplantation mit der Chemotherapie eine untergeordnete Rolle, da kein immunkompetentes Fremdmaterial übertragen wurde. Der Endpunkt wurde daher 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 2 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, Hochrisikopatienten: 34% ASZT, 40% CTx	Todesfälle durch Infektion	2 von 95 (2%)	0 von 96 (0%)	

Weitere schwerwiegende Komplikationen

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

**5.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

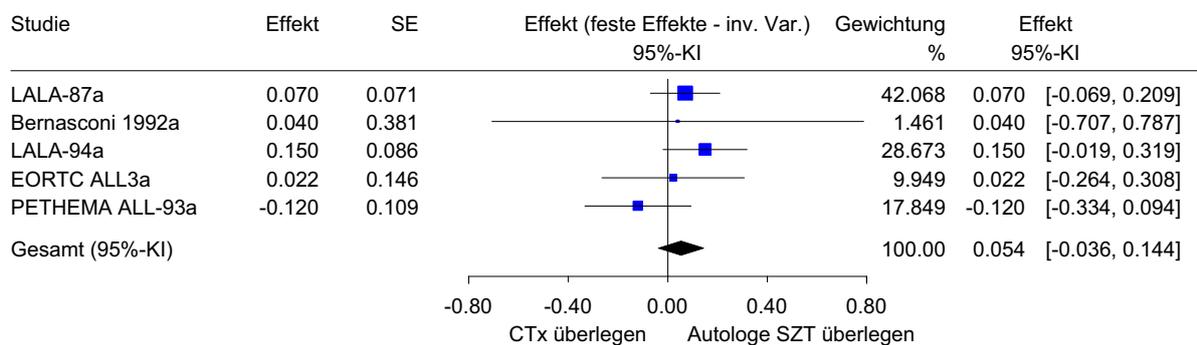
Diese Zielgröße wurde in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nicht untersucht.

**5.3.3.6 Meta-Analyse zum Vergleich der autologen Stammzelltransplantation mit der 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 3 Jahre in Remission waren, verwendet. Unter dieser Voraussetzung konnten bis auf LALA-85a alle Studien in die Meta-Analyse einbezogen werden. Die 3-Jahres-Raten 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 3 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 der Unterschiede in den Patientencharakteristika der einzelnen Studien zeigten sich keine

Hinweise auf eine 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 bis 14,4;  $p=0,243$ ). Bei der Beurteilung der Daten sind 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 der myeloablative allogenen Stammzelltransplantation (MA) bei älteren Patienten verglichen wurde. Die Daten beziehen sich jeweils auf eine Subgruppenanalyse von 8 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 eine nur 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. Abschnitt 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, Hochrisikopatienten: 38% NMA, 48% MA	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 zu dieser Fragestellung vorliegenden Studie wurde dieser Endpunkt nur indirekt anhand der Rezidive bzw. Progresse ausgewertet (siehe folgenden Abschnitt).

#### 5.3.4.3 Rezidiv

In der Publikation ist unklar, ob sich der Autor auf Progresse oder tatsächlich auf 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 aufgrund 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 ist 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, Hochrisikopatienten: 38% NMA, 48% MA	Todesfälle	2 von 8 (25%)	11 von 27 (41%)	Daten aus einer Subgruppenanalyse; keine Signifikanzangabe

Schwerwiegende akute oder chronische GvHD (aGvHD/cGvHD)

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

Schwere und lebensbedrohliche oder tödliche Infektion

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

Weitere schwerwiegende Komplikationen

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

**5.3.4.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Dieser 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, und 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 der 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 in dieser Auswertung nicht berücksichtigten Überlebensvorteil gegenüber der CTx-Gruppe.

Im Rahmen der Handsuche wurde nach Veröffentlichung des Vorberichts eine weitere prospektiv angelegte, jedoch nicht randomisierte Studie zum Vergleich der NMA mit der CTx identifiziert. Da sich die Patienten in der Interventions- und Kontrollgruppe bzgl. relevanter prognostischer Faktoren unterschieden, wurde nur das Ergebnis der durchgeführten Matched-Pair-Analyse in die Nutzenbewertung einbezogen. Des Weiteren wurden 4 retrospektive Studien zum Vergleich der NMA mit der myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation (MA) bei der AML identifiziert.

### **5.3.5.1 Gesamtüberleben (OS)**

Die 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.

Um die prognostischen Unterschiede in den Vergleichsgruppen zu berücksichtigen, wurde in der Studie von Estey 2007 eine Matched-Pair-Analyse durchgeführt. „Matching“-Kriterien waren zytogenetische Aberrationen (Aberrationen auf Chromosom 5 oder 7 vs. anderer oder normaler Karyotyp), das Alter (2-Jahres-Spanne), vorausgehende hämatologische Erkrankungen und die Zeitspanne vom Erreichen der CR1 bis zum Beginn der Transplantation (in der Chemotherapiegruppe die vergleichbare oder längere krankheitsfreie Zeit). Nach diesen Kriterien konnten 24 Patienten aus der Chemotherapiegruppe 12 Patienten aus der Transplantationsgruppe zugeordnet werden. Um die Anzahl der „matches“ zu erhöhen, wurde ein Kontrollpatient mehr als einem Patient aus der Transplantationsgruppe zugeordnet. Die Autoren beziffern die Wahrscheinlichkeit für eine Überlegenheit der NMA gegenüber der CTx für den Endpunkt Gesamtüberleben mit über 99% ( $p=0,02$ ). Diese Resultate sind vermutlich zu optimistisch, da die Abhängigkeitsstruktur durch das „matching“ von mehreren Chemotherapiepatienten zu einem Transplantationspatienten nicht berücksichtigt wurde. Dennoch liefern diese Ergebnisse einen Hinweis auf eine Überlegenheit der NMA gegenüber der CTx.

Die 4 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 3 Subgruppen mit unterschiedlichem Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation) auch adjustierte Daten berichtet. Die multifaktorielle 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 Kontrollintervention (MA). 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 der NMA mit der MA von Scott 2006 ergab einen nicht signifikanten Vorteil für die Kontrollintervention. Bei der Adjustierung der Daten wurde der signifikante Altersunterschied von im Median 9 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 multifaktorielle 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 100% Hochrisikopatienten	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. 32 Monate	ca. 48 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 Hochrisikopatienten: 79% NMA, 66% MA	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. In der Studie von Estey 2007 wurde für die Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben eine Matched-Pair-Analyse durchgeführt (s. a. Abschnitt 5.3.5.1). Die Autoren berechneten eine über 99%ige Wahrscheinlichkeit für eine Überlegenheit der NMA gegenüber der CTx ( $p=0,004$ ). Wie beim Gesamtüberleben ist auch dieses Ergebnis wahrscheinlich zu optimistisch, da auch bei dieser Berechnung die Abhängigkeitsstruktur durch das „matching“ von mehreren Chemotherapiepatienten zu einem Transplantationspatienten nicht berücksichtigt wurde.

Die Auswertung der nicht randomisierten Studien, welche die nicht-myeloablative mit der myeloablative allogenen Stammzelltransplantation verglichen, führte zu folgenden Ergebnissen:

Die multifaktorielle Analyse aus der Registerauswertung 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 zeigte 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 multifaktoriellen Analyse nicht bestätigt. In dieser

Analyse wurde – wie zuvor beschrieben – jedoch nicht der unterschiedliche Anteil an MDS-Patienten in der Prüf- und Kontrollgruppe berücksichtigt.

Die Subgruppenanalyse der tAML-Patienten zum Vergleich von NMA mit MA von Scott 2006 zeigte einen nicht signifikanten Vorteil im krankheitsfreien Überleben (definiert als „krankheitsprogressionsfrei“ nach labordiagnostischen 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 100% Hochrisikopatienten	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 Nichtvergleichbarkeit 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 3 nicht randomisierten 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 multifaktoriellen 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. der 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 der ALL-Patienten unklar, ob sich diese Daten auf Progression 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]). Wie in der Studie von Kojima 2005 ist unklar, ob Krankheitsprogress mit Rezidiv gleichzusetzen ist.

Konkurrierende Risiken (siehe Abschnitt 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-CI für Rezidive	41% ± 3%*	24% ± 2%*	p<0,001; konkurrierendes Risiko: Tod
		<u>Adjustierte Daten:</u> RR	1,78 (95%-KI 1,30-2,43)		p<0,001
De Lima 2004	AML	n. g.	63%	28% (FM 140)** 30% (FM 180)**	Keine Signifikanzangabe

CI: Kumulative Inzidenz  
 \* 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-CI für Rezidive	33% ± 4%*	16% ± 3%*	p<0,001**
	AML in CR2	2-Jahres-CI für Rezidive	28% ± 6%*	18% ± 6%*	p=0,04**
	„Advanced“	2-Jahres-CI für Rezidive	64% ± 5%*	45% ± 5%*	p=0,06**

CI: Kumulative Inzidenz  
 \* 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 der MA ergaben sich in 3 der 4 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 jedoch 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-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-CI	18% ± 2%*	32% ± 3%*	p<0,001; konkurrierendes Risiko: Tod
		<u>Adjustierte Daten:</u> RR	0,48 (95%-KI 0,33-0,68)		
de Lima 2004	AML	Mortalität in 100 Tagen post SZT	13%	26%	p=0,2
Kojima 2005	AML Hochrisikopatienten: 79% NMA, 66% MA	Ereignisse	8 von 33 (24%)	19 von 56 (34%)	Subgruppenanalyse; keine Signifikanzangabe

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 58

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (NMA)	Kontrolle (MA)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Scott 2006	AML (RAEB-T)	<u>Adjustierte Daten:</u> HR	1,5 (95%-KI 0,5-5,0)		p=0,47
CI: Kumulative Inzidenz * 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-CI	22% ± 3%*	30% ± 3%*	p=0,01**
	AML in CR2	2-Jahres-CI	16% ± 6%*	34% ± 8%*	p=0,04**
	„Advanced“	2-Jahres-CI	14% ± 3%*	34% ± 4%*	p=0,002**
CI: Kumulative Inzidenz * 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 der MA zeigte sich bei Aoudjhane 2005 sowohl für die akute als auch die chronische GvHD (aGvHD/cGvHD) ein Vorteil für die Prüflintervention. Bei der aGvHD lagen adjustierte Daten nur unter Einschluss der in diesem Abschlussbericht nicht berücksichtigten aGvHD Grad II vor. Für die 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 Ergebnissen für einen inferenzstatistischen Vergleich. In 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	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-CI	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

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

### Weitere schwerwiegende Komplikationen

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

### **5.3.5.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

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

Zu dieser Fragestellung konnten 2 randomisierte Studien (Nimer 1994, Wagner 2005) und einer nicht randomisierte Studie (Atkinson 1988) ausgewertet werden. Die Autoren der Studie von Wagner 2005 stellten Daten zu erwachsenen ALL-Patienten zur Verfügung. Bei der 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 (siehe Abschnitt 4.3.2.1). Sowohl die Aussagekraft der randomisierten Studie von Nimer 1994 als auch die 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 und 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 für erwachsene ALL-Patienten nicht 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 6 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 fortgeschrittenen Krankheitsstadium (> CR2) zurückzuführen ist.

Im historischen Vergleich von Atkinson 1988 überlebten 2 von 6 ALL-Patienten nach in-vitro Aufbereitung im Vergleich zu 5 von 10 Patienten der Kontrollgruppe. Einer der Überlebenden der TZD- und 4 Überlebende der Kontrollgruppe waren Jugendliche im Alter von 16 und 17

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

Tabelle 62: Gesamtüberleben nach allogener 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 (siehe Anhang D): Angaben für erwachsene Patienten

Tabelle 63: Gesamtüberleben nach allogener 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.  
\* 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 in 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 6 Monaten zur Verfügung gestellt. Sie sind nahezu identisch mit denen 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 2 von 6 ALL-Patienten nach in-vitro Aufbereitung im Vergleich zu 4 von 10 Patienten der Kontrollgruppe rezidivfrei. Die medianen krankheitsfreien Überlebenszeiten unterschieden sich wiederum nicht statistisch signifikant ( $p=0,559$ ).

Tabelle 64: Krankheitsfreies Überleben nach allogener 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
DFS: Krankheitsfreies Überleben; IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; PIF: Primäres Induktionsversagen; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat.					
* Zusatzinformationen vom Autor (siehe Anhang D): Angaben für erwachsene Patienten					

Tabelle 65: Krankheitsfreies Überleben nach allogener 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

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

In der randomisierten Studie von Nimer 1994 trat bei 2 von 4 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 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 Abschnitt 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 durchgeführt.

Tabelle 66: Rezidiv nach allogener 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, ≥4; PIF; Rezidiv ≥1	3-Jahres-CI von Rezidiven	6% (95%-KI 0-17)	14% (95%-KI 1-28)	Anwesenheit von >5% Blasten im Blut oder Knochenmark; keine Signifikanzangabe
CI: Kumulative Inzidenz; IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; PIF: Primäres Induktionsversagen; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat.					
* Zusatzinformationen vom Autor (siehe Anhang D): Angaben für erwachsene Patienten					

Tabelle 67: Rezidiv nach allogener 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 ≥15 Jahre					

### 5.3.6.4 Therapiebedingte Komplikationen

#### Transplantations-/Therapieassoziierte 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: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach allogener 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-CI von TRM	83% (95%-KI 64-100)	58% (95%-KI 39-77)	Keine Signifikanzangabe

CI: Kumulative Inzidenz; IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; PIF: Primäres Induktionsversagen.  
\* Zusatzinformationen vom Autor (siehe Anhang D): Angaben für erwachsene Patienten

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

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

Eine schwerwiegende aGvHD trat sowohl bei Wagner 2005 als auch bei Atkinson 1988 in beiden Gruppen fast gleich häufig auf. Die cGvHD 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 cGvHD muss bei Wagner 2005 bei der Interpretation eine im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere therapiebedingte Mortalität im TZD-Arm der Studie als konkurrierendes Risiko berücksichtigt werden.

Tabelle 69: Akute GvHD nach allogener 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, ≥4; PIF; Rezidiv ≥1	Tag-100 CI (Grad III-IV)	22% (95%-KI 2-42)	25% (95%-KI 9-42)	Keine Signifikanzangabe

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

Tabelle 70: Akute GvHD nach allogener 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	Grad III	0 von 6 (0%)	1 von 10 (10%)	
		Tod durch 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 ≥15 Jahre  
\*\* TZD bei diesem Patienten nicht erfolgreich

Tabelle 71: Chronische GvHD nach allogener 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, ≥4; PIF; Rezidiv ≥1	2-Jahres-CI	11% (95%-KI 0-27)	32% (95%-KI 14-50)	Keine Signifikanzangabe

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

Tabelle 72: Chronische GvHD nach allogener 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 den Endpunkt 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 allogener 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-CI schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlicher Infektionen	89% (95%-KI 72-100)	86% (95%-KI 76-96)	Keine Signifikanzangabe

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

Tabelle 74: Infektionen nach allogener 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 in den Studien berichtet.

#### **5.3.6.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

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

Für diese Fragestellung konnten 2 randomisierte und 5 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. Abschnitt 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 3 Studien wurde das Zielkriterium bei heterogenem Patientenkollektiv für erwachsene AML-Patienten mit bzw. ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats nicht getrennt berichtet (Nimer 1994, Schiller 1992s, Urbano-Ispizua 2001), so dass für dieses Zielkriterium nur 1 randomisierte und 3 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 5 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 ist aufgrund der unzureichenden Berichterstattung in den Publikationen nicht zu beurteilen, als dass ein Hinweis auf eine Überlegenheit einer Therapieoption aus diesen Daten nicht abgeleitet werden könnte.

Tabelle 75: Gesamtüberleben nach allogener 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 (siehe Anhang D): Angaben für erwachsene Patienten.					

Tabelle 76: Gesamtüberleben nach allogener 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)

Zu diesem Kriterium konnten 5 Studien ausgewertet werden. In den übrigen beiden Studien wurde das Zielkriterium entweder nicht für AML-Patienten getrennt berichtet (Nimer 1994) oder nicht untersucht (Schiller 1992s).

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 3 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 allogener 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
DFS: Krankheitsfreies Überleben; IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat * Zusatzinformationen vom Autor (siehe Anhang D): Angaben für erwachsene Patienten					

Tabelle 78: Krankheitsfreies Überleben nach allogener 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

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 78

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD oder CD34+*)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
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)
		Median (nach Diagnose)	>70 Monate	12 Monate	Werte aus Abbildung abgelesen
DFS: Krankheitsfreies Überleben; 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					

### 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. In manchen Studien fehlten zudem 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 1992s in der TZD-Gruppe häufiger. Bei Martinez 1999 zeigten sich keine Unterschiede, wobei hier zu beachten ist, dass einige Patienten bereits nach 3 Monaten ausgewertet wurden.

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

Tabelle 79: Rezidiv nach allogener 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-CI	33% (95%-KI 18-48)	30% (95%-KI 14-47)	Rezidiv: Anwesenheit von $>5\%$ Blasten in peripherem Blut oder Knochenmark; keine Signifikanzangabe

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

Tabelle 80: Rezidiv nach allogener 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	Anzahl 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%)	Nachbeobachtungszeit zwischen 3 und 22 Monaten

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 80

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD oder CD34+*)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Urbano-Ispizua 2001*	AML in CR1	CI (nach Diagnose)	21%	30%	Subgruppenanalyse für AML/MDS (88% AML) p=0,5 (Mantel-Cox-Test)
CI: Kumulative Inzidenz ; IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat. * CD34+: Positivselektion von CD34-positiven Zellen # Auswertung von einzelnen tabellarisch aufgelisteten Patienten					

#### 5.3.7.4 Therapiebedingte Komplikationen

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

Es wurden eine randomisierte (Wagner 2005) und 2 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-/Therapieassoziierte Mortalität nach allogener 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-CI	45% (95%-KI 29-61)	46% (95%-KI 28-63)	Keine Signifikanzangabe

CI: Kumulative Inzidenz; IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat.  
\* Zusatzinformationen vom Autor (siehe Anhang D): Angaben für erwachsene Patienten

Tabelle 82: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach allogener 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	CI von Versterben jeglicher Ursache außer Rezidiv	20%	38%	Subgruppenanalyse für AML/MDS (88% AML); p=0,08 (Mantel-Cox-Test)

CI: Kumulative Inzidenz; 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 1 randomisierte (Wagner 2005) und 4 nicht randomisierte Studien für die akute (Atkinson 1988, Hale 1998, Schiller 1992s) 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 aGvHD 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 aGvHD seltener in der TZD-Gruppe auf als in der Vergleichsgruppe.

Die cGvHD 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 allogener 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 $\geq 1$	CI am Tag 100 (Grad III-IV)	8% (95%-KI 1-16)	39% (95%-KI 22-57)	Keine Signifikanzangabe
CI: Kumulative Inzidenz; IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; PIF: Primäres Induktionsversagen; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat.					
* Zusatzinformationen vom Autor (siehe Anhang D): Angaben für erwachsene Patienten					

Tabelle 84: Akute GvHD nach allogener 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	Grad III	0 von 6 (0%)	1 von 13 (0%)	
		Tod durch aGvHD Grad IV	0 von 6 (0%)	4 von 13 (31%)	

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 84

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT: TZD)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Schiller 1992s*#	AML in CR1	≥ 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 allogener 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-CI	30% (95%-KI 15-45)	27% (95%-KI 11-43)	Keine Signifikanzangabe
CI: Kumulative Inzidenz; IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat. * Zusatzinformationen vom Autor (siehe Anhang D): Angaben für erwachsene Patienten					

Tabelle 86: Chronische GvHD nach allogener 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>§</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 2 nicht randomisierte Studien (Atkinson 1988, Hale 1998) für das Auftreten von 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 allogener 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-CI schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlicher Infektionen	90% (95%-KI 80-100)	79% (95%-KI 64-94)	Keine Signifikanzangabe

CI: Kumulative Inzidenz; IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats; TZD: T-Zell-depletiertes Transplantat.  
\* Zusatzinformationen vom Autor (siehe Anhang D): Angaben für erwachsene Patienten

Tabelle 88: Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen nach allogener 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 Gesundheitsbezogene 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 Abschlussbericht behandelten Fragestellungen keine vergleichenden Studien mit einer Kontrollgruppe identifiziert wurden, in denen Ergebnisse für therapierefraktäre Patienten getrennt berichtet wurden, wurden aufgrund dessen in einem zweiten Schritt die Publikationen unter den potenziell 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 [130], 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 rezidierten und therapierefraktären Patienten gemeinsam dargestellt wurden, wurden aus 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 2 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 potenziell relevanten Arbeiten wurden 5 Studien für ALL- und 13<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 5 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 eingegangenen 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 für AML-Patienten ausgewertet werden.

Bewertung eingeschlossenen Patienten betrug 240 Tage. 8 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 verwandten Spender (319 Tage). Die niedrige Zahl der für diese Fragestellung auswertbaren Patienten schränkt die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch stark ein.

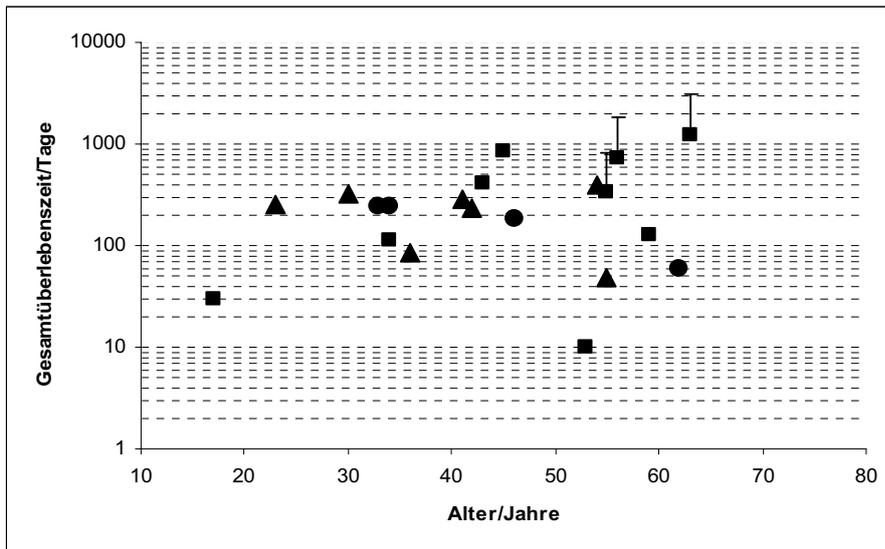


Abbildung 5: Gesamtüberleben für ALL-Patienten mit therapierefraktärem Verlauf (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung)

Aggregierte Daten für die Zielgröße Gesamtüberleben der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (siehe 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 13 Studien berichtet. Die Studien wurden zwischen 1997 und 2006 publiziert und berichten Ergebnisse sowohl für die myeloablative als auch für 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 12 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 vom Alter. 50% der Patienten verstarben in weniger als 100 Tagen nach der Transplantation, nur 3 Patienten lebten länger als 200 Tage.

Zur dosisreduzierten allogenen Stammzelltransplantation wurden 12 Studien identifiziert. In 2 Studien jüngeren Datums (Schmid 2005, Schmid 2006) wurden die Ergebnisse sowohl für die Transplantation mit einem verwandten als auch mit einem nicht verwandten Spender beschrieben. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug bei Schmid 2005 51,5% (primär und sekundär refraktäre Patienten mit einem verwandten bzw. nicht verwandten 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%. Eine getrennte Berichterstattung für Patienten, die eine Transplantation mit einem verwandten bzw. nicht verwandten Spender erhalten hatten, erfolgte nicht.

Aus weiteren 10 Studien mit dosisreduzierter Konditionierung konnten aus den tabellarischen Darstellungen der Ergebnisse Daten für das Gesamtüberleben von 45 Patienten extrahiert werden. Die Gesamtüberlebenszeit war unabhängig vom Alter (siehe Abb. 7). Ca. 80% der Patienten verstarben innerhalb von weniger als 200 Tagen nach der Transplantation. Die mediane Überlebenszeit betrug 152 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 Transplantation mit einem verwandten bzw. nicht verwandten Spender weniger ausgeprägt (164 vs. 98 Tage).

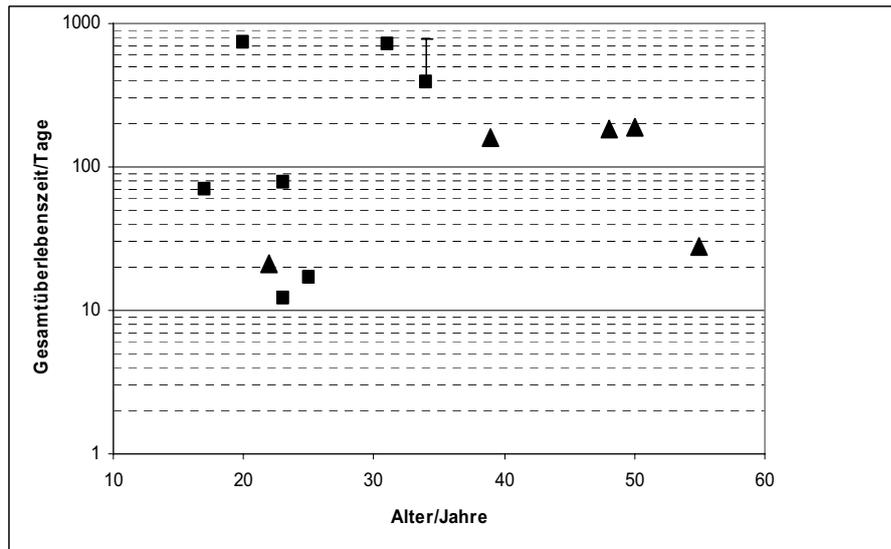


Abbildung 6: Gesamtüberleben für AML-Patienten mit therapierfraktärem Verlauf (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung)

Daten für die Zielgröße Gesamtüberleben aus der Studie von Blum 2006. (■): Primär therapierfraktäre Patienten; (▲): Sekundär therapierfraktäre Patienten. Datenpunkte mit Fehlerindikatoren zeigen die Überlebenszeit zum letzten berichteten Beobachtungszeitpunkt an, d. h. die Gesamtüberlebenszeit liegt über dem angegebenen Wert.

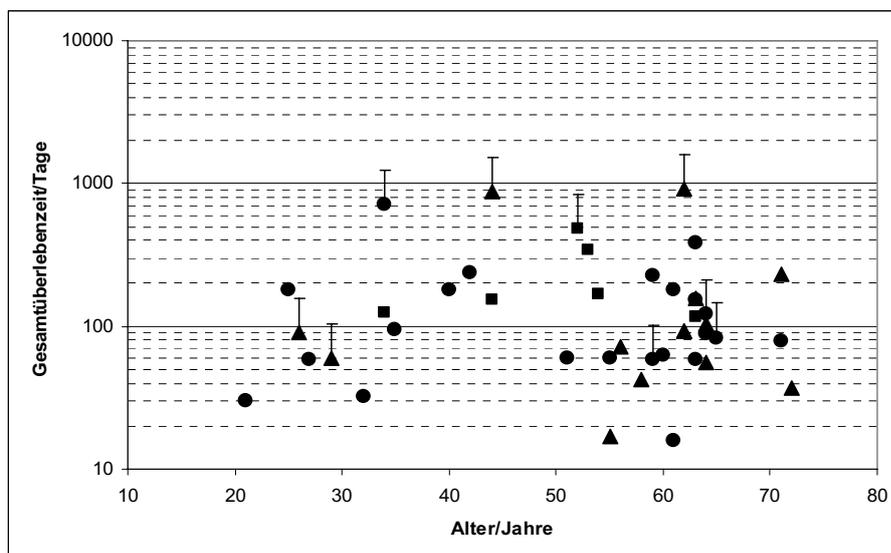


Abbildung 7: Gesamtüberleben für AML-Patienten mit therapierfraktärem Verlauf (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung)

Aggregierte Daten für die Zielgröße Gesamtüberleben der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (siehe Tab. 42, Studien mit Kennzeichnung „#“).

(■): Primär therapierfraktäre Patienten; (▲): Sekundär therapierfraktäre 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.

## **6 ERGÄNZUNGEN ZUM VORBERICHT**

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

Diese Fragestellung wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens (siehe Anhang H, Stellungnahme 14) aufgenommen und nachträglich für beide Formen der akuten Leukämie (ALL und AML) bearbeitet. Analog zur Fragestellung „In-vitro Aufbereitung bei der allogenen Transplantation“ wurde als Vergleichsintervention die autologe Transplantation ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats gewählt. Die Kriterien für den Einschluss von Studien wurden wie in Abschnitt 4.1 dargestellt übernommen.

#### **6.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche**

Eine zusätzliche Literaturrecherche ohne zeitliche Einschränkung wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Die Recherche umfasste den Zeitraum von 1996 bis 11/2006 und ergab 965 Treffer. Abbildung 8 zeigt das Ergebnis dieser Recherche nach Studien in den bibliographischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein-/Ausschlusskriterien. Nach Abzug der Dubletten resultierten daraus 123 potenziell relevante Zitationen, die im Volltext gesichtet wurden. Zusätzlich wurden in der Handsuche 3 weitere Publikationen identifiziert. Formal erfüllten 12 Studien die für diesen Abschlussbericht definierten Einschlusskriterien, wobei eine Studie sowohl für die Bewertung bei ALL- als auch bei AML-Patienten eingesetzt werden konnte. 10 Studien waren jedoch aus verschiedenen Gründen nicht interpretierbar und wurden aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen (siehe Abschnitt 6.1.3).

#### **6.1.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien**

In 11 Übersichtsarbeiten, die im Rahmen der Recherche erfasst wurden, wurden die Referenzen auf für diese Fragestellung relevante Studien überprüft. Es wurde eine weitere Studie identifiziert, die in die Nutzenbewertung aufgenommen wurde.

Liste der gescreenten Übersichtsarbeiten siehe Anhang C.

Abbildung 8: Ergebnis der systematischen Literaturrecherche zur autologen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats des Literaturscreenings gemäß Ein-/Ausschlusskriterien

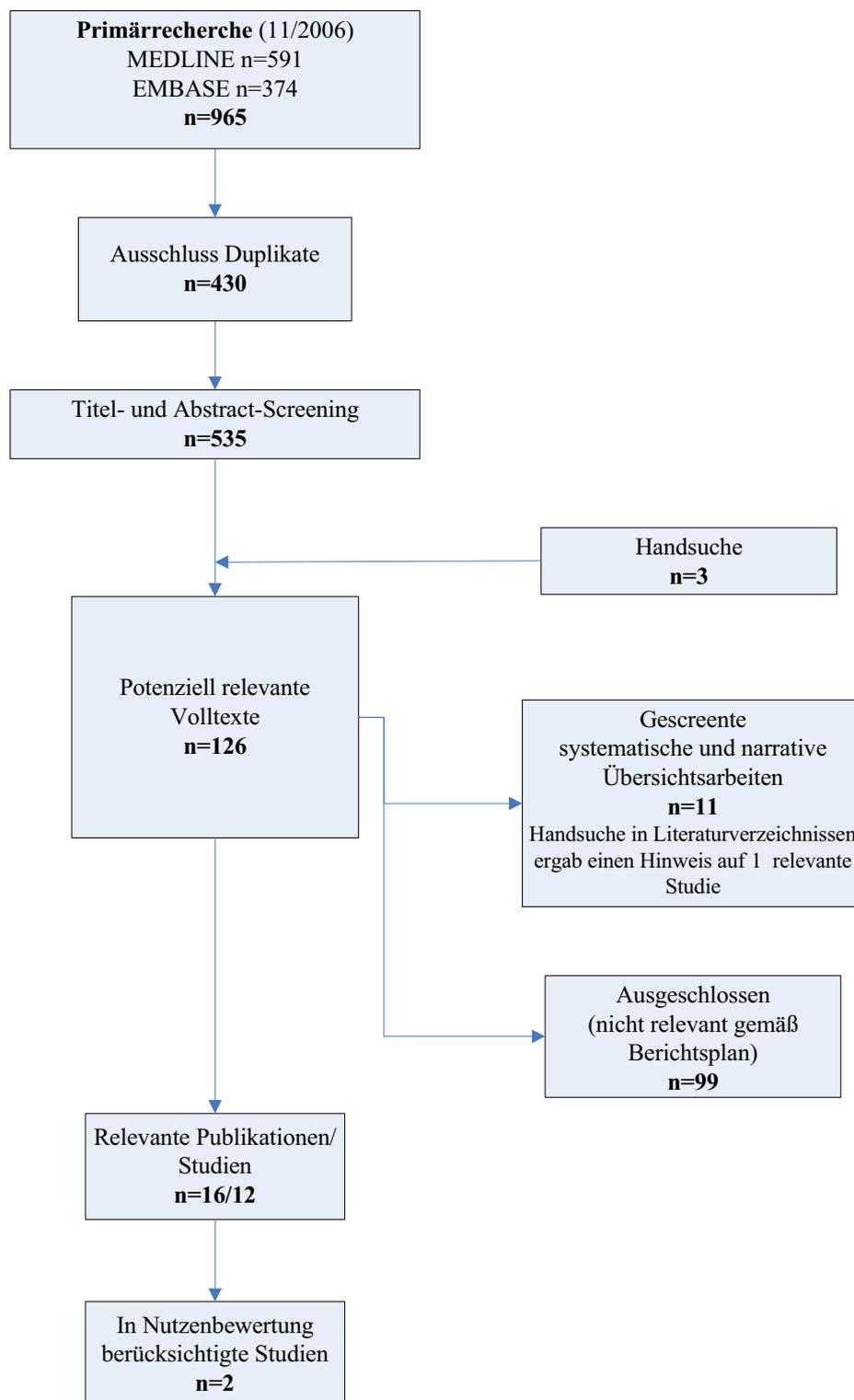


Tabelle 89: Liste der primär identifizierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL

Studie	Zugeordnete Volltext-Publikation	Ref.	In Nutzenbewertung eingeschlossen
<b>Nicht randomisierte Studien</b>			
Rizzoli 1992	Rizzoli et al. 1992; Leukemia 6 (Suppl 4): 103-105 Rizzoli et al. 1991; Bone Marrow Transplant 7 (Suppl 2): 37	[131,132]	nein
Canals 1994	Canals et al. 1994; Prog Clin Biol Res 389: 125-132	[133]	nein
Cordonnier 1994	Cordonnier et al. 1994; Nouv Rev Fr Hematol 36(4): 293-300	[134]	nein
Tomas 1997	Tomas et al. 1997; Med Clin (Barc) 108 (6): 201-206	[135]	nein
Granena 1999	Granena et al. 1999; Bone Marrow Transplant 24(6): 621-627 Garcia et al. 1994; J Hematother 3: 203-211	[136,137]	ja
<b>Registerauswertungen</b>			
Labopin 1992	Labopin et al. 1992; Leukemia 6 (Suppl 4): 95-99	[138]	nein
Weisdorf 2002	Weisdorf et al. 2002; Biol Blood Marrow Transplant 8(4): 213-220	[139]	nein

Tabelle 90: Liste der primär identifizierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML

Studie	Zugeordnete Volltext-Publikation	Ref.	In Nutzenbewertung eingeschlossen
<b>Nicht randomisierte Studien</b>			
Körbling 1991	Körbling et al. 1991; Bone Marrow Transplant 7(5): 343-349 Körbling et al. 1989; Blood 74(6): 1898-1904	[140,141]	nein
Chao 1993	Chao et al. 1993; Blood 81(2): 319-323	[142]	ja
Cordonnier 1994	Cordonnier et al. 1994; Nouv Rev Fr Hematol 36(4): 293-300	[134]	nein
Demirer 1995	Demirer et al. 1995; Bone Marrow Transplant 15(6): 907-913 Demirer et al. 1995; Bone Marrow Transplant 15(6): 915-922	[143,144]	nein
<b>Registerauswertungen</b>			
Reiffers 2000	Reiffers et al. 2000; Bone Marrow Transplant 25(11):1115-1119	[145]	nein
Miller 2001	Miller et al. 2001; Exp Hematol 29(11):1336-46	[146]	nein

### **6.1.3 Charakteristika der primär identifizierten Studien und Ergebnisse zu den Therapiezielen**

Es wurden 12 nicht randomisierte Studien (davon 4 Registerauswertungen) identifiziert, von denen 2 für die weitere Nutzenbewertung berücksichtigt wurden. Beide Studien wurden in annähernd demselben Zeitraum zwischen 1987 und 1992 (Chao 1993) bzw. 1993 (Granena 1999) durchgeführt. Bei der Studie von Chao 1993 handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, bei der Studie von Granena um eine retrospektive Auswertung. In die Studie von Chao wurden ausschließlich AML-Patienten und bei Granena ausschließlich ALL-Patienten eingeschlossen. Bei Chao 1993 wurde ein chemisches „purging“ mit 4-Hydroperoxycyclophosphamid (4-HC) durchgeführt, während bei Granena 1999 die Aufreinigung mit monoklonalen Antikörpern erfolgte. Insgesamt erhielten 82 Patienten eine autologe Transplantation mit aufgereinigtem und 43 mit einem unbehandeltem Transplantat.

Die mediane Nachbeobachtungszeit variierte zwischen 11 (Granena 1999) und 31 Monaten (Chao 1993). In beide Studien wurden auch Kinder und Jugendliche aufgenommen. In der Studie von Chao 1993 waren diese nur in der Interventionsgruppe eingeschlossen, und der Anteil betrug lediglich 7%. Bei Granena 1999 enthielt sowohl die Interventions- als auch die Vergleichsgruppe ca. 50% Patienten unter 15 Jahren. Auf Basis der durchgeführten Subgruppen- und multifaktoriellen Analyse konnte die Studie dennoch in die Nutzenbewertung einbezogen werden.

Die Patientencharakteristika wurden in beiden Studien für die Prüf- bzw. Vergleichsintervention getrennt dargestellt. Insgesamt erscheint in beiden Studien die Zusammensetzung der Gruppen bzgl. wesentlicher Prognosefaktoren weitgehend balanciert. In der Studie von Granena 1999 unterschieden sich die Gruppen bzgl. ihres Remissionsstatus, der jedoch in der Auswertung berücksichtigt wurde. Eine Fallzahlplanung wurde in keiner der Studien beschrieben.

Therapiebedingte Komplikationen wurden nur bei Chao 1993 aufgeführt. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde in keiner Studie untersucht.

## Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 91: Charakteristika der bewerteten Studien zur autologen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats (nicht randomisierte Studien)

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer (Range)	Zahl der Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien
Chao 1993	Prospektive Kohortenstudie mit zeitlich nicht parallelen Gruppen; Gruppenzuteilung in 2 zeitlich aufeinander folgenden Blöcken	Unklar	Behandlungsdauer n. g.; mediane Beobachtungszeit: 31 (6-66) Monate	Intervention: 28 AML* Kontrolle: 20 AML	USA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Krankheitsfreies Überleben</li> <li>- Rezidive</li> <li>- Transplantations-/Therapiebedingte Mortalität</li> </ul>
Granena 1999	Retrospektive Kohortenstudie; Zuordnung zur Gruppe mit IVT, wenn Immunophänotyp bei Diagnose bekannt; keine Angaben zur Verblindung	Unklar	Behandlungsdauer n. g.; mediane Beobachtungszeit: Intervention - 20 Monate, Kontrolle - 11 Monate	Intervention: 52 ALL Kontrolle: 23 ALL	Spanien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Krankheitsfreies Überleben</li> <li>- Rezidive</li> </ul>

\*In die Gesamtstudie wurden zusätzlich 2 Patienten mit biphänotypischer AML eingeschlossen.  
IVT: in-vitro Aufbereitung des Transplantats

## Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Tabelle 92: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL/AML“ (nicht randomisierte Studien)

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren Median (Range)	Geschlecht w/m (%)	Schweregrad/Risiko (%)	Diagnosen und Remissionsstatus
Chao 1993					
Intervention	30	40 (2-60)*	40/60	n. g.	AML in CR1, CR2, Rezidiv
Kontrolle	20	35 (18-52)	45/55	n. g.	
Granena 1999				Hochrisikopatienten <sup>§</sup> :	
Intervention	52	25 > 15 Jahre**	37/63 <sup>#</sup>	48	ALL in CR1-4
Kontrolle	23	10 > 15 Jahre**	70/39 <sup>#</sup>	35	

\* 2 Patienten: 2 bzw. 13 Jahre, 18 ≥ 18 Jahre  
 \*\* Median nicht angegeben  
 # Bezogen auf alle Altersgruppen  
 § Patienten in CR1 waren Hochrisikopatienten

Tabelle 93: Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats – Ein- und Ausschlusskriterien (nicht randomisierte Studien)

Studie	Diagnose(n) (Anteil in Prüf-/Kontrollgruppe)	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Chao 1993	AML (93/100%)	n. g.	n. g.
Granena 1999	ALL	n. g.	n. g.

Tabelle 94: Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats – 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>
Chao 1993	n. g.	Weitgehend gegeben	n. g.	Keine erkennbar	Gegeben	Grobe Mängel
Granena 1999	n. g.	Nicht gegeben*	n. g.	Keine erkennbar	Gegeben	Grobe Mängel
* Auswertung nach Remissionsstatus						

Tabelle 95: Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats – wesentliche Therapiekomponenten

Studie	Induktionstherapie in beiden Gruppen	Konditionierung in beiden Gruppen	Methodik der in-vitro Aufbereitung	Stammzellquelle
Chao 1993	<i>Induktion/Konsolidierung*</i> : Daunomycin, Cytosin-Arabinosid, 6-Thioguanin	Hochdosis- Busulfan/Etoposid	4-Hydroperoxycyclophosphamid	Knochenmark
Granena 1999	Vincristin, Daunorubicin; Prednison, ± L-Asparaginase <i>ZNS-Prophylaxe</i> : Methotrexat, ± Ganzhirnbestrahlung	Cyclophosphamid und fraktionierte TBI	B- und T-Zell-spezifische Antikörper	Knochenmark

\* 5 Pat. (Interventions- + Kontrollgruppe) erhielten eine Induktionstherapie mit Etoposid, m-AMSA, 5-Azacytidin und Mitoxantron.

### **Chao 1993**

In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden 50 Patienten (48 ANLL- und 2 Patienten mit biphänotypischer akuter Leukämie) in der Zeit von 01/1987 und 01/1992 autolog transplantiert. Das primäre Ziel der Studie war, den Stellenwert einer der autologen Transplantation vorgeschalteten Chemotherapie mit Busulfan und Etoposid zu evaluieren. Dennoch wurden die Patientencharakteristika und die Therapieergebnisse für Patienten, die ein unbehandeltes bzw. ein behandeltes Transplantat erhalten haben, getrennt dargestellt. Die ersten 20 Patienten erhielten ein unmanipuliertes Knochenmarktransplantat, die übrigen ein mit 4-Hydroperoxycyclophosphamid (4-HC) aufgereinigtes Transplantat. Ca. 70% der Patienten befanden sich in beiden Gruppen in kompletter erster Remission, die übrigen in zweiter Remission bzw. im Rezidiv. Die Gruppen sind, bezogen auf Alter und Remissions- bzw. Risikostatus, ähnlich. Die Patienten wurden median 31 Monate (6-66) nachbeobachtet. Das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben betrug in der Gruppe mit unbehandeltem Transplantat 40%, mit aufgereinigtem Transplantat 57%, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant war ( $p=0,36$ ). Die Rezidivrate war in der Gruppe mit unbehandeltem Transplantat erhöht („purged“: 28% vs. „unpurged“: 52%). Der interferenzstatistische Test ergab einen p-Wert von 0,06. In der Gruppe mit unbehandeltem Transplantat sind 2 von 20 Patienten (10%), in der Gruppe mit aufgereinigtem Transplantat 5 von 30 Patienten (17%) therapiebedingt verstorben.

### **Granena 1999**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse zur autologen Transplantation von ALL-Patienten. Zu dieser Studie wurden 2 Publikationen aus den Jahren 1994 und 1999 [136,137] identifiziert, wobei nur in der neueren Publikation eine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde. Eines der primären Ziele der Studie war es zu untersuchen, ob die Behandlung des Transplantats (Knochenmark) vor der autologen Transplantation das krankheitsfreie Überleben verbessert. 75 konsekutiv eingeschlossene ALL-Patienten wurden im Zeitraum von 01/1987 bis 06/1993 autolog transplantiert. 52 erhielten ein mit monoklonalen Antikörpern aufgereinigtes Transplantat. Die Aufreinigung erfolgte mit Antikörpern, die gegen die B- und T-Zell-Antigene gerichtet war. Das Transplantat wurde bei denjenigen Patienten aufgereinigt, bei denen der Immunphänotyp bei der Diagnose bekannt war. Beide Gruppen enthielten 52% („purged“) bzw. 57% („unpurged“) Patienten, die unter 16 Jahren waren. Die weiteren Patientencharakteristika wurden jedoch nicht für die Altersgruppen getrennt angegeben. Alle Patienten wurden in kompletter Remission transplantiert, Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv bereits in erster Remission (CR1), ansonsten in zweiter oder höherer Remission. Die Gruppe der Patienten mit aufgereinigtem Transplantat enthielt mehr Patienten in CR1 („purged“: 48% vs. „unpurged“: 35%) und weniger Patienten in CR3 und CR4 („purged“: 6%, „unpurged“: 17%).

Die Rezidivwahrscheinlichkeit und das krankheitsfreie Überleben zum Zeitpunkt 3 Jahre wurden getrennt für die beiden Altersgruppen untersucht. Die Rezidivwahrscheinlichkeit war in der Gruppe mit unbehandeltem Transplantat (erwachsene Patienten >15 Jahre) signifikant erhöht („purged“: 37% vs. „unpurged“: 88%,  $p = 0,03$ ) und das krankheitsfreie Überleben zu diesem Zeitpunkt entsprechend erniedrigt („purged“: 50% vs. „unpurged“: 10%,  $p = 0,04$ ). Für die Gruppe der jüngeren Patienten unterschieden sich dagegen die Ergebnisse sowohl für die Rezidivrate als auch für das krankheitsfreie Überleben um maximal 1%.

In einer multifaktoriellen Analyse zur Rezidivwahrscheinlichkeit, in die u. a. das Alter als Kofaktor einbezogen wurde, ergab sich ein signifikanter Vorteil für die Gruppe mit behandeltem Transplantat, die als Hochrisikopatienten in CR1 transplantiert wurden: Das Hazard Ratio betrug zwischen 0,11 und 0,23 in Abhängigkeit von verschiedenen Kofaktoren, die einbezogen wurden ( $p = 0,003$  bis  $p = 0,03$ ). Die Ergebnisse der univariablen Analyse lassen darauf schließen, dass sich der Effekt des „purging“ hauptsächlich auf die Gruppe der erwachsenen Patienten bezieht.

Ergebnisse zu den Endpunkten „Therapiebedingte Komplikationen“ wurden nicht berichtet.

Tabelle 96: Krankheitsfreies Überleben nach autologer Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL/AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Chao 1993*	AML in CR1 und CR2; Rezidiv	3-Jahres-DFS (Kaplan-Meier)	57%	40% <sup>#</sup>	$p = 0,36$ (Log-rank-Test) <sup>#</sup> Wert aus Abbildung abgelesen
Granena 1999**	ALL in CR1-4; Alter >15 J.	3-Jahres-DFS (Kaplan-Meier)	50%	10%	$p = 0,04$ (Log-rank-Test)
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats. * Aufbereitung mit 4-Hydroperoxycyclophosphamid; ** Aufbereitung mit monoklonalen Antikörpern					

Tabelle 97: Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL/AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Chao 1993*	AML in CR1 und CR2; Rezidiv	3-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier)	28%	52% <sup>#</sup>	p=0,06 (Log-rank-Test) <sup>#</sup> Wert aus Abbildung abgelesen
Granena 1999**	ALL in CR1-4; Alter ≤15 J.	<u>Nicht adjustierte Daten:</u> 3-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier)	51%	52%	p=0,83 (Log-rank-Test)
	ALL in CR1-4; Alter >15 J.	3-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier)	37%	88%	p=0,03 (Log-rank-Test)
	ALL in CR1 Hochrisikopatienten	<u>Adjustierte Daten</u> <sup>§</sup> : HR	0,11 (95%-KI 0,03-0,5)		p=0,003
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats * Aufbereitung mit 4-Hydroperoxycyclophosphamid; ** Aufbereitung mit monoklonalen Antikörpern § Kofaktoren: Alter, Geschlecht und Transplantationszentrum					

Tabelle 98: Transplantations-/Therapieassoziierte Mortalität nach autologer Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL/AML (nicht randomisierte Studien)

Studie	Erkrankung	Operationalisierung und Berechnungsmethode	Intervention (IVT)	Kontrolle (keine IVT)	Anmerkungen
			Ergebnis	Ergebnis	
Chao 1993*	AML in CR1 und CR2; Rezidiv	Mortalität post ASZT	5 von 30 (17%)	2 von 20 (10%)	Zeitpunkt unklar
	<u>Subgruppenanalyse:</u>				
	AML in CR1	Mortalität post ASZT	3 von 30 (10%)	1 von 20 (5%)	Zeitpunkt unklar
	AML in CR2	Mortalität post ASZT	2 von 30 (7%)	0 von 20 (0%)	Zeitpunkt unklar
AML im Rezidiv	Mortalität post ASZT	0 von 30 (0%)	1 von 20 (5%)	Zeitpunkt unklar	
IVT: In-vitro Aufbereitung des Transplantats					
* Aufbereitung mit 4-Hydroperoxycyclophosphamid					

Zusammengefasst lassen die beiden Studien eine Überlegenheit der autologen Transplantation mit Aufbereitung des Transplantats sowohl bei ALL als auch AML-Patienten bezogen auf den Endpunkt „Rezidivwahrscheinlichkeit“ erkennen. Da es sich jedoch um nicht randomisierte Studien mit einer jeweils kleinen Anzahl von Patienten handelt, ist dieses Ergebnis nur als Hinweis zu verstehen.

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

**Körbling 1991**

In dieser prospektiv geplanten Studie wurde die autologe Transplantation mit peripheren Blutstammzellen mit der Transplantation mit Mafosfamid-aufgereinigten Knochenmark verglichen. 43 AML-Patienten mit Standardrisiko wurden konsekutiv in die Studie eingeschlossen, eine Angabe zum Einschlusszeitraum fehlt. Die Zuordnung zu den Vergleichsgruppen erfolgte nicht randomisiert, sondern hing vom Zeitpunkt des Studieneintritts ab. Ein Zeitrahmen wurde nicht angegeben. Da auf eine Phase-II-Studie zur autologen Transplantation mit behandeltem Knochenmark aus dem Jahr 1989 (Körbling 1989) verwiesen wurde, ist davon auszugehen, dass die autologe Transplantation mit peripheren Blutzellen (ABSCT) später als die Knochenmarktransplantation erfolgte. 20 Patienten wurden mit nicht aufgereinigten peripheren Blutzellen behandelt, 23 Patienten mit aufgereinigtem Knochenmark. Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ergaben sich für das Alter der Patienten, die in der ABSCT-Gruppe im Median 8

Jahre jünger waren (ABSCT: 41 [5-48] vs. „purged KM“: 33 [17-50] Jahre). Der Spannweite ist zu entnehmen, dass in die ABSCT-Gruppe auch Kinder eingeschlossen wurden.

Es wurde der Einfluss von möglichen prognostischen Faktoren auf das krankheitsfreie Überleben untersucht, wobei das Alter der Patienten, das in den Gruppen signifikant unterschiedlich war, nach Aussagen der Autoren keinen Einfluss auf das Transplantatsergebnis hatte. Angaben zur Vorgehensweise bei der Adjustierung prognostischer Faktoren fehlen jedoch, so dass diese Aussage nicht verifizierbar ist. Ebenso war nach Aussage der Autoren das Follow-up nicht vollständig. Die aufgezeigten Mängel lassen daher keine eindeutige Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu.

### **Rizzoli 1992**

In dieser nicht randomisierten Studie – es ist unklar, ob es sich um eine retro- oder prospektive Erhebung handelt – wurde die Auswirkung des chemischen „purging“ mit Mafosfamid auf das krankheitsfreie Überleben und die Rezidivwahrscheinlichkeit nach autologer Transplantation bei ALL- und AML-Patienten in kompletter erster Remission untersucht. 125 AML-Patienten im Alter von 15 bis 54 Jahren (median 35 Jahre) und 61 ALL-Patienten im Alter von 16 bis 45 Jahren (median 22 Jahre) wurden in die Studie eingeschlossen. Es wurden jeweils 3 Behandlungsgruppen gebildet: „unpurged“ – nicht behandeltes Transplantat, „standard dose purging“ – „purging“ mit einer Standarddosis Mafosfamid, „adjusted dose purging“ – „purging“ mit einer individuell angepassten Dosis von Mafosfamid. In allen Gruppen wurde Knochenmarkstransplantat verwendet.

Da Angaben zu der Zusammensetzung der Behandlungsgruppen und zur Zuordnung zu den Gruppen für beide Krankheitsbilder fehlen – weitere Angaben finden sich auch nicht in der 1991 erschienenen Kongresspublikation [132] –, wurde die Studie nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

### **Canals 1994**

Diese Studie ist eine wahrscheinlich retrospektive Kohortenstudie (Angaben zu einer prospektiven Planung fehlen), in die konsekutiv im Zeitraum von 01/1986 bis 06/1992 72 ALL-Patienten eingeschlossen wurden. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit des „purging“ des Transplantats mit monoklonalen Antikörpern gegen B- bzw. T-Zell-Antigene zu untersuchen. Bei 52 Patienten wurde antikörperbehandeltes Knochenmarkstransplantat eingesetzt, während 23 Patienten ein unbehandeltes Transplantat erhielten. Voraussetzung für die Zuteilung zur Gruppe mit aufgereinigtem Transplantat war, dass der Phänotyp der Patienten (B- oder T-ALL) bekannt war. Beide Gruppen enthielten jeweils mehr als 50% Patienten, die jünger als 15 Jahre waren.

Es wurde eine multifaktorielle Analyse für die Rezidivrate für die Gesamtgruppe der Patienten (alle Altersgruppen) durchgeführt. Angaben, auf welche Faktoren adjustiert wurde, fehlten. Da auch keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde, ist

unklar, ob sich das Ergebnis auf diese Teilgruppe übertragen lässt. Die Studie wurde daher aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

#### **Cordonnier 1994**

Auch bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse eines Zentrums über einen Zeitraum von 11 Jahren (01/1980 bis 12/1990). Berücksichtigt wurden Überlebens- bzw. Rezidivdaten bis einschließlich 11/1992. In der ALL-Gruppe wurde das Transplantat bei 55 von 60 Patienten aufbereitet, in der AML-Gruppe bei 38 von 45 Fällen. Das „purging“ erfolgte entweder chemotherapeutisch oder mittels monoklonaler Antikörper bzw. in Kombination beider Methoden. Informationen zur Gruppenzuteilung („purging“ vs. „non-purging“) fehlen, ebenso sind die Patientencharakteristika diesen Gruppen nicht zuzuordnen. Zusammen mit dem Faktum, dass die Therapieprotokolle im Behandlungszeitraum variierten (ohne weitere detaillierte Angaben in der Publikation), ist das Ergebnis der Studie nicht interpretierbar, und die Studie wurde in der weiteren Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### **Demirer 1995**

Die Publikation von Demirer, Gooley et al. 1995 [143] beschreibt eine retrospektive Analyse von 151 AML-Patienten, die von 06/1978 bis 11/1992 an einem Zentrum eine autologe Knochenmarktransplantation erhielten. Das letzte Follow-up erfolgte 12/1993. Von 1986 bis zum Ende der Studie wurde bei 67 Patienten das Transplantat mit 4-Hydroperoxycyclophosphamid (4-HC) behandelt. 84 Patienten erhielten in dem gesamten Zeitraum ein unbehandeltes Transplantat. Informationen zu den Kriterien für die Gruppenzuteilung („purging“ vs. „non-purging“) fehlen. Das primäre Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob die Anzahl der Zellen bei der Stammzellgewinnung mit bestimmten Endpunkten, darunter Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben, assoziiert ist.

Es wurden 4 Gruppen gebildet: Patienten mit einer Zellzahl bei Stammzellgewinnung von  $<2 \times 10^8/\text{kg}$  TNC („total nucleated cells“) ohne „purging“,  $2-4 \times 10^8/\text{kg}$  TNC ohne „purging“,  $2-4 \times 10^8/\text{kg}$  TNC mit „purging“,  $>4 \times 10^8/\text{kg}$  TNC mit „purging“. Alle Behandlungsgruppen enthielten auch jüngere Patienten. Das mediane Alter der für diesen Abschlussbericht interessierenden Vergleichsgruppen ( $2-4 \times 10^8/\text{kg}$  TNC ohne bzw. mit „purging“) betrug 37 bzw. 35 Jahre, wobei die Spanne zwischen 4 und 60 bzw. 64 Jahren lag. Angaben über den Anteil von Kindern und Jugendlichen fehlen. Der Remissionsstatus war zu Gunsten der Gruppe mit unbehandeltem Transplantat verschoben („unpurged“ 28% CR1, 38%  $\geq$  CR2 vs. „purged“ 13% CR1, 58% CR2).

Es wurde eine multifaktorielle Analyse zur 100-Tages-Mortalität und zum krankheitsfreien Überleben durchgeführt, die sich jedoch auf alle Altersgruppen bezog. Da auch in dieser Studie keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde, wurde die Studie ebenfalls aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

In der Publikation von Demirer, Buckner et al. 1995 [143] wurde die Gruppe der Patienten mit autologer Knochenmarktransplantation, wiederum aufgeteilt in Patienten mit und ohne „purgung“ des Transplantats, nur als historische Kontrolle ohne weitere Detailangaben aufgeführt, so dass der Publikation keine weiteren Informationen entnommen werden konnten.

### **Tomas 1997**

Primäres Ziel dieser Studie war es, die autologe Knochenmarktransplantation bei AML-Patienten in erster kompletter Remission zu evaluieren. Wahrscheinlich handelt es sich um eine retrospektive Analyse, Angaben zu einer prospektiven Planung fehlen. 41 AML-Patienten im Alter von 17 bis 59 Jahren (median 31 Jahre) wurden in diese Studie eingeschlossen. 11 Patienten erhielten im Rahmen eines Forschungsprojekts Mafosfamid-behandeltes Transplantat, wobei die Vorbehandlung nach Aussage der Autoren nicht in allen Fällen gleich war. Nähere Angaben dazu fehlen. Verglichen wurden das krankheitsfreie Überleben und die Rezidivwahrscheinlichkeit in den beiden Behandlungsgruppen.

Auch in dieser Arbeit wurden die Patientencharakteristika für die beiden Behandlungsgruppen nicht getrennt dargestellt, so dass diese Studie ebenfalls aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurde.

### **Studien zur autologen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats aus den EBMT- und IBMT/ABMT-Registern**

Unter den Publikationen des IBMTR wurden 2 Auswertungen identifiziert, in denen die Ergebnisse der autologen Transplantation mit und ohne Behandlung des Transplantats verglichen wurden.

Die Auswertung von Weisdorf et al. aus dem Jahr 2002 [139] war primär darauf ausgerichtet, die autologe mit der allogenen Transplantation eines nicht verwandten Spenders bei ALL-Patienten zu vergleichen. Bei 57% der autolog transplantierten Patienten wurde das Transplantat aufgereinigt, in der Gruppe der autologen Transplantationen waren jedoch auch 57% der Patienten unter 20 Jahre. Es wurde eine multifaktorielle Analyse durchgeführt, in der u. a. die autologe Transplantation mit und ohne in-vitro Aufreinigung bzgl. des Endpunktes „Engraftment“ verglichen wurde. Andere Endpunkte wurden jedoch im Hinblick auf diesen Vergleich nicht ausgewertet, ebenso wurde keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt.

Die Auswertung von Miller et al. 2001 [146] hatte das Ziel, die Ergebnisse der autologen Transplantation mit Hydroperoxycyclophosphamid(4-HC)-aufgereinigtem Knochenmark mit denen der autologen Transplantation ohne in-vitro Aufreinigung bei AML-Patienten in erster und zweiter Remission (CR1, CR2) zu vergleichen. Dargestellt wurden die Patientencharakteristika getrennt für CR1- und CR2-Patienten. Bei CR1-Patienten war ein deutlicher Unterschied im medianen Alter zwischen der Gruppe der Patienten mit 4-HC-

aufgereinigtem Transplantat und der ohne zu verzeichnen („unpurged“: 33 [1-54] Jahre, „purged“: 18 [1-60] Jahre). Der Spannweite der Altersverteilung ist sowohl für CR1 als auch für CR2-Patienten zu entnehmen, dass auch Kinder und Jugendliche in die Auswertung einbezogen wurden. Der Anteil wurde nicht genannt. Auch für diese Auswertung wurde keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt.

Aus dem EBMT-Register wurden 6 Auswertungen identifiziert [138,145,147-150]. Gemäß den Einschlusskriterien für Studien wurde bei Registerauswertungen jeweils die aktuellste Publikation für ALL bzw. AML-Patienten berücksichtigt.

Die aktuellste Registerauswertung der EBMT, in der die autologe Transplantation mit und ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL-Patienten verglichen wurde, wurde 1992 publiziert [138]. Ausgewertet wurden Meldungen aus 130 europäischen Transplantationszentren im Zeitraum zwischen 1980 und 1991. Von 2502 ausgewerteten Patienten waren 989 ALL-Patienten, davon waren 65% jünger als 20 Jahre. Eine Darstellung der Patientencharakteristika für die zu vergleichenden Behandlungsgruppen fehlt. Ebenso wurde weder eine multivariate Analyse noch eine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt.

Für AML-Patienten wurde zum Vergleich der autologen Transplantation mit und ohne Aufbereitung des Transplantats die aktuellste Auswertung 2000 von Reiffers et al. publiziert [145]. Primäres Ziel der Auswertung war es, die Ergebnisse der autologen Blutstammzell- mit der Knochenmarktransplantation zu vergleichen. In die Auswertung eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten in erster Remission. Das mediane Alter betrug in den Behandlungsgruppen 32 („purged“) bzw. 36 Jahre. Aus der Spannweite von 1-61 bzw. 62 Jahren ergibt sich, dass auch in diese Auswertung Kinder und Jugendliche einbezogen wurden, wobei der Anteil nicht angegeben wurde. Eine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten wurde nicht durchgeführt.

Zusammengefasst lassen sich den Daten der o. g. Registerauswertungen keine weiteren Hinweise auf einen Vor- bzw. Nachteil der in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei der autologen Transplantation bei erwachsenen ALL- bzw. AML-Patienten entnehmen, da in alle Studien auch Kinder und Jugendliche eingeschlossen wurden und keine Subgruppenauswertung für erwachsene Patienten durchgeführt wurde. Die Registerauswertungen wurden somit in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

## 7 ZUSAMMENFASSUNG

Dieser Abschlussbericht umfasst die Ergebnisse von Therapiestudien zu 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 37 vergleichende Studien, von denen 11 randomisiert und 26 nicht randomisiert waren (siehe Abschnitt 5.1.8 und 61.1.). Für die Nutzenbewertung konnten 21 Studien (davon 9 randomisiert) berücksichtigt werden, wobei sich 6 der 9 randomisierten auf die Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation“ bezogen. In diese Studien wurden insgesamt 998 Patienten (davon 384 in RCTs) mit einer ALL/AML in die zu betrachtenden Prüfinterventionsarme und 1656 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, die in die Nutzenbewertung für Patienten mit therapierefraktären Verläufen eingeschlossen wurden.

Eine Durchführung von zusätzlichen Subgruppenanalysen – soweit sie nicht bereits in den Studien aufgeführt waren – 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 nach den 5 behandelten Transplantationsformen und für refraktäre Patienten präsentiert.

### 7.1 Autologe Stammzelltransplantation bei ALL<sup>vi</sup>

Zur Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation bei ALL“ wurden 6 randomisierte Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Alle Studien verglichen in den für diese Fragestellung ausgewerteten Studienarmen die autologe Stammzelltransplantation mit konventioneller Chemotherapie. Bei der Beurteilung der Studien- und Publikationsqualität zeigten 4 randomisierte Studien leichte Mängel, 2 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.

---

<sup>vi</sup> Die Bewertung der autologen Stammzelltransplantation bei AML war nicht Gegenstand des Auftrags, der diesem Bericht zugrunde lag.

Auch beim krankheitsfreien Überleben ergab sich kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Therapieoptionen. Vielmehr gab es auch hier Hinweise sowohl auf einen Vor- als auch einen Nachteil der Transplantation. Ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde dabei in keiner Studie gezeigt.

Das Ergebnis dieser narrativen Auswertung wird durch eine Meta-Analyse bestätigt, in der sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der ASZT und der Chemotherapie zeigte. Die Risikodifferenz für das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben betrug 5% zu Gunsten der ASZT (RD 5,4%; 95%-KI -3,6 bis 14,4;  $p=0,243$ ). Für die Beurteilung der Meta-Analyse gelten jedoch auch die Einschränkungen bezüglich der 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 entweder keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Interventionen (PETHEMA ALL-93a, LALA-87a) oder die Langzeitdaten nach 5 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-87a) erwähnt, detaillierte Auswertungen lagen jedoch nicht vor. Dabei ergab sich ein schwacher Hinweis zu Gunsten der Chemotherapie.

Die Endpunkte „Weitere Komplikationen“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde in keiner der relevanten 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. Daraus kann allerdings auch nicht auf eine Gleichwertigkeit geschlossen werden,

da keine der Studien zum Vergleich der autologen Transplantation mit der Chemotherapie erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsprüfung konzipiert war.

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

Zur Nutzenbewertung der nicht-myeloablative allogenen Stammzelltransplantation wurden eine randomisierte (Mohty 2005) sowie 5 nicht randomisierte Studien herangezogen. 4 der nicht randomisierten Studien mussten als mit schwerwiegenden methodischen Mängeln behaftet angesehen werden (de Lima 2004, Kojima 2005, Scott 2006, Estey 2007). Die Vergleichbarkeit der Studienarme hinsichtlich prognostisch relevanter Faktoren war bei de Lima 2004 und Kojima 2005 deutlich eingeschränkt.

### **7.2.1 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 in 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 gesundheitsbezogenen 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.

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

In die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation nach nicht-myeloablative Konditionierungstherapie bei AML wurden insgesamt Daten von 6 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 5 Studien hatten ein nicht randomisiertes Design. Eine dieser Studien verglich ebenfalls die nicht-myeloablative Transplantation mit der Chemotherapie, die anderen die

nicht-myeloablative mit einer myeloablative Konditionierung. 4 dieser 5 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, Estey 2007).

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. Dieser Vorteil wurde in der nicht randomisierten Studie von Estey 2007 bestätigt. Über Komplikationen und Nebenwirkungen lagen in diesen Studien keine bzw. keine auswertbaren Ergebnisse vor.

Der Vergleich der nicht-myeloablative mit der myeloablative Konditionierung ergab in 2 der 4 nicht randomisierten Studien einen 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 jedoch ebenfalls nicht ableiten, da auch für diese Fragestellung keine der Studien erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsstudie geplant war.

Die Daten zum krankheitsfreien Überleben zeigten ebenso uneinheitliche Ergebnisse ohne einen Hinweis auf einen klaren Vorteil. Während die in der Aussagekraft eingeschränkten Ergebnisse bei de Lima 2004 auf einen möglichen Vorteil (die Berechnungsmethode war unklar) für das krankheitsfreie Überleben bei der Prüfintervention hinweisen, war das Ergebnis in der nach 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 2 Studien vor, die beide einen Nachteil zu Ungunsten der nicht-myeloablative Konditionierung nahelegen. 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 3 der 4 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.

2 Studien legten Daten zur akuten und zur chronischen GvHD vor. Beide ergaben Hinweise auf einen Vorteil zu Gunsten der nicht-myeloablative 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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.

Zusammenfassend ergeben sich Hinweise auf einen Vorteil der nicht-myeloablative allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie in Bezug auf das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben. In der methodisch höherwertigen, „genetisch randomisierten“ Studie bezogen sich die Ergebnisse ausschließlich auf Hochrisikopatienten mit einer AML. Die nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation zeigte gegenüber der myeloablative Konditionierung Hinweise auf einen Vorteil bei schwerwiegenden therapiebedingten Komplikationen, der möglicherweise eine höhere Rate von Rezidiven gegenübersteht. Da diese Ergebnisse ausnahmslos nicht randomisierten Studien entstammen, ist die Belastbarkeit gering.

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

Zu dieser Fragestellung konnten 2 randomisierte und 5 nicht randomisierte Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Alle hier ausgewerteten Studien verglichen die allogene Stammzelltransplantation nach in-vitro Aufbereitung des Transplantats mit der allogenen Stammzelltransplantation bei medikamentöser GvHD-Prophylaxe.

Während nur 2 (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. Aus 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.

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

Zur Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung bei ALL“ wurden 2 randomisierte (Nimer 1994, Wagner 2005) und 1 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 in 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 Prüfinterventionsgruppe 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 nur eingeschränkt interpretierbar. In den beiden anderen Studien wurde dieses Zielkriterium nicht ausgewertet.

Eine schwerwiegende akute GvHD trat 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 wie auf die Rezidive ist bei Wagner 2005 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 gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den betrachteten Studien nicht ausgewertet.

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

### 7.3.2 In-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML

Zur Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung bei AML“ wurden 2 randomisierte und 5 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 Registerevaluierung 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.

2 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.

4 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.

5 Studien berichteten über das krankheitsfreie Überleben. 2 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 2 anderen nicht randomisierten Studien mit 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 7 Studien wurden für Rezidive nach in-vitro Aufbereitung ausgewertet, wobei in 4 Studien (davon eine randomisiert [Nimer 1994]) aufgrund geringer Patientenzahlen die Aussagekraft eingeschränkt ist. In den übrigen Studien war nach der 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 Spendertransplantats (Hale 1998, Urbano-Ispizua 2001).

Die transplantationsassoziierte Mortalität wurde in 3 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 4 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 2 der nicht randomisierten Studien wurden weniger als 10 Patienten in der Gruppe mit in-vitro Aufbereitung untersucht.

Infektionen traten in 2 von 3 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 gesundheitsbezogene 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. Auch diese Studien waren nicht erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsprüfung geplant, so dass auch keine Gleichwertigkeit der Therapieverfahren daraus abgeleitet werden kann.

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

Zu dieser Fragestellung wurde jeweils 1 Studie für jedes Krankheitsbild in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Zur Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung bei ALL“ wurde nur eine retrospektive, nicht randomisierte Studie (Granena 1999) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. 52 von 75 eingeschlossenen Patienten erhielten ein mit monoklonalen Antikörpern aufgereinigtes Transplantat. In die Behandlungsgruppen waren auch zu ca. 50% Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren eingeschlossen. Für erwachsene Patienten war nur die Auswertung der Rezidivhäufigkeit zur Beantwortung der Fragestellung verwertbar. Für Hochrisikopatienten in CR1 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Gruppe, die ein behandeltes Transplantat erhielt, was für diesen Endpunkt auf einen Vorteil der in-vitro Aufbereitung des Transplantats hinweist.

Zur Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung bei AML“ wurde ebenfalls nur eine prospektive, nicht randomisierte Studie (Chao 1993) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. 20 von insgesamt 50 Patienten erhielten ein chemotherapeutisch aufbereitetes Transplantat. Die Rezidivrate war in der Gruppe mit unbehandeltem Transplantat deutlich erniedrigt (der Signifikanztest ergab einen grenzwertigen p-Wert von 0,06). Die Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben und die transplantationsassoziierte Mortalität ließen keinen Vor- bzw. Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen erkennen.

Da zu jedem Krankheitsbild jeweils nur eine Studie mit mäßiger methodischer Qualität und einer geringen Patientenzahl zu dieser Fragestellung identifiziert wurde, ist der Stellenwert der in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei der autologen Transplantation bei ALL- bzw. AML-Patienten nicht beurteilbar.

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

Da im Rahmen der in diesem Abschlussbericht behandelten Fragestellungen keine vergleichenden Studien identifiziert wurden, die getrennte Daten für ALL- bzw. AML-Patienten mit therapierefraktären Verläufen berichteten, wurden 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, aus 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 2 ALL- respektive AML-Patienten berichtet und dass die Patienten von den Autoren der Studien explizit als refraktär bezeichnet werden mussten.

Unter diesen Bedingungen konnten 5 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 verwandten und denjenigen mit einem nicht verwandten Spender (319 vs. 125 Tage).

Für die Bewertung der Stammzelltransplantation bei refraktärer AML wurden 13 Studien mit insgesamt 121 AML-Patienten mit refraktärem Verlauf identifiziert, eine zur Transplantation mit myeloablativer (12 Patienten) und 12 mit dosisreduzierter Konditionierung (109 Patienten). In der Studie von Blum 2006 (12 Patienten) zur myeloablativen Stammzelltransplantation und in 10 Studien mit dosisreduzierter Konditionierung (45 Patienten), aus denen einzelne Ergebnisse aus tabellarischen Ergebnisdarstellungen extrahiert werden konnten, betrug die mediane Überlebenszeit 120 bzw. 152 Tage. Signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Patienten in den Studien zur dosisreduzierten Konditionierung mit einem Transplantat von einem verwandten bzw. nicht verwandten Spender ergaben sich nicht. Deutlich höher waren die medianen Überlebenszeiten in den Studien von Schmid 2005 (27 refraktäre Verläufe) und Schmid 2006 (37 Patienten mit primärem Induktionsversagen) 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. 10 Monaten für Patienten mit refraktärer ALL aus 5 Studien zur Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung und einem Transplantat von einem verwandten Spender

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 verwandten Spender, nicht repräsentativ ist.

Ebenfalls für die dosisreduzierte Stammzelltransplantation werden in den Studien von Schmid 2005 und 2006 zur AML relativ lange mediane Überlebenszeiten von 24 bzw. 30 Monaten beschrieben. Die Bedeutung des Spendertyps bleibt hier unklar, da die Ergebnisse in beiden Studien nicht getrennt für die refraktären Patienten in Abhängigkeit vom Spendertyp ausgewertet wurden.

Zusammengefasst lässt sich aus diesen Daten ein Vorteil für die dosisreduzierte Form der allogenen Stammzelltransplantation für AML-Patienten mit refraktärem Verlauf postulieren. Inwieweit dabei dem Spendertyp eine Bedeutung zukommt, ließ sich aus den Daten nicht eindeutig ableiten. Ein ähnlicher Trend ist bei der dosisreduzierten 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.

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

Zur Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender“ wurde keine Studie identifiziert, in der die Transplantation mit nicht verwandtem Spender bei AML-Patienten mit einer konventionellen Chemotherapie verglichen wurde. Für die ALL wurden 2 Studien identifiziert, die jedoch aufgrund methodischer Mängel nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten. Somit muss der Stellenwert der allogenen Transplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber einer konventionellen Chemotherapie im direkten Vergleich als unklar angesehen werden.

## 8 DISKUSSION

Die Stammzelltransplantation ist kein einheitliches Therapieverfahren: Grob lässt sie sich in die autologe und allogene Transplantation unterteilen, wobei sich insbesondere durch verschiedene Spendertypen, die Verwendung unterschiedlicher Stammzellquellen und Varianten der vorbereitenden Behandlung mehr oder weniger eigenständige Therapiekonzepte entwickelt haben. Stammzellen werden heute vorwiegend aus Knochenmark und peripherem Blut gewonnen. Als weitere Stammzellquelle wird seit einigen Jahren Nabelschnurvenenblut eingesetzt, wobei die Anzahl der Nabelschnurvenenblut-Transplantationen bisher gering ist. In Deutschland wurden beispielsweise im Jahr 2005 10 Transplantationen mit Nabelschnurvenenblut gegenüber mehr als 4000 autologen bzw. allogenen Transplantationen mit peripheren Blut- oder Knochenmarkzellen durchgeführt [151]. Der Anteil der Knochenmarktransplantationen lag bei den allogenen Ersttransplantationen bei 15% [151], bei den autologen Transplantationen unter 1% [15]. Bei den Spendertypen sind verwandte von nicht verwandten Spendern zu unterscheiden, wobei eine weitergehende Differenzierung nach dem Grad der HLA-Übereinstimmung erfolgt. Eine weitere Alternative bietet die allogene Transplantation mit haploiden Familienspendern. Nach dem Jahresbericht des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen [151] wurden 2005 bereits mehr als 60% der Ersttransplantationen von nicht verwandten Spendern durchgeführt, europaweit betrug der Anteil 41% an der Gesamtzahl aller allogenen Transplantationen [152]. Den höchsten Anteil hatten die Länder Deutschland, Großbritannien und Schweden.

Bei den vorbereitenden Behandlungen ist insbesondere die dosisreduzierte Konditionierungstherapie zu nennen, wobei hier Protokolle mit myeloablativer und nicht-myeloablativer Wirkung zu unterscheiden sind (siehe auch Abschnitt 1.3.3.1). Der Einsatz von Konditionierungsprotokollen mit dosisreduzierter Intensität ist inzwischen in Deutschland auf 56% angewachsen [151]. Interessanterweise erfährt diese Transplantationsform in Europa eine sehr unterschiedliche Akzeptanz: Der Anteil beträgt insgesamt 34% an allen allogenen Transplantationen mit einer Spannweite von 2 bis 100% in den einzelnen Ländern [152].

Sowohl bei der autologen als auch bei der allogenen Transplantation werden die in-vivo sowie die in-vitro Aufbereitung des Transplantats als vorbereitende Behandlung eingesetzt. Während bei der autologen Transplantation das primäre Ziel darin besteht, okkulte, klonogene Tumorzellen aus dem Transplantat zu entfernen, zielt die Aufbereitung bei der allogenen Transplantation auf eine Reduktion der GvHD-Reaktion durch die direkte und indirekte Entfernung von T-Zellen. Angaben zur Häufigkeit des Einsatzes dieser Verfahren lagen in den aktuellen EBMT- und DRST-Berichten nicht vor.

Die vorliegende Bewertung war nicht darauf ausgerichtet, das Konzept der Stammzelltransplantation in seiner Gesamtheit zu beurteilen, sondern ausgewählte Varianten der Stammzelltransplantation, die vom Auftraggeber, dem G-BA, festgelegt wurden, bei den akuten Leukämien zu bewerten. Insbesondere ist hervorzuheben, dass die Transplantation mit

verwandten Spendern nicht Gegenstand des Auftrags war. Studien mit verwandten Spendern wurden nur im Rahmen der Fragestellungen „Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation“ und „Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“ einbezogen, wobei bei diesen Fragestellungen der Vergleich der vorbereitenden Behandlungen und nicht der von Transplantationen mit unterschiedlichen Spendertypen Gegenstand der Bewertung war. Darüber hinaus war auch die autologe Transplantation bei AML nicht Gegenstand des Abschlussberichts. Entsprechende Studien wurden nur im Rahmen der Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“ einbezogen. Schließlich sollten die im Rahmen des Auftrags zu untersuchenden Verfahren nur für die Anwendung bei Erwachsenen bewertet werden. Da damit ein Gesamtfazit zum Stellenwert der Stammzelltransplantation bei den akuten Leukämien nicht möglich ist, werden im Folgenden die Ergebnisse dieses Abschlussberichts fragestellungsbezogen im Kontext anderer HTA-Berichte und systematischer Reviews sowie (u. a. seit der Fertigstellung des Vorberichts publizierter) aktueller Literatur und der im Rahmen der Anhörung eingereichten Stellungnahmen diskutiert. Es sei an dieser Stelle bemerkt, dass sich die Indikations- und auf Altersgruppen sowie bestimmte Modifikationen der auf die Stammzelltransplantation bezogenen Auftragsfragestellungen in dieser scharfen Abgrenzung teilweise nur schwer bearbeiten ließen, da in der Literatur häufig z. B. unterschiedliche Alterskollektive, Verfahren und/oder Indikationen gemeinsam betrachtet werden und keine spezifischen Aussagen zulassen, so sehr dies auch inhaltlich wünschenswert bzw. sinnvoll wäre.

### **Anhörung zum Vorbericht**

Im Rahmen der schriftlichen Anhörung zum Vorbericht der vorliegenden Nutzenbewertung gingen insgesamt 40 Stellungnahmen ein (siehe Anhang H). Alle Repräsentanten dieser Stellungnahmen wurden zu einer mündlichen wissenschaftlichen Erörterung unklarer Aspekte ihrer Stellungnahmen eingeladen. 36 Teilnehmer folgten der Einladung und vertraten 31 der 40 eingereichten Stellungnahmen (siehe Anhang F).

In den Stellungnahmen wurden 99 wissenschaftliche Publikationen erwähnt (siehe Anhang G), einschließlich derer, die den eingeschlossenen Studien des Vorberichts bereits zugeordnet waren. 30 dieser Zitationen waren im Vorbericht nicht erfasst, darunter 8 Abstractpublikationen. Alle Publikationen wurden überprüft, ob sie den Einschlusskriterien dieses Berichts genügten (siehe Anhang G). Es wurde keine weitere Studie identifiziert, die in die Nutzenbewertung aufgenommen wurde. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurden von 2 Studiengruppen Interimsauswertungen von zur Zeit noch aktiven Studienprotokollen zur Verfügung gestellt. Die in der Anhörung geäußerten wesentlichen Kritikpunkte werden im Folgenden bei den behandelten Fragestellungen diskutiert.

### **Autologe Transplantation**

In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Pui et al. 2007 [153] wurden die Therapieergebnisse von Kindern und jugendlichen ALL-Patienten mit denen von erwachsenen Patienten verglichen. Einbezogen wurden Studien, die in den 90er Jahren durchgeführt wurden. Während das 5-Jahres krankheitsfreie Überleben zwischen 63 und 81% bei Kindern bzw. Jugendlichen betrug, lagen die Werte bei Erwachsenen nach 5 bzw. 6 Jahren zwischen 30 und 53%. Demgegenüber können bei erfolgreicher Induktionstherapie bei erwachsenen Patienten bis zu 80%ige Remissionsraten erzielt werden [154]. D. h. die Postremissionstherapie ist für den weiteren Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung. Die entsprechenden Therapieempfehlungen variieren zwischen den Studiengruppen. Während die deutsche Studiengruppe für erwachsene ALL-Patienten (GMALL) in erster Remission nur für Hoch- und Höchststrisikopatienten eine allogene Stammzelltransplantation empfiehlt, sehen andere Studiengruppen eine Transplantation für alle Patienten vor, die über einen passenden Familienspender verfügen [155]. Diese Therapieoption ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass oft ein passender verwandter oder ggf. nicht verwandter Spender nicht identifiziert wird oder der Patient beispielsweise aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes nicht für eine allogene Transplantation geeignet ist. In diesen Fällen bieten die autologe Transplantation oder die konventionelle Chemotherapie entsprechende Alternativen. Dieses Therapiekonzept spiegelte sich auch in den von uns identifizierten randomisierten Studien zum Vergleich von autologer Transplantation und Chemotherapie wider. Mit Ausnahme der PETHEMA ALL-93-Studie hatten alle anderen Studien die primäre Zielsetzung, die allogene Transplantation mit anderen Therapiealternativen zu vergleichen. Nur für die krankheitsfreie Überlebenszeit war es möglich, eine Meta-Analyse durchzuführen. Für das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben ergab sich ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für die autologe Transplantation. Es ist zu beachten, dass in dieser Meta-Analyse ein Studienzeitraum von 17 Jahren (1975 bis 2002) betrachtet wurde und die Studien sich sowohl in ihrer methodischen Qualität als auch in den Therapieprotokollen unterschieden. In der jüngsten und methodisch besten Studie (PETHEMA ALL-93) ergab sich ein nicht signifikanter Vorteil für die Chemotherapie gegenüber der autologen Transplantation, so dass man hier über eine Optimierung der Chemotherapieprotokolle spekulieren kann. In dieser Studie wurde auch das krankheitsfreie Überleben für die Studienpopulation sowohl ohne als auch mit Ph<sup>+</sup>-Patienten ausgewertet. In beiden Fällen ergab sich ein kleiner, nicht signifikanter Unterschied zugunsten der Chemotherapie. Auch zum Endpunkt Gesamtüberleben ergaben sich – soweit untersucht – Tendenzen sowohl zu Gunsten der autologen Transplantation wie auch der Chemotherapie. In die Studien, die in die Meta-Analyse eingegangen sind, wurden in 2 Studien (LALA-94, PETHEMA ALL-93) ausschließlich Hochrisikopatienten eingeschlossen. Eine eindeutige Tendenz zugunsten einer Therapieform ist jedoch nicht zu erkennen. In allen Studien wurden nur Patienten in erster Remission behandelt, Patienten waren ab einem Alter von 14/15 und bis zu 50 Jahren eingeschlossen. Für ältere Patienten über 50 Jahre und Patienten in höherer Remission lässt sich daher keine Aussage treffen.

In 2 systematischen Übersichtsarbeiten [48,156] wurde das Ergebnis der autologen Transplantation entweder mit der Chemotherapie oder kombiniert als „no donor“-Gruppe mit der allogenen Stammzelltransplantation verglichen. Da der Bericht von Simnett et al. [48] bereits 2000 publiziert wurde, konnten die 3 neueren Studien, die in den vorliegenden Abschlussbericht eingeschlossen wurden, nicht berücksichtigt werden. Auf Basis der verfügbaren Evidenz kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass eine quantitative Synthese nicht möglich wäre. In die Arbeit von Hahn et al., die 2006 erschien [156], wurden nur die LALA-87- und LALA-94-Studien für den Vergleich der autologen Transplantation mit der Chemotherapie berücksichtigt. Eine Empfehlung erfolgte jedoch nur für den Vergleich Transplantation (allogen und autolog) vs. Chemotherapie.

Ein Hinweis auf einen potenziellen Nachteil der autologen Transplantation ergibt sich aus einer Meta-Analyse von Yanada et al. 2006, die auf einer systematischen Recherche nach in MEDLINE publizierten Arbeiten beruhte (Recherchezeitraum bis Oktober 2005) [157]. In dieser Arbeit wurde die allogene Stammzelltransplantation mit der autologen Transplantation bzw. der Chemotherapie sowie der Kombination aus beiden Therapien bei Patienten mit ALL in erster kompletter Remission (CR1) verglichen. Einschlusskriterium war u. a., dass in den Studien eine Intention-to-Treat-Auswertung nach Spenderverfügbarkeit („donor vs. no donor“-Auswertung) bereitgestellt wurde. Die randomisierten Studien, die in diesen Abschlussbericht eingeschlossen wurden, wurden ebenfalls in der Meta-Analyse von Yanada et al. berücksichtigt. Für das Gesamtüberleben ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die allogene Transplantation verglichen mit den anderen Therapieoptionen. Dieser Vorteil blieb auch erhalten bzw. verstärkte sich, wenn man nur die Subgruppe der Hochrisikopatienten betrachtete. In der Meta-Regressionsanalyse ergab sich eine positive Korrelation zwischen dem Anteil der tatsächlich autolog transplantierten Patienten und dem Effektivitätsunterschied zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation, was auf einen potenziellen Nachteil der autologen Transplantation gegenüber der Chemotherapie hinweisen könnte.

Mato & Luger 2006 stellten in einer weiteren narrativen Übersichtsarbeit [158] die Frage, welche Subgruppe von ALL-Patienten in erster Remission autolog transplantiert werden sollte. Auch hier wurden u. a. die LALA-Studien berücksichtigt. Sie kamen zu dem Schluss, dass trotz randomisierter Studien noch viele Fragen ungeklärt sind. Diese betreffen u. a. die Rolle des „purging“ (siehe unten) oder die Wahl der Konditionierungsregimes. Essentiell erscheint ihnen die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) vor der Transplantation – ein Aspekt, der auch von der GMALL-Studiengruppe favorisiert wird [155]. Als idealen Transplantationskandidaten betrachten die Autoren einen ALL-Patienten in erster Remission mit Standardrisiko, bei dem vor der Zelladservierung keine MRD nachgewiesen werden kann.

Aus dem Stellungnahmeverfahren sind zu dieser Fragestellung keine Vorschläge zur weiteren Bearbeitung des Themas eingegangen.

Zusammengefasst lässt sich der Stellenwert der autologen Transplantation zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilen. Aus den randomisierten Studien zum Vergleich der autologen Transplantation mit der Chemotherapie lassen sich keine Vor- bzw. Nachteile für eine der beiden Therapieoptionen für erwachsene Patienten bis zu 50 Jahren in erster Remission ableiten. Daraus kann allerdings auch nicht auf eine Gleichwertigkeit geschlossen werden, da keine der Studien zum Vergleich der autologen Transplantation mit der Chemotherapie erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsprüfung mit der Definition und geplanten statistischen Absicherung von Irrelevanzbereichen konzipiert war.

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

In einer aktuellen Übersichtsarbeit wurden die derzeit verwendeten Stammzelltransplantationsprotokolle mit dosisreduzierter Konditionierung zusammengefasst [159]. Die Autoren berichten über 39 Protokolle, die bei über 2000 Transplantationen eingesetzt wurden. In ca. 90% der Therapien kommt Fludarabin in Konzentrationen zwischen 125 und 240 mg/m<sup>2</sup> zum Einsatz. Die Dosisintensität variiert zwischen den Regimen, die weiterhin myeloablativ sind, bis hin zu rein immunosuppressiven Konditionierungstherapien. Sie ist abhängig von der Art und Dosis der eingesetzten Zytostatika und ggf. der Höhe der Strahlendosis der Ganzkörperbestrahlung. In dem vorliegenden Abschlussbericht wurde bei dieser Fragestellung auftragsgemäß bei den eingeschlossenen Studien überprüft, ob das dosisreduzierte Regime nicht-myeloablativ ist. Zur Abgrenzung zur myeloablativen Konditionierung dienten die Kriterien des CIBMTR, die für die nicht-myeloablative Therapie den Einsatz eines Purinanalogs fordern sowie maximale Konzentrationen für den Einsatz von Zytostatika und eine Maximaldosis für die Ganzkörperbestrahlung festlegt (siehe Abschnitt 1.3.3.1). Ursprünglich war die nicht-myeloablative Therapie entwickelt worden, um Patienten in höherem Alter oder mit Komorbiditäten, die nicht für eine myeloablative allogene Transplantation geeignet sind, eine Transplantation zu ermöglichen. Grundsätzlich verfolgt die Therapie auch für transplantationsgeeignete Patienten das Ziel, durch die Reduktion therapiebedingter Komplikationen das Gesamtüberleben zu erhöhen.

In den in diesem Abschlussbericht eingeschlossenen Studien wurde erwartungsgemäß ein Patientenkollektiv betrachtet, das im Median älter als 50 Jahre war (52-62). Die einzige randomisierte Studie zu AML-Patienten (Mohty 2005) schloss nur Hochrisikopatienten ein, eine weitere nicht randomisierte Studie (Kojima 2005) hatte in der AML-Gruppe überwiegend Hochrisikopatienten (>66% pro Studienarm). Ergebnisse zur transplantationsassoziierten Mortalität konnten nur aus den nicht randomisierten Studien zum Vergleich myeloablative vs. nicht-myeloablative Konditionierung extrahiert werden. In 4 von 5 Studien zeigte sich eine erhöhte Mortalität im Studienarm mit myeloablativer Therapie, wobei dieser Unterschied in der Studie für AML-Patienten mit der höchsten methodischen Qualität (Aoudjhane 2005)

statistisch signifikant war. Die GvHD-Reaktion konnte nur in 2 nicht randomisierten Studien mit AML-Patienten ausgewertet werden (Aoudjhane 2005, de Lima 2004). Auch hier ergaben sich Hinweise auf einen Vorteil der nicht-myeloablativen Therapie. Diese Hinweise auf eine Reduktion therapiebedingter Komplikationen manifestierten sich jedoch nicht in einem Vorteil für das Gesamtüberleben. Die Studie von Aoudjhane et al. 2005 ergab ein vergleichbares Ergebnis für beide Therapieformen. In dieser Studie wurde auch gezeigt, dass die Rezidivhäufigkeit bei der nicht-myeloablativen Konditionierung statistisch gegenüber der myeloablativen Therapie erhöht war, was die vergleichbaren Daten im Gesamtüberleben in beiden Gruppen erklären könnte.

Damit lässt sich zusammengefasst ein Hinweis auf einen Vorteil der nicht-myeloablativen gegenüber der myeloablativen Therapie für therapiebedingte Komplikationen bei AML-Patienten erkennen, der sich jedoch nicht im Gesamtüberleben manifestiert. Der fehlende Unterschied im Hinblick auf das Gesamtüberleben kann jedoch nicht als diesbezügliche Gleichwertigkeit interpretiert werden, da keine der Studien zum Vergleich der nicht-myeloablativen mit der myeloablativen Therapie erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsprüfung mit der Definition und geplanten statistischen Absicherung von Irrelevanzbereichen konzipiert war. Hinweise auf einen Vorteil der nicht-myeloablativen Therapie für die Endpunkte Gesamt- und krankheitsfreies Überleben ergaben sich dagegen aus der randomisierten Studie im Vergleich zur Chemotherapie bei AML-Patienten (Mohty 2005). Dieser Vorteil wurde in einer kleineren, prospektiv angelegten Studie (Estey 2007) bestätigt.

Die nicht-myeloablative Therapie bei hämatologischen Erkrankungen wurde letztmalig in einer systematischen Übersichtsarbeit von Djulbegovic et al. 2003 untersucht [37]. Die in diesen Abschlussbericht eingeschlossenen neueren Studien konnten in der damaligen Bewertung noch nicht berücksichtigt werden. Vor- bzw. Nachteile ließen sich aufgrund des Mangels an vergleichenden Studien, extremer Heterogenität zwischen den Studien, kurzer Follow-up-Zeiten und kleiner Patientenzahlen nicht ableiten. Die Autoren forderten daher krankheitsspezifische Studien mit klar definierten Einschlusskriterien und langen Nachbeobachtungszeiten.

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurden im Wesentlichen folgende Kritikpunkte zur Bearbeitung dieser Fragestellung genannt:

- 1. Die Verwendung des Begriffs „nicht-myeloablative“ werde heute durch den Begriff „dosisreduziert“ ersetzt, und die verwendete Definition des CIBMTR sei nicht operationalisierbar.*
- 2. Es sei nicht sinnvoll, randomisierte Studien zum Vergleich der nicht-myeloablativen mit der myeloablativen Stammzelltransplantation zu fordern, da die nicht-myeloablative*

*Therapie bei älteren Patienten und/oder Patienten mit Komorbiditäten durchgeführt werde, die nicht für eine myeloablative Konditionierung geeignet seien.*

**Ad 1:**

Der Begriff der nicht-myeloablativen Konditionierung wird weiterhin in der Fachliteratur verwendet, wie auch aktuelle Übersichtsarbeiten zeigen [37,160,161]. Wie der Zusammenstellung von den derzeit verwendeten dosisreduzierten Therapieregimen zu entnehmen ist [159], dient der Begriff der Abgrenzung von dosisreduzierten Therapieregimen mit myeloablativer Wirkung. So bezeichnen beispielsweise die Autoren der Studie von de Lima 2004, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, einen ihrer Therapiearme als „truly nonablative regimen“.

Der Auftrag zu diesem Abschlussbericht lautete nicht, die dosisreduzierte allogene Transplantation zu bewerten, sondern die Subform der Therapie mit nicht-myeloablativer Konditionierung. Dazu war es notwendig, diese von der myeloablativen Form abzugrenzen. Die verwendete Definition des CIBMTR wurde in Zusammenarbeit mit Fachexperten auf Basis von Literaturdaten entwickelt und wird vom CIBMTR zur Unterscheidung von myeloablativen und nicht-myeloablativen Therapieregimen eingesetzt [40]. Da im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens keine Alternative genannt und auch keine andere Definition in der Fachliteratur identifiziert wurde, erscheint eine weitere Verwendung dieser Definition für die Bearbeitung dieses Themas unumgänglich.

**Ad 2:**

In den Jahren 2006/2007 erschienen verschiedene narrative Übersichtsarbeiten zur dosisreduzierten Stammzelltransplantation bei AML-Patienten [162-164]. In den Arbeiten von Lazarus & Rowe 2006 [163] und Baron & Storb 2006 [162] wurde ausführlich der Vergleich der myeloablativen mit der nicht-myeloablativen Therapie diskutiert, wobei auch die in diesen Abschlussbericht eingeschlossenen Studien berücksichtigt wurden. Auch aus Sicht dieser Autoren ergab sich kein hinreichender Beleg für eine Überlegen- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapien: *„It seems clear that reduced-intensity conditioning transplants are a fact of life’ and are here to stay’. This development took place in a selective and uncontrolled fashion that may have hindered our ability to interpret confidently the significance of what may be truly significant advance in the therapy of AML.“* [163]. Die Autoren beider Publikationen fordern multizentrische, randomisierte Studien zum Vergleich der beiden Konditionierungstherapien – und zwar für Patientenkollektive [163], die für beide Therapien potenziell geeignet sind. Derartige Studien sind offensichtlich für jüngere Patienten zurzeit in Vorbereitung [164].

Niederwieser et al. 2006 [164] betrachteten in ihrer Übersichtsarbeit speziell die Subgruppe der älteren AML-Patienten. Für diese Patientengruppe oder allgemein für Patienten, die nicht für eine myeloablative Therapie geeignet sind, stellt sich als Alternative die Chemotherapie.

Auch diese Autoren identifizierten für diese Fragestellung keine randomisierten Studien. Sie weisen jedoch darauf hin, dass man mit der Chemotherapie alleine keine Langzeitremissionen bei rezidierten Patienten ( $\geq$  CR2) erzielen kann. In der Studie von Mohty wurden zwar AML-Patienten mit einem medianen Alter von 52 und einem maximalen Alter von 65 Jahren und Hochrisikoprofil eingeschlossen, aber diese Studie ist nicht geeignet, den Stellenwert der nicht-myeloablative Therapie für ein noch älteres Patientenkollektiv zu bewerten. Nach Aussage von Niederwieser et al. 2006 [164] ist die dosisreduzierte Therapie bis zu einem Alter von 74 Jahren prinzipiell durchführbar.

Hegenbart et al. 2006 [165] verglichen in einem prospektiven Design die Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung von AML-Patienten mit verwandten und nicht verwandten Spendern und unterschiedlichem Remissionsstatus. Das Konditionierungsregime war nach den CIBMTR-Kriterien nicht-myeloablative. Die Patienten waren im Median 6 Jahre älter als in der Studie von Mohty 2005, das maximale Alter betrug 74 Jahre. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die für eine myeloablative Stammzelltransplantation nicht geeignet waren. Die 2-Jahres-Überlebensraten lagen für CR1- und CR2-Patienten zwischen 40 und 60%, abhängig von Spendertyp und Remissionsstatus. Bei Patienten in höherer als zweiter Remission wurden 2-Jahres-Überlebensraten von ca. 25% erreicht. Einschränkung ist allerdings zu vermerken, dass bei der Bewertung der Überlebensraten keine Intention-to-Treat-Analyse durchgeführt wurde, sondern nur die tatsächlich transplantierten Patienten mit einem entsprechenden Überlebensvorteil (s. a. Abschnitt 4.3.2.1) ausgewertet wurden. Die Studie kann somit „nur“ zeigen, dass die allogene Stammzelltransplantation bei AML-Patienten höheren Alters durchführbar ist.

In einer kürzlich erschienenen Studie von Herr et al. 2007 [166] wurden Daten aus dem EBMT-Register von älteren AML-Patienten ausgewertet, die zwischen 1997 und 2003 eine autologe oder eine dosisreduzierte Stammzelltransplantation (RIC) erhalten haben. Das mediane Alter betrug 58 bzw. 57 Jahre, maximal 73 Jahre in der RIC-Gruppe und 78 Jahre in der Vergleichsgruppe. Die mittlere Dosis der in der Konditionierungstherapie eingesetzten Chemotherapeutika und ggf. der Strahlentherapie entsprach der einer nicht-myeloablative Therapie. Die durchgeführte multivariate Analyse ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für die nicht-myeloablative Therapie sowohl für das Gesamt- als auch für das krankheitsfreie Überleben. Auch bei dieser Studie wurden jedoch nur die tatsächlich transplantierten Patienten ausgewertet.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur lässt sich somit zusammenfassen, dass zurzeit sowohl für ALL- als auch für AML-Patienten kein hinreichender Beleg für einen Vor- oder Nachteil der nicht-myeloablative gegenüber der myeloablative Konditionierung bei der allogenen Stammzelltransplantation vorliegt. Für diesen Vergleich sind prospektiv geplante randomisierte Studien notwendig, in die Patienten eingeschlossen werden, die für beide Therapievarianten geeignet sind. Für AML-Patienten bis zu einem Alter von 65 Jahren mit

Hochrisikoprofil, die über einen HLA-identischen Spender verfügen, gibt bereits die Studie von Mohty 2005 einen Hinweis, dass die nicht-myeloablative Therapie der Chemotherapie überlegen sein könnte. Dieser Hinweis ist durch weitere randomisierte Studien zu belegen, die auch Patienten höheren Alters (bis zur Transplantationsgrenze) einschließen. Diese Studien sind zudem auch für ALL-Patienten zu fordern, für die ein prospektiver Vergleich zu dieser Fragestellung bisher in der Literatur fehlt. Ausgenommen von diesen Empfehlungen sind therapierefraktäre Patienten, die gesondert betrachtet wurden (siehe unten).

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

Die in-vitro Aufbereitung von Transplantaten aus dem Knochenmark oder peripheren Blutzellen hat zum Ziel, bestimmte Zellpopulationen zu entfernen. Ähnliche Ansätze werden auch bei der in-vivo Aufbereitung, beispielsweise durch klinisch einsetzbare Antikörper, verfolgt, die jedoch nicht Gegenstand dieses Abschlussberichts war. Obwohl sich die Zielsetzungen bei einer Aufbereitung des Transplantats bei der allogenen und autologen Transplantation unterscheiden, ist die Vorgehensweise ähnlich. In beiden Fällen erfolgt die Aufbereitung des Transplantats entweder durch eine Negativ- (Entfernung von Zellpopulationen) oder Positivselektion von Stammzellen (Anreicherung von in der Regel CD34+-Stammzellpopulationen).

Das Ziel der in-vitro Aufbereitung bei der allogenen Transplantation ist die Reduktion von Spender-T-Lymphozyten, die das Ausmaß der GvHD-Reaktion bestimmen. Gleichzeitig bestimmen diese Zellen jedoch auch den GvL-Effekt. Die in-vitro Aufbereitung ist daher darauf ausgerichtet, eine Balance zwischen diesen beiden Effekten zu erreichen.

Zur in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei der allogenen Stammzelltransplantation konnten nur 2 randomisierte Studien eingeschlossen werden. 4 weitere, nicht randomisierte Studien wurden berücksichtigt, die jedoch bezüglich ihrer methodischen Qualität grobe Mängel aufwiesen. Bis auf die neueste randomisierte Studie mit nicht verwandten Spendern (Wagner 2005) wurden in allen anderen Studien Transplantate von in der Regel HLA-identischen Geschwisterspendern eingesetzt. Vergleichsintervention war in allen Studien eine medikamentöse GvHD-Prophylaxe. Eine zusammenfassende Bewertung wurde durch viele Faktoren erschwert: u. a. unterschiedliche Zeiträume der Studiendurchführung (von 1980 bis 2000), unterschiedliche Aufbereitungsverfahren, heterogene Patientenkollektive, geringe Patientenzahlen (insbesondere bei ALL). Bei ALL-Patienten war die chronische GvHD unter T-Zell-Depletion in der neuesten randomisierten Studie von Wagner 2005 reduziert, wobei in dieser Studie die hohe transplantationsassoziierte Mortalität ein konkurrierendes Risiko darstellte, was bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Bei AML-Patienten trat die akute GvHD in für diesen Endpunkt auswertbaren Studien bei der T-Zell-Depletion seltener auf, während die chronische GvHD entweder gleich häufig (randomisierte Studien) oder seltener (nicht randomisierte Studien) zu beobachten war. Bezüglich der anderen ausgewerteten Endpunkte (Gesamt- und krankheitsfreies Überleben sowie Rezidivhäufigkeit

und transplantationsassoziierte Mortalität) ergab sich sowohl für ALL- als auch AML-Patienten kein eindeutiger Hinweis auf ein Vorteil oder Nachteil der eingesetzten Aufbereitungsverfahren. Wiederum kann dies jedoch nicht als Gleichwertigkeit interpretiert werden, da keine der Studien erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsprüfung mit der Definition und geplanten statistischen Absicherung von Irrelevanzbereichen konzipiert war.

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurden im Wesentlichen folgende Kritikpunkte zur Bearbeitung dieser Fragestellung genannt:

- 1. Die im Vorbericht beschriebenen Verfahren seien nur von historischem Interesse. Von aktueller klinischer Bedeutung sei in Deutschland nur noch die CD34+- bzw. in eingeschränktem Maße die CD3+-Selektion.*
- 2. In die Bewertung dieser Fragestellung sei die haploidentische Stammzelltransplantation einzuschließen, bei der die in-vitro Aufbereitung des Transplantats zwingend notwendig sei.*
- 3. Neben der in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei der allogenen Stammzelltransplantation sei auch das so genannte „purging“ bei der autologen Transplantation von Relevanz und die Bewertung für diese Indikation zu erweitern.*

**Ad 1:**

Um den Nutzen der in-vitro Aufbereitung bei der allogenen Transplantation mit hinreichender Sicherheit beurteilen zu können, wurden in die Nutzenbewertung nur Studien eingeschlossen, in denen ein Vergleich zwischen der Transplantation mit behandeltem bzw. nicht manipuliertem Transplantat angestrebt wurde. Hier wurden in der Tat zum größten Teil nur ältere Studien identifiziert, wobei die methodische Qualität der nicht randomisierten Studien mangelhaft war. Dass 3 randomisierte Studien identifiziert und davon 2 in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, zeigt die Durchführbarkeit einer prospektiv geplanten, vergleichenden Studie für diese Fragestellung. Es musste darüber hinaus eine Reihe von Studien ausgeschlossen werden, da die Ergebnisse entweder für Kinder und erwachsene ALL- bzw. AML-Patienten nicht getrennt oder nicht krankheitsspezifisch berichtet wurden. Nur in einer der neueren Studien, Urbano-Ispizua 2001, zu AML-Patienten in erster Remission wurde die CD34+-Selektion von Zellen durchgeführt. Methodisch ist zu dieser Studie anzumerken, dass es sich um eine historische Kontrollgruppe handelte, deren Bildung nur grob beschrieben wurde. Darüber hinaus erhielt in der Interventionsgruppe ca. die 2-fache Anzahl von Patienten eine myeloablative Konditionierung. Das krankheitsfreie Überleben war nach 5 Jahren in der CD34+-Gruppe statistisch signifikant erhöht. Ebenso waren die Rezidivhäufigkeit und die transplantationsassoziierte Mortalität in der CD34+-Gruppe erniedrigt, es war jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zur

Vergleichsgruppe zu verzeichnen. Da keine adjustierte Analyse vorgenommen wurde, sind diese Ergebnisse nicht mit hinreichender Sicherheit zu interpretieren. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde auf 2 neuere Studien hingewiesen, in denen das Transplantat mittels einer CD34+-Zellselektion aufbereitet worden war [167,168]. Beide Studien waren jedoch nicht auf den Vergleich zur Stammzelltransplantation mit nicht behandeltem Transplantat ausgerichtet. Darüber hinaus wurden in beide Studien Patienten mit anderen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen. Eine krankheitsspezifische Auswertung erfolgte nicht, so dass diesen Studien keine Hinweise auf einen Nutzen der Aufbereitung des Transplantats für die in dem vorliegenden Abschlussbericht zu betrachtenden Indikationen zu entnehmen sind.

***Ad 2:***

Da nur in ca. 30% der Fälle ein HLA-identischer Geschwisterspender gefunden werden kann, stellen haploide Familienspender potenziell eine Alternative zu einer in manchen Fällen langwierigen Suche nach einem nicht verwandten Spender dar. Die haploidentische Transplantation wurde nicht aus der Bewertung zur in-vitro Aufbereitung des Transplantats herausgenommen, es wurden jedoch keine Studien zu dem geforderten Vergleich mit der Transplantation mit unmanipuliertem Transplantat identifiziert. Die Frage, ob man derartige Studien erwarten darf, wurde in den zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen verneint. Zur haploidentischen Stammzelltransplantation wurde keine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, in der das Verfahren bereits bewertet wurde. Es wurden allerdings 2 ausführliche narrative Übersichten identifiziert, in denen die Entwicklung und die derzeitigen Therapieregime dieser Transplantationsform zusammengefasst wurden [169,170]. Die ersten Transplantationen mit haploiden Spendern, die mit einer medikamentösen GvHD-Prophylaxe durchgeführt wurden [171,172], waren gekennzeichnet durch unzureichendes Engraftment und zum großen Teil tödlich verlaufende GvHD-Komplikationen. Die folgenden Studien waren darauf ausgerichtet, durch Veränderung der Zusammensetzung des Transplantats die therapiebedingten Komplikationen zu reduzieren, wobei sich das Verfahren der Positivselektion von CD34+-Zellen als erfolgreich erwies.

Aversa et al. veröffentlichten 2005 [173] Daten einer Phase-II-Studie mit überwiegend erwachsenen ALL- und AML-Patienten, die durch ein hohes Rezidivrisiko gekennzeichnet waren. Die Aufbereitung des Transplantats erfolgte mittels der CD34+-Positivselektion, die Patienten erhielten keine medikamentöse Prophylaxe. Alle Spender waren haploid und nicht HLA-kompatibel für maximal 3 Genorte. Sowohl die Rate der transplantationsassoziierten Mortalität als auch der akuten bzw. chronischen GvHD war minimal ( $\leq 4\%$ ). Die Studie zeigt, dass mit dieser Form der Aufbereitung des Transplantats – in Verbindung mit dem Transplantationsregime – die Gefahr der Abstoßung des Transplantats und einer schweren GvHD minimiert werden kann – auch ohne zusätzliche medikamentöse GvHD-Prophylaxe. In einer weiteren Studie, in die erwachsene Patienten mit akuter und chronischer Leukämie sowie MDS eingeschlossen wurden, wurde die Transplantation mit haploidem Spender

(maximal 3 „mismatches“) mit der mit HLA-identischen Geschwisterspendern verglichen [174]. Alle Patienten erhielten eine medikamentöse GvHD-Prophylaxe, das Transplantat wurde nicht vorbehandelt. Sowohl die Rate der akuten als auch der chronischen GvHD unterschied sich nicht signifikant zwischen der Gruppe mit haploidem Spender und der Kontrollgruppe. Insgesamt traten beide GvHD-Formen häufiger auf als in der Studie von Aversa et al. 2005 [173], es wurde jedoch in dieser Studie nicht nach dem Schweregrad der GvHD differenziert. In der multivariaten Analyse erwies sich das Krankheitsbild der akuten Leukämien als negativer prognostischer Faktor.

Die Ergebnisse der beiden Studien sind aus unterschiedlichen Gründen (andere Studientypen, unterschiedliche Konditionierungsprotokolle, unterschiedliche Krankheitsstadien) nicht miteinander vergleichbar. Sie zeigen jedoch, dass beide Therapiestrategien, d. h. in-vitro Aufbereitung und medikamentöse GvHD-Prophylaxe, bei der haploiden Stammzelltransplantation durchführbar sind. Die Empfehlung, prospektive vergleichende krankheits-spezifische Studien durchzuführen, erscheint daher gerechtfertigt – diese Forderung wurde auch von den Autoren der Studie von Aversa et al. 2005 [173] innerhalb der Diskussion ihrer Daten gestellt.

**Ad 3:**

Die Fragestellung der in-vitro Aufbereitung bei der autologen Transplantation, auch als „purging“ bezeichnet, wurde zusätzlich zum Vorberichts bearbeitet. Auch für diese Fragestellung wurde zum Vergleich die Transplantation mit unmanipuliertem Transplant gewählt. In die Nutzenbewertung konnte jeweils nur 1 nicht randomisierte Studie mit ALL- bzw. AML-Patienten eingeschlossen werden, die beide grobe methodische Mängel aufwiesen.

In der prospektiven Studie von Chao 1993 zur AML erhielt die Interventionsgruppe ein chemisch aufgereinigtes Transplantat. Die Studie weist auf ein längeres krankheitsfreies Überleben und eine niedrigere Rezidivrate in der Gruppe der Patienten mit behandeltem Transplantat gegenüber der Kontrollgruppe hin, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant war. Ein ähnliches Ergebnis zeigte die retrospektive Studie von Granena 1999 zur ALL. Hier ergab sich für Hochrisikopatienten in erster Remission ein statistisch signifikanter Vorteil für die Gruppe mit antikörperbehandeltem Transplantat bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeit.

Die Fragestellung wurde ebenfalls in den letzten Jahren in 2 Übersichtsarbeiten ausführlich behandelt [46,175], wobei sich die Publikation von Batista et al. 2003 [175] nur auf die ALL bezieht. Die Autoren beider Studien kommen zu demselben Ergebnis wie dieser Abschlussbericht, dass prospektiv geplante randomisierte Studien nicht vorliegen und die Studienlage einen routinemäßigen Einsatz von „purging“-Verfahren außerhalb von klinischen Studien nicht rechtfertigt: *„Until purging is rigorously and adeaquately studied in an*

*prospective, randomized fashion, there are not enough data to justify routine purging of HPC grafts.*“

Aus den Studien zur in-vitro Aufbereitung bei der autologen und allogenen Transplantation ergeben sich verschiedene Hinweise, dass die Aufbereitung des Transplantats evtl. die Rezidivrate senken könnte. Ein valider wissenschaftlicher Beleg steht jedoch aus. Dass randomisierte Studien durchgeführt werden können, zeigen Beispiele zur in-vitro Aufbereitung bei der allogenen Transplantation. Die Empfehlung dieses Abschlussberichts lautet daher, die Vor- bzw. Nachteile dieser Intervention mit einem prospektiv randomisierten Studiendesign zu evaluieren.

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

Bis zur Veröffentlichung des Vorberichts wurde keine Studie identifiziert, in der die allogene Transplantation mit nicht verwandtem Spender mit einer konventionellen Chemotherapie bei Patienten mit AML oder ALL verglichen wurde.

#### ***ALL***

Für die UKALL 12/ECOG E2993-Studie wurde ein solcher Vergleich bei Ph<sup>+</sup>-ALL-Patienten, die jünger als 50 Jahre alt waren, zwar (indirekt) vorgenommen, doch liegen diese Ergebnisse vorerst nur als Abstract aus dem Jahr 2003 vor [71], so dass sie nicht Eingang in die Nutzenbewertung finden konnte. Allerdings lassen die Abstractdaten keinen eindeutigen Vorteil der Transplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber der Chemotherapie erkennen: Bei der „donor“ (Transplantation mit verwandtem Spender) vs. „no donor“ (Chemotherapie/autologe Transplantation)-Auswertung ergab sich ein statistisch nicht signifikanter Vorteil im 5-Jahres-Überleben zugunsten der „donor“-Gruppe mit 37 vs. 27% (p=0,4). Beim Vergleich der Transplantation mit verwandtem bzw. mit nicht verwandtem Spender ergaben sich 5-Jahres-Überlebensraten von 42 vs. 36% (p=0,6). Dieser Vergleich erfolgte allerdings nicht auf einer „donor“-Basis und verdeutlicht die dadurch mögliche Verzerrung, da die Transplantation mit verwandtem Spender hier 5 Prozentpunkte besser abschneidet als im „donor“ vs. „no donor“-Vergleich (s. o.). Die angegebenen hohen p-Werte zeigen, dass die Auswertungen nur auf den Daten weniger Patienten beruhen. Berücksichtigt man weiter den Hinweis auf einen womöglich ungünstigen Effekt der autologen Transplantation im Vergleich zur Chemotherapie aus der oben diskutierten Meta-Analyse von Yanada et al. 2006 [157], dann lässt sich aus diesen Ergebnissen kein Vorteil der Transplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber der Chemotherapie ableiten.

Diese Daten wurden noch nicht im Volltext publiziert und sind damit nicht abschließend bewertbar. In der Veröffentlichung von Rowe et al. zur UKALL 12/ECOG E2993-Studie aus dem Jahr 2005 heißt es: *„The study itself has already been closed for Ph<sup>+</sup> patients, and the preliminary details of this have been reported.*“ (mit Verweis auf das oben diskutierte Abstract [123]). Im aktuellen Newsletter zur UKALL 12-Studie vom November 2006 ist

allerdings zu lesen, dass diese weiterhin für Ph<sup>+</sup>-Patienten offen und das Rekrutierungsziel noch nicht erreicht sei. Weiterhin wird erwähnt, dass die Studie nun auch den Einfluss von Imatinib auf das Outcome untersuche [176].

Im Rahmen der Nachrecherche wurde lediglich eine Sub(sub)gruppenanalyse der UKALL 12/ECOG E2993-Studie bei Ph<sup>+</sup>-Patienten mit ZNS-Beteiligung identifiziert [76]. Diese Studie wurde jedoch aufgrund methodischer Mängel, verbunden mit einer sehr kleinen Patientenzahl (8 Patienten in der Interventionsgruppe), aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.2.1.1). Eine weitere Analyse aus dieser Studie von Patienten, die im Verlauf ein Rezidiv erlitten hatten, zur nachfolgenden Therapie zeigte zwar einen Vorteil zugunsten einer Transplantation von nicht verwandten Spendern gegenüber der Chemotherapie (5-Jahres-Überleben 17 vs. 4%), jedoch bezeichneten die Autoren selbst dieses Ergebnis als nicht valide: „*Only about one quarter (108/429) of the patients who initially received chemotherapy were treated with a sibling or unrelated donor HSCT post relapse. Our data do not address whether this was due to lack of attainment of CR2, performance status of the patients or donor availability. However, it is clear that such patients constitute a very highly selected group and there is no suitable comparator, either within our study or within other studies*” [75].

### **AML**

Im Nachgang zum Stellungnahmeverfahren wurde von einer der deutschen AML-Studiengruppen (AMLCG) eine Zwischenauswertung der AMLCG 2000-Studie zur Verfügung gestellt, die sich auf erwachsene Patienten ( $\geq 16$  Jahre) mit ungünstigem Karyotyp bezieht. AML-Patienten unter 60 Jahre wurde eine allogene Transplantation empfohlen, bei fehlendem Familienspender von einem nicht verwandten Spender. Von 3255 ursprünglich rekrutierten Patienten lagen zum Auswertungszeitpunkt 10/2006 2347 auswertbare Verläufe vor, davon 243 mit ungünstigem Karyotyp bei Patienten unter 60 Jahre. Von 111 dieser Patienten, die nach der Induktionstherapie eine komplette Remission erreichten, wurden 16 in CR1 mit einem Familienspender und 25 mit einem nicht verwandten Spender transplantiert. Darüber hinaus erhielten weitere 5 Patienten eine Transplantation mit einem verwandten und weitere 9 Patienten eine mit nicht verwandtem Spender, über die nicht weiter berichtet wird. Es kann lediglich vermutet werden, dass diese Transplantationen zwar in CR, aber eben nicht in erster CR erfolgten. Angaben zur HLA-Identität liegen nicht vor. Es wurden zum Vergleich 37 Patienten ohne Transplantation ausgewählt, die mindestens 90 Tage rezidivfrei waren. Dieser Zeitraum war vergleichbar mit der medianen Zeitspanne vom CR-Eintritt bis zur Transplantation bei den transplantierten Patienten. Es ist jedoch unklar, ob Patienten in dieser Gruppe nur eine Chemotherapie oder ggf. auch eine autologe Transplantation erhielten. Die Gruppen erschienen mit Ausnahme des Alters bezüglich der aufgeführten Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Induktionstherapie) weitgehend balanciert. Das mediane Alter war jedoch in der Gruppe der Patienten, die nicht transplantiert wurden, um 4 Jahre höher (49 vs. 45 Jahre). Die Auswertung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens wie auch des

5-Jahres-rezidivfreien Überlebens zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Gruppe mit nicht verwandtem Spender gegenüber den nicht transplantierten Patienten (mediane Überlebenszeit: 44 Monate vs. 14 Monate,  $p=0,033$ ). Das Ergebnis nach Transplantation mit nicht verwandtem Spender entsprach beim Gesamtüberleben dem nach Transplantation mit verwandtem Spender, beim rezidivfreien Überleben war es sogar geringfügig besser.

10, 17 und 28 Patienten mit persistierender AML nach der Induktionstherapie erhielten eine Transplantation mit verwandtem oder nicht verwandtem Spender bzw. keine Transplantation. In einer Auswertung, in die nur diejenigen nicht transplantierten Patienten eingingen, die mindestens 4 Monate nach Therapiebeginn überlebt hatten, zeigte die Transplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber den nicht transplantierten Patienten ein nur geringfügig besseres Ergebnis (mediane Überlebenszeit: 13 Monate vs. 10 Monate, kein p-Wert für den paarweisen Vergleich angegeben). Patienten nach Familienspendertransplantation überlebten im Median 20 Monate ( $p=0,034$  für den 3-Gruppen-Vergleich).

Die zur Verfügung gestellte Auswertung lässt verschiedene Fragen offen, die den Patientenfluss, evtl. Vor- und Weiterbehandlungen und die Auswertungsmethodik betreffen. Entsprechende Rückfragen (siehe Anhang E) blieben bislang unbeantwortet. Darüber hinaus wird eine eindeutige Interpretation dieser Ergebnisse dadurch erschwert, dass es sich nicht um eine „donor vs. no donor“-Auswertung (ITT) handelt, sondern um eine Auswertung danach, wie die Patienten behandelt wurden (eher im Sinne per Protokoll bzw. „as treated“). Hier können allerdings Selektionsmechanismen greifen, die eine Verzerrung der Ergebnisse in die eine wie die andere Richtung bedingen können (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

### ***ALL***

Ein 2006 publizierter systematischer Review der ABSMT (American Society for Blood and Marrow Transplantation) bewertete die Stammzelltransplantation für erwachsene ALL-Patienten [156]. Grundlage der Bewertung waren Studien, die zwischen 1980 und Anfang 2005 in MEDLINE veröffentlicht wurden. Es wurde ebenfalls keine Studie zur Wirksamkeit der Transplantation mit einem nicht verwandten Spender im Vergleich zur Chemotherapie identifiziert. Die Autoren bezogen 3 weitere Studien niedrigerer Evidenz mit nicht verwandten Spendern in die Bewertung ein, die andere Kontrollgruppen hatten (2 Registerauswertungen [177,178] bzw. eine nicht vergleichende einarmige Studie [179]). Auf Basis dieser 3 Studien kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die nicht verwandte Stammzelltransplantation bei ALL-Patienten ein verlängertes leukämiefreies Überleben bei „some patients“ bewirke, wobei eine Spezifizierung dieser Patientengruppe nicht erfolgte. Des Weiteren wird ein potenzieller Vorteil der nicht verwandten Transplantation bei Ph<sup>+</sup>-Patienten im Vergleich zur Chemotherapie postuliert, wobei die erhöhte therapieassoziierte Mortalität diesen Vorteil evtl. einschränke. Die Autoren weisen jedoch ausdrücklich darauf hin, dass es keine Evidenz aus vergleichenden Studien gebe. Der Empfehlungsgrad lautet C

nach [180]<sup>vii</sup>. Selbst dieser in der Hierarchie an 3. von 4 möglichen Stellen stehende Empfehlungsgrad ist als noch sehr optimistisch zu bezeichnen, da als Grundlage hierfür eigentlich „well-conducted“ Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem niedrigen Verzerrungsrisiko genannt werden. Als „highest level of evidence“ als Basis für den gewählten Empfehlungsgrad dient allerdings die unkontrollierte (am ehesten die Register-) Studie von Cornelissen 2001 [177]. Ein entsprechender systematischer Review zur Stammzelltransplantation bei AML, der auch die Transplantation bei einem nicht verwandten Spender betrachtet, liegt zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor.

Im Vorbericht wurde das Fazit gezogen, dass die Durchführung der Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender außerhalb kontrollierter klinischer Studien nicht gerechtfertigt sei. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde an dieser Schlussfolgerung heftige Kritik geübt, da nach Ansicht der Stellungnehmenden folgende Gesichtspunkte bei der Bewertung nicht beachtet wurden:

- 1. Eine grundsätzliche Fehleinschätzung sei dadurch entstanden, dass nicht erkannt worden sei, dass die Ergebnisse der Transplantation mit verwandten bzw. nicht verwandten Spendern identisch seien. Empfohlen werde daher der Vergleich dieser beiden Interventionen und mittels des indirekten Vergleichs die Bewertung von Transplantation mit nicht verwandtem Spender und Chemotherapie.*
- 2. Im Vorbericht fehle die Bewertung der Nabelschnurrestbluttransplantation. Hier sei ebenfalls die Äquivalenz zur allogenen Familienspendertransplantation belegt.*
- 3. Im Vorbericht werde für refraktäre Patienten das Evidenzniveau von Fallserien akzeptiert, da diese Patienten eine infauste Prognose hätten. Eine ebenso schlechte Prognose hätten auch Patienten in zweiter oder höherer bzw. partieller Remission und/oder mit bestimmten zytogenetischen Veränderungen (AML: komplexer Karyotyp, Verlust Flt-3-Wildtyp; ALL: Ph-Chromosom-Positivität), so dass auch hier nicht-vergleichende Studien zur Bewertung der Therapie für diese Risikogruppen berücksichtigt werden müssten.*

***Ad 1:***

***ALL***

In dem systematischen Review von Hahn et al. 2006 zur ALL (ABSMT, s. o.) wurde die geforderte Bewertung der Transplantation mit nicht verwandtem Spender im Vergleich zu verwandten Spendern vorgenommen. Insgesamt 10 Studien werden von den Autoren berücksichtigt, Ergebnisse zu einzelnen Endpunkten wurden jedoch nur in eine Studie

---

vii Der Empfehlungsgrad richtet sich nach dem zugrunde liegenden Evidenzniveau der Belege in der Literatur: A (höchster Empfehlungsgrad), D (niedrigster Empfehlungsgrad).

berichtet [181]. 221 von 264 rekrutierten ALL-Patienten mit Standard-, Hoch- und Höchststrisiko (64% Hochrisikopatienten in der Gesamtgruppe) erhielten ein Transplantat von einem HLA-kompatiblen verwandten (n=103) oder nicht verwandten (n=118) Spender. Das krankheitsfreie Überleben in der Gruppe der Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation von einem Familienspender erhalten hatten, war signifikant besser im Vergleich zu den Patienten, die eine SZT von einem nicht verwandten Spender erhalten hatten (median 10,4 Monate vs. 6 Monate,  $p=0,015$ ). Dieser Unterschied ist jedoch teilweise durch das unterschiedliche Risikoprofil der beiden Gruppen zu erklären: In der Transplantationsgruppe mit einem verwandten Spender befanden sich 60, 16 und 25% der Patienten<sup>viii</sup> zum Zeitpunkt der Transplantation in erster, zweiter (oder höherer) bzw. in keiner Remission, bei den Patienten nach Transplantation mit nicht verwandtem Spender betragen die Anteile 27, 32 und 41%. Allerdings wurden nach Remissionsstatus getrennte Auswertungen vorgelegt: Bei Patienten in erster Remission betrug das krankheitsfreie Überleben nach Transplantation mit verwandtem Spender im Median 24,2 Monate, mit nicht verwandtem Spender nur 9,7 Monate. Beim Vergleich der Daten für das 5-Jahres krankheitsfreie Überleben scheinen die Ergebnisse deutlich günstiger für die Transplantation mit nicht verwandtem Spender (42% [verwandter Spender] vs. 45% [nicht verwandter Spender]) zu sein, jedoch können zu diesem Zeitpunkt noch höchstens 3 Patienten in der Transplantationsgruppe mit nicht verwandtem Spender unter Risiko gewesen sein (gemäß Abbildung 5 der Publikation), was die Präzision dieser Schätzung stark einschränkt. Die Diskrepanz in den Ergebnissen zur medianen (krankheitsfreien) Überlebenszeit und den geschätzten Raten zum Zeitpunkt 5 Jahre lässt sich durch ein Überkreuzen der entsprechenden Überlebenskurven (nach etwa 3 Jahren) erklären.

Bei Patienten in zweiter Remission war ein deutlicherer Nachteil der Transplantation mit einem nicht verwandten gegenüber der mit einem verwandten Spender zu erkennen (HR 1,77,  $p=0,078$ ). Auch in einer multifaktoriellen Analyse (mit Vorliegen einer Remission zum Transplantationszeitpunkt als Kofaktor) zeigte sich ein, wenn auch statistisch nicht signifikanter Nachteil mit einem Hazard Ratio von 1,16 (95%-KI 0,98-1,39;  $p=0,085$ )<sup>ix</sup>. Die Autoren des systematischen Reviews [156] betrachten auf Basis dieser Studie die Ergebnisse der Transplantation von verwandten bzw. nicht verwandten Spendern als äquivalent, versehen ihre Aussage allerdings mit dem schwächsten Empfehlungsgrad D. Die Schlussfolgerung einer Gleichwertigkeit einer Transplantation mit verwandtem bzw. nicht verwandtem Spender anhand dieser Daten erscheint jedoch trotz der statistisch nicht signifikanten Unterschiede zwischen den Transplantationsergebnissen eine gewagte Interpretation.

---

viii Die Summe ergibt aufgrund von Rundungsfehlern nicht 100%.

ix In der Publikation werden die Hazard Ratios aus nicht näher erläuterten Gründen für die multifaktorielle Analyse als Kehrwert der o. a. Werte mitgeteilt.

Dahlke et al. publizierten 2006 eine weitere Arbeit zum Vergleich der Transplantation mit verwandtem und nicht verwandtem Spender, die noch nicht in dem systematischen Review von Hahn et al. 2006 erfasst wurde [182]. Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Analyse, in die 84 Hochrisiko-ALL-Patienten eingeschlossen worden waren. Die Vergleichsgruppen enthielten zu 67% (verwandte Spender) bzw. 47% (nicht verwandte Spender) erwachsene Patienten. In beiden Gruppen waren ca. 30% Ph<sup>+</sup>-Patienten, der CR1-Status war zu Gunsten der Gruppe mit verwandten Spendern verschoben (59 vs. 42%). 18% der Patienten in beiden Gruppen waren nicht in kompletter Remission. Gemäß tabellarischer Darstellung (die Zahlen im Text weichen etwas davon ab) hatten 98% der Patienten einen HLA-kompatiblen verwandten und 80% einen HLA-kompatiblen nicht verwandten Spender.

In der multivariaten Analyse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, beim Gesamtüberleben z. B. mit einem Hazard Ratio von 1,24 zu Ungunsten der Transplantation von nicht verwandtem Spender (95%-KI 0,90-1,71; p=0,19). Das Alter stellte sich als ein statistisch signifikanter Kofaktor dar, wobei hier allerdings eher die Wechselwirkung zwischen Spendertyp (verwandt/nicht verwandt) und Alter (Kinder/Erwachsene) interessant gewesen wäre. Für das Gesamtüberleben war die Kaplan-Meier-Analyse für Patienten über bzw. unter 18 Jahre getrennt dargestellt. Während das Gesamtüberleben nach 4 Jahren bei den Erwachsenen (>18 Jahre) in der Gruppe mit verwandten Spendern ca. 40% betrug, lag das der Patienten mit nicht verwandten Spendern mit 20% deutlich darunter. Ebenfalls war die mediane Überlebenszeit zu Ungunsten der Gruppe mit nicht verwandten Spendern verschoben (ca. 5 vs. 20 Monate bei verwandten Spendern). Aus diesen Daten lässt sich somit eher nicht auf eine vergleichbare Effektivität der beiden Transplantationsverfahren bei den untersuchten Patienten schließen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass beide Studien (Kiel et al. 2004 [181] und Dahlke et al. 2006 [182]) weder methodisch noch hinsichtlich der Ergebnisse geeignet sind, die Gleichwertigkeit der Transplantationen von verwandten und nicht verwandten Spendern bei ALL-Patienten zu belegen. In den Studien selbst und in der Diskussion zu diesen Studien (z. B. im systematischen Review von Hahn et al. 2006 [156]) fehlt insbesondere die Definition eines irrelevanten Unterschieds (Irrelevanz- oder Äquivalenzbereich), d. h. eines Unterschieds im Ergebnis zwischen den beiden Verfahren, der noch als gleichwertig anzusehen ist. Die Definition eines solchen Äquivalenzbereichs ist notwendige methodische und inhaltliche Voraussetzung für einen Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsbeleg [183-185]. Die Wahl des Äquivalenzbereichs sollte sich an Studien zur Überlegenheit der Referenzmethode (hier: Geschwisterspendertransplantation) gegenüber der als schwächer angesehenen Alternative (hier: Chemotherapie) bzw. den Ergebnissen von Meta-Analysen solcher Studien orientieren. Um der Schätzunsicherheit Rechnung zu tragen, wird beispielsweise von der europäischen Zulassungsbehörde empfohlen, die untere Grenze eines 95%-Konfidenzintervalls (für die Schätzung zwischen Referenz und schwächerer Alternative) zu verwenden.

In der oben im Zusammenhang mit der autologen Transplantation bei ALL erwähnten Meta-Analyse von Yanada et al. 2006 [157] (mit 1274 Patienten) wurde für die allogene Stammzelltransplantation gegenüber den in den jeweiligen Studien betrachteten Vergleichsinterventionen ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben mit einem Hazard Ratio von 1,29 (95%-KI 1,02-1,63;  $p=0,037$ ) gesehen, für die Subgruppe der Hochrisikopatienten mit einem Hazard Ratio von 1,42 (95%-KI 1,06-1,90;  $p=0,019$ ). Hieraus ließen sich – wie oben bemerkt – ggf. Überlegungen für einen Äquivalenzbereich ableiten. Dieser würde aber angesichts der unteren Konfidenzgrenzen so eng ausfallen, dass enorme Fallzahlen erforderlich wären, um auf dieser Basis eine Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsaussage treffen zu können. Da Yanada et al. 2006 auch noch einen möglichen nachteiligen Effekt der autologen Transplantation gegenüber der Chemotherapie postulieren<sup>x</sup>, kann darüber hinaus angenommen werden, dass die Schätzungen aus dieser Meta-Analyse möglicherweise für den Vergleich allogene Stammzelltransplantation vs. Chemotherapie eine optimistische Schätzung darstellen. Andererseits wurden nur Studien bei ALL-Patienten in erster Remission einbezogen, in den beiden oben diskutierten Arbeiten von Kiel et al. 2004 und Dahlke et al. 2006 befand aber ein nicht geringer Anteil der Patienten in zweiter (oder höherer) Remission. In dem systematischen Review von Hahn et al. 2006 wurde wiederum bezüglich der Frage zum Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten in zweiter Remission (CR2) festgestellt, dass es im Vergleich zur Chemotherapie keine vergleichenden Studien gebe. Zum Vergleich autologe versus allogene Stammzelltransplantation wurden einige Arbeiten mit zumeist wenigen Patienten aufgeführt, bei denen ausschließlich oder zum überwiegenden Teil Patienten in zweiter CR (oder höher) eingeschlossen waren. Ergebnisse (zum krankheitsfreien Überleben) wurden jedoch nur für 2 Studien aufgeführt, eine mit einem Vorteil zugunsten der allogenen, die andere zugunsten der autologen Transplantation. Signifikanzaussagen finden sich zu diesen Vergleichen nicht.

Letztlich legen diese Daten eindrücklich nahe, dass es – neben der eindeutigeren Interpretierbarkeit – womöglich auch von den erforderlichen Fallzahlen her einfacher sein könnte, die – falls vorhandene – Überlegenheit der Transplantation von nicht verwandten Spendern gegenüber der Chemotherapie im direkten Vergleich nachzuweisen.

## AML

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde insbesondere die Studie von Stelljes et al. 2005 [186] als Beleg für die Äquivalenz der Transplantationen mit verwandtem und nicht verwandtem Spender bei AML-Patienten angeführt. In die prospektive Studie wurden 71 Patienten eingeschlossen. 39 Patienten erhielten ein Transplantat von einem HLA-identischen Geschwisterspender und 32 von einem HLA-kompatiblen nicht verwandten Spender. Das

---

<sup>x</sup> „It is noteworthy that there was a significant and positive correlation with the proportion of autologous HSCT in the no-donor group (coefficient, 0.013;  $P<0.1$ ). This suggests a possibly adverse effect of autologous HSCT compared with chemotherapy as an alternative treatment to allogeneic HSCT.“

mediane Alter betrug 51 Jahre. Das Konditionierungsprotokoll war dosisreduziert, alle Patienten waren ungeeignet für eine konventionelle Konditionierung. Eine getrennte Darstellung von bestimmten Patientencharakteristika (Alter, Remissionsstatus, Zytogenetik) für Patienten, die eine Geschwisterspender- bzw. eine Transplantation von einem verwandten Spender erhalten haben, wurde auf Anfrage vom Autor zur Verfügung gestellt (siehe Anhang E). Sowohl der Remissionsstatus der Patienten (CR1: 40 vs. 22%) als auch die Zytogenetik (ungünstiger Karyotyp: 9% vs. 31%) waren in der Gruppe mit einem Geschwisterspender günstiger verteilt. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben war für CR1/CR2-Patienten zugunsten der Gruppe mit nicht verwandten Spendern etwas verschoben (ca. 95% vs. 75%, aus Abbildung in der Publikation abgelesen). Für Patienten, die keine komplette Remission erreichten, lagen die 2-Jahres-Gesamtüberlebensraten in einem für beide Gruppen ähnlichen Bereich um 20%.

Grundsätzlich ist zu dieser Studie anzumerken, dass es sich um eine Phase-II-Studie handelt, die die Anwendbarkeit eines dosisreduzierten Konditionierungsprotokolls untersuchen sollte und nicht für einen Vergleich der Ergebnisse von Transplantationen mit verwandten und nicht verwandten Spendern geplant war. Eine Hypothesenbildung zur Äquivalenz der verschiedenen Transplantationsregime fehlte entsprechend. Ebenso geht aus der Darstellung nicht detailliert hervor, wie die Patienten ausgewählt wurden (konsekutiver Einschluss, Erfassung aller theoretisch geeigneten Patienten), so dass ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann. Es bleibt zudem unklar, ob die Wartezeit bis zur Transplantation zwischen den Gruppen ähnlich verteilt war. Da die Auswertung offenbar nach dem Prinzip „as treated“ (s. o.) erfolgte, lässt sich auch ein ggf. unterschiedlich ausgeprägter „Wartezeiteffekt“ nicht ausschließen.

Hegenbart et al. publizierten 2006 [165] ebenfalls eine Studie für 122 ältere AML-Patienten (medianes Alter 57 bzw. 58 Jahre), die eine dosisreduzierte, nicht-myeloablative Konditionierung erhielten. Der Remissionsstatus war zu Ungunsten der Gruppe mit nicht verwandten Spendern verschoben, es waren in dieser Gruppe allerdings auch mehr Patienten mit einer autologen Transplantation vorbehandelt. Ähnlich wie bei Stelljes et al. 2005 [186] zeigte sich in CR1 ein tendenziell günstigeres Gesamtüberleben für Patienten nach Transplantation mit nicht verwandten Spendern (2-Jahres Gesamtüberleben: 63 vs. 44%), während die Überlebenszeiten in nicht-CR1 zwischen den Gruppen ähnlich verteilt waren. Auch in dieser Studie wurde eine Auswertung nach dem Prinzip „as treated“ vorgelegt, wobei hier bei der Gruppe mit nicht verwandten Spendern die mediane Wartezeit (Diagnose bis Transplantation) mit 388 Tagen etwa doppelt so lang wie in der Vergleichsgruppe mit verwandten Spendern (200 Tage) war. Ohne entsprechende Berücksichtigung eines möglichen Wartezeiteffekts sind die Daten für einen Vergleich der Transplantation mit einem verwandten bzw. nicht verwandten Spender kaum zu interpretieren.

Zum Vergleich der allogenen Transplantation von verwandten und nicht verwandten Spender wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens 2 aktuelle Auswertungen zur Verfügung

gestellt. In der schon vorgestellten AMLCG 2000-Studie (s. o.) lagen Daten für 16 Hochrisikopatienten in erster Remission mit Transplantation von einem verwandten und für 25 Patienten von einem nicht verwandten Spender vor sowie von 10 bzw. 17 Patienten, die nicht in Remission transplantiert wurden. Das Gesamtüberleben war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Grundsätzlich gelten für die Interpretierbarkeit der Ergebnisse dieselben Einschränkungen wie für den Vergleich zur Chemotherapie. Darüber hinaus war auch hier die mediane Wartezeit in der Gruppe mit einer Transplantation in erster Remission von einem nicht verwandten Spender doppelt so lang (114 vs. 57 Tage von Erreichen der Remission bis Transplantation), für die Patienten mit Transplantation in Nicht-CR liegen keine entsprechenden Daten vor.

Eine weitere Auswertung wurde für die AML 01/99-Studie für die Subgruppe der Hochrisikopatienten zur Verfügung gestellt. Die Studie war für Patienten mit neu diagnostizierter oder sekundärer AML bzw. RAEB-T bis zum Alter von 60 Jahren konzipiert. 249 Patienten wurden als Hochrisikopatienten stratifiziert und in die vorliegende Auswertung aufgenommen. Für Hochrisikopatienten, die eine erste komplette Remission erreichten (n=147), bestand eine Empfehlung zur Stammzelltransplantation. Davon wurden 100 Patienten transplantiert, die Gründe für eine Nicht-Durchführung der Transplantation waren zum größten Teil krankheitsbedingt (Frührezidiv 21, Therapienebenwirkungen/Begleiterkrankungen 9 Patienten, siehe Anhang E). Wie auch in der AMLCG 2000-Studie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, die ein Transplantat von einem verwandten bzw. nicht verwandten Spender erhielten ( $p=0,395$ ). Das Gesamtüberleben nach 1000 Tagen<sup>xi</sup> betrug gut 70% nach Transplantation mit verwandtem Spender, knapp 60% nach SZT mit nicht verwandtem Spender und annähernd 40% nach autologer Transplantation. Der Unterschied zwischen autologer Transplantation und SZT mit verwandtem Spender war statistisch signifikant ( $p=0,009$ ). Für den Vergleich mit der SZT mit nicht verwandtem Spender betrug der p-Wert 0,107. Bei der Interpretation dieser Daten ist zu berücksichtigen, dass sich die Patientencharakteristika zwischen den Gruppen deutlich unterscheiden: In den beiden Gruppen mit allogener SZT z. B. befanden sich etwa 50% Männer und ca. 40% hatten einen ungünstigen Karyotyp. Von den Patienten mit autologer Transplantation waren dagegen 70% Männer und 56% hatten einen ungünstigen Karyotyp. Umgekehrt war die mediane Wartezeit zwischen Remissionsbeurteilung und Transplantation in der autologen Gruppe mit 91 Tagen am längsten, gegenüber 85 Tagen bei Patienten mit Transplantation von nicht verwandten Spendern und 63 Tagen mit verwandten Spendern. Eine multifaktorielle Analyse mit Berücksichtigung dieser Merkmale änderte nichts an dem o. g. unifaktoriellen Ergebnis, allerdings wurde offenbar die Wartezeit nicht als *zeitabhängiger* Kofaktor modelliert. Ein weiterer Vergleich mit der Gruppe der 47 Patienten (nur 25 wurden in der entsprechenden Auswertung berücksichtigt), die nicht transplantiert wurden, ist nicht

---

<sup>xi</sup> Die mediane Beobachtungsdauer betrug in den Gruppen zwischen 605 und 742 Tage; in der Darstellung der Überlebenskurven wird die Zeitachse in 500er-(Tages-) Schritten unterteilt.

sinnvoll, da sich in dieser Gruppe ausschließlich für eine Transplantation nicht geeignete Patienten befanden.

Die oben diskutierten Ergebnisse aus den Studien zum Vergleich der Transplantationen mit verwandten und nicht verwandten Spendern bei AML-Patienten lassen im Vergleich zu den Daten bei ALL-Patienten eine Tendenz erkennen, dass die beiden Transplantationsvarianten zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich des Gesamtüberlebens bei Hochrisikopatienten führen können. Allerdings ist auch hier zu beklagen, dass keine der Studien erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nicht-Unterlegenheitsstudie mit der a priori erfolgten Definition von Äquivalenzbereichen geplant war. Bei den Studien von Stelljes et al. 2005 [186] und Hegenbart et al. 2006 [165] wurden dosisreduzierte bzw. nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle eingesetzt, was einen Vergleich mit Ergebnissen aus Studien mit konventionellen (myeloablativen) Protokollen im Prinzip kaum zulässt.

Zum Vergleich der Transplantation mit einem verwandten Spender vs. Chemotherapie oder autologe Transplantation bei Patienten mit AML in erster CR publizierten Yanada et al. 2005 eine Meta-Analyse, die, wie auch die Meta-Analyse zur ALL (s. o.), auf einer systematischen Recherche nach in MEDLINE publizierten Arbeiten beruhte (Recherchezeitraum 1995-2003) [56]. Eingeschlossen wurden 5 große randomisierte Studien, davon 4 aus Europa mit 3042 Patienten: BGMT 87 [89], EORTC-GIMEMA AML-8A [187], SWOG/ECOG [188], UK MRC AML 10 [189], EORTC-GIMEMA AML-10 [190]. Auch hier war das Einschlusskriterium, dass den Studien eine Intention-to-Treat-Auswertung nach Spenderverfügbarkeit („donor vs. no donor“-Auswertung) entnommen werden konnte. Die Meta-Analyse ergab, bezogen auf das Gesamtüberleben, ein Hazard Ratio zugunsten der Stammzelltransplantation: 1,15 (95%-KI 1,01-1,32; p=0,037). In 3 Studien (SWOG/ECOG, UK MRC AML 10, EORTC-GIMEMA AML-10) wurde das Gesamtüberleben getrennt nach Risikogruppen ausgewertet. Die Heterogenitätsanalyse zeigte, dass sich dieser Vorteil für die Stammzelltransplantationsgruppe mit einer Risikozytogenetik („poor“) vergrößerte, während sich das Hazard Ratio für die Gruppe mit einer günstigen zytogenetischen Konstellation („favorable“) zu Ungunsten der Stammzelltransplantation verschob (HR=0,9). Das Ergebnis der Gruppe mit einem intermediären zytogenetischen Risiko („intermediate“) wich nicht von dem der Gesamtgruppe ab. Die Heterogenitätsanalyse zeigte weiter, dass – im Gegensatz zur Meta-Regression bei der ALL (s. o.) – die autologe Transplantation die „no donor“-Gruppe nicht negativ beeinflusste. Letzteres Ergebnis wurde durch eine weitere Meta-Analyse, in die Studien zum Vergleich der autologen Transplantation mit der Chemotherapie bei AML einbezogen wurden, bestätigt [191]. Diese Meta-Analyse zeigte jedoch darüber hinaus, dass die autologe Transplantation, wenn die Rezidivrate berücksichtigt wurde, der Chemotherapie überlegen war.

Die Arbeit von Yanada et al. 2005 [56] muss aus mehreren Gründen kritisch bewertet werden:

In die Analyse ging die Arbeit von Slovak et al. aus dem Jahr 2000 ein (253 Patienten) [188]. Bei dieser Arbeit handelt es sich allerdings um eine nachträgliche Auswertung der Daten der SWOG/ECOG („Intergroup“)-Studiengruppe, die erstmalig 2 Jahre zuvor von Cassileth et al. 1998 publiziert wurden [7]. In der Arbeit von Cassileth et al. zeigte sich in der Gesamtauswertung von 346 Patienten (ohne Aufschlüsselung nach Risikogruppen) ein statistisch signifikanter Vorteil der Chemotherapie gegenüber der allogenen Stammzelltransplantation ( $p=0,04$ ). Die Überlebenskurve der Patienten unter Chemotherapie befand sich zu allen Zeitpunkten oberhalb derer von Patienten nach allogener SZT. In der Auswertung von Slovak et al. stellte sich für die gleiche Gruppe von Patienten, nämlich die Gesamtgruppe, ein nahezu umgekehrter Verlauf dar: Die Überlebenskurve von Patienten nach allogener SZT lag ab einem Zeitpunkt von etwa 1,5 bis 2 Jahren über der der Chemotherapiepatienten. Dieser Effekt lässt sich nur dadurch erklären, dass bei Slovak et al. etwa 27% der Patienten aus der Analyse ausgeschlossen wurden, weil keine (adäquaten) Daten zur Zytogenetik vorlagen. Damit lassen sich diese Ergebnisse aber nicht mehr interpretieren. Dies ist von besonderer Bedeutung, da gerade bei Slovak et al. ein besonders großer Unterschied in den Überlebensraten bei Patienten mit ungünstiger Zytogenetik zwischen allogener SZT und Chemotherapie beschrieben wurde (5 Jahre: 44 vs. 15%), was u. a. Anlass dafür war, die Forderung nach vergleichenden Studien zwischen allogener Stammzelltransplantation von nicht verwandten Spendern und Chemotherapie als „unethisch“ zurückzuweisen (siehe Anhang H, Stellungnahme 8). Es muss weiterhin betont werden, dass schon die Erstauswertung von Cassileth et al. 1998 offenbar nicht dem Intention-to-Treat-Prinzip folgte, so dass auch deren Ergebnisse nicht eindeutig zu interpretieren sind.<sup>xii</sup>

In die Meta-Analyse gingen dagegen nicht die Daten der Studie der GOELAM-Arbeitsgruppe aus dem Jahr 1997 [6] ein, die eigentlich die Kriterien für den Einschluss erfüllte, der aber keine Angaben zu Hazard Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen entnommen werden konnten. In dieser Arbeit mit 222 Patienten unter 40 Jahren wurde in der Auswertung nach Spenderverfügbarkeit kein Vorteil der „donor“-Gruppe gesehen (4-Jahres-Überlebensraten jeweils 53%;  $p=0,74$ ; Log-Rank-Statistik).

Andererseits konnten in der Meta-Analyse auch nicht die zusammengefassten Ergebnisse der BGMT-Studiengruppe (BGMT 84, 87, 91 und 95) mit 472 Patienten (376 zusätzlich zu BGMT 87, die in die Meta-Analyse aufgenommen wurde) und der HOVON/SAKK-Studiengruppe mit 925 Patienten enthalten sein, da diese nach dem Recherchezeitpunkt publiziert wurden [192,193]. Für beide Studien ergaben sich Vorteile im Gesamtüberleben zugunsten der „donor“ Gruppe in einer Größenordnung von 8 Prozentpunkten (51 vs. 43%

---

<sup>xii</sup> Entgegen der Annahme mancher Autoren (z. B. [53]) ist es allerdings unwahrscheinlich bzw. zumindest unklar, dass bzw. ob sich die Verletzung des ITT-Prinzips allein auf die „no donor“ Gruppe beschränkt. In der Publikation heißt es dazu lediglich: „Of the 518 patients who entered a complete remission, 172 were removed from the study before randomization or assignment to postremission therapy” [7]. Die Formulierung „before randomization or assignment to postremission therapy“ lässt vermuten, dass hier beide Gruppen – sowohl „donor“ als auch „no donor“ – betroffen waren. Anderenfalls wäre auch der Anteil „donor“ mit etwa 21% an allen Patienten in kompletter Remission vergleichsweise sehr gering.

nach 10 Jahren bei BGMT [p=0,11] bzw. 54 vs. 46% nach 4 Jahren bei HOVON/SAKK [p=0,09]). Diese Ergebnisse stabilisieren das Resultat der Meta-Analyse von Yanada et al. 2005 [56]. Nicht eindeutig bestätigt werden dagegen die Aussagen zur Effekt modifizierenden Rolle einer ungünstigen Zytogenetik. Jourdan et al. 2005 [192] beschreiben für die BGMT-Studiengruppe: „When we used the EORTC/GIMEMA or the US intergroup cytogenetics risk category definitions, we were unable to achieve the same results in our patients (data not shown).“ Stattdessen verwendeten sie eine eigene Risikoeinteilung, für die sie dann aber konstatierten: „However, early performed alloSCT does not seem to be the optimal treatment of high-risk patients.“ Und auch die HOVON/SAKK-Studiengruppe definierte eine eigene Risikoabstufung, die allerdings neben der Zahl der Leukozyten und dem Zeitpunkt des Erreichens einer kompletten Remission auch die Zytogenetik beinhaltete. In der Gruppe mit dem ungünstigen Risiko („poor risk“) wich der Schätzer für das Hazard Ratio nur unwesentlich von dem der Gesamtgruppe ab. Die Heterogenität in der Risikoklassifizierung anhand der Zytogenetik ist generell bedeutsam: In den Studien wurden (bei Patienten mit auswertbaren Daten zur Zytogenetik) Anteile von „poor risk“-Patienten zwischen 8,0% (UK MRC AML 10) und 35,4% (EORTC-GIMEMA AML-10) berichtet.

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit von Visani et al. 2006 [194], in deren Mittelpunkt der Vergleich von allogener und autologer Transplantation ebenfalls bei Patienten mit AML in erster CR stand, kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der Stellenwert der allogenen Transplantation weiterhin zu klären ist. Lediglich in 5 von 9 Studien ergab sich ein statistisch signifikantes längeres krankheitsfreies Überleben bei den Patienten, die allogent transplantiert wurden. In keiner der Studien wurde ein Unterschied im Gesamtüberleben berichtet.

Zur Frage der Postremissionstherapie in zweiter (oder höherer) CR bei AML wurden keine Aussagen aus systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert.

Eine aktuelle Arbeit von Thomas et al. [195] aus dem Jahr 2005 verglich in einer retrospektiven Analyse der Daten der EMA86-, EMA91- und ATRA-EMA-Studien verschiedene Postremissionstherapien bei Patienten in zweiter oder höherer CR bzw. refraktärer Erkrankung. Eingeschlossen in die Analyse wurden 262 Patienten, darunter 43 Patienten mit einem Transplantat von einem Geschwisterspender, 50 mit einem autologen Transplantat sowie 130 Chemotherapiepatienten bzw. 39 Patienten, die keine weitere Therapie erhalten hatten. Etwa 75% der Patienten befanden sich in zweiter Remission. In der multivariaten Analyse erwies sich die autologe Transplantation als das erfolgreichste Postremissionsregime. Im Vergleich zur allogenen Transplantation ergab sich ein signifikanter Vorteil für die autologe Transplantation beim krankheitsfreien Überleben mit einem Hazard Ratio von 0,52 (95%-KI 0,40-0,69; p<0,01). Die Ergebnisse von Chemotherapie und allogener Transplantation waren nicht signifikant unterschiedlich (HR 1,05 [95%-KI 0,86-1,27; p=0,81], obschon das mediane Alter der Chemotherapiepatienten um

16 Jahre höher lag (49 vs. 33 Jahre) und nicht erkennbar adjustiert worden war. Auffällig ist in dieser Analyse die relativ hohe transplantationsassoziierte Mortalität von ca. 50% nach einem Jahr. Die Autoren führen diese auf die aggressive Re-Induktionstherapie in den EMA-Studien zurück, die möglicherweise die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche allogene Transplantation reduziert.

Die Arbeiten machen deutlich, dass die allogene Transplantation nicht per definitionem als einzige kurative Therapie für AML-Patienten mit ungünstiger Prognose angesehen werden und eine entsprechende Vorbehandlung eine ggf. weniger aggressive Postremissionstherapie ermöglichen kann.

Song et al. [196] publizierten 2003 die Ergebnisse eines HTA-Berichts zur Validität indirekter Vergleiche. Der Bericht basierte auf 44 Meta-Analysen randomisierter Studien. Die Analyse ergab eine moderate Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche ( $\kappa = 0,51$ ). Die Autoren empfehlen die Methode des indirekten Vergleiches, sofern beispielsweise eine unzureichende Anzahl direkter Vergleiche ausreichender Qualität vorliegt. Voraussetzung dafür ist aber, dass es sich 1. um identische Studientypen handelt, 2. bei einem Vergleich A vs. B. vs. C der gemeinsame Studienarm B bezüglich Therapie und Patientenzusammensetzung identisch ist und 3. die interne Validität der Studien, die im indirekten Vergleich berücksichtigt werden, gegeben ist. Die eingeschränkte Interpretierbarkeit der vorliegenden Studien zum Vergleich von Transplantationen mit verwandtem und nicht verwandtem Spender, die unterschiedlichen Auswertungsstrategien zwischen Studien zum Vergleich Transplantationen mit verwandtem gegenüber nicht verwandtem Spender („as treated“) bzw. zum Vergleich Transplantationen mit verwandtem Spender gegenüber keiner allogenen Transplantation („donor vs. no donor“), die Verwendung von zumeist dosisreduzierten Konditionierungsprotokollen bei Studien zum Vergleich der beiden allogenen Transplantationsverfahren und die Verwendung unterschiedlicher Risikodefinitionen (siehe [56,157]) lassen weder bei der ALL noch bei der AML die Methode des indirekten Vergleichs als geeignet erscheinen.

#### ***Ad 2:***

2004 wurden 2 große Registerauswertungen zur Nabelschnurrestbluttransplantation publiziert [197,198]. Beide Auswertungen bezogen sich in allen Studienarmen ausschließlich auf Transplantationen mit nicht verwandten Spendern, so dass diese Arbeiten keine Berücksichtigung für den Vergleich der Transplantationen mit verwandten und nicht verwandten Spendern finden können. Die Arbeit von Laughlin et al. [198] macht aber die Notwendigkeit einer exakten Beschreibung der HLA-Kompatibilität notwendig. In einer multivariaten Analyse wurden die Endpunkte transplantationsbedingte Mortalität, Rezidivhäufigkeit, Transplantatversagen und Gesamtmortalität einbezogen. Mit Ausnahme der Rezidivhäufigkeit ergab sich für den Vergleich Transplantation mit HLA-identischem Knochenmark vs. HLA-nicht-identischem Knochenmark („mismatch“ für 1 Antigen) jeweils

ein Vorteil für die Gruppe der Patienten, die mit einem HLA-identischen Transplantat behandelt wurden. Dasselbe Ergebnis stellte sich für den Vergleich „mismatched“ Nabelschnurrestblut vs. „matched“ Knochenmark dar, während die Ergebnisse für „mismatched“ Nabelschnurrestblut vs. „mismatched“ Knochenmark keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben. Das Ergebnis wirft die Frage auf, ob und welche Faktoren außer der HLA-Kompatibilität das Ergebnis der Transplantation mit einem verwandten bzw. nicht verwandten Spender beeinflussen. Eine äquivalente Wirksamkeit von Nabelschnurrestbluttransplantationen und anderen allogenen Stammzelltransplantationsverfahren lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten.

**Ad 3:**

Dieser Punkt wird im folgenden Abschnitt diskutiert.

**Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf**

Ausgehend von der infausten Prognose dieser Patienten war nicht zu erwarten, dass für diese Fragestellungen vergleichende Studien zu anderen Therapieoptionen identifiziert wurden, was sich in der durchgeführten Recherche bestätigte. Aufgrund dessen wurden aus einarmigen Protokollen oder aus Studien mit einem für diesen Abschlussbericht nicht relevanten Vergleichsarm Daten von therapierefraktären Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben extrahiert und kumulativ ausgewertet. In der überwiegenden Zahl der identifizierten Fälle handelte es sich um Therapieprotokolle mit einer dosisreduzierten Konditionierung. Auf eine Unterscheidung, ob die Konditionierung nicht-myeloablative ist, wurde aufgrund der niedrigen Patientenzahl, die für die Auswertung berücksichtigt werden konnte, verzichtet. Aus der Auswertung ergab sich der Hinweis, dass therapierefraktäre Patienten von einer dosisreduzierten Stammzelltransplantation profitieren. Dieser Hinweis ist jedoch bei ALL-Patienten mit einer großen Ergebnisunsicherheit behaftet, da für diese Patientengruppe nur die Daten von 20 Fällen zum Gesamtüberleben extrahiert werden konnten. Bei AML-Patienten wurden diese kumulativen Daten durch 2 einarmige Serien bestätigt. Ob das Ergebnis davon abhängt, ob der Patient ein Transplantat von einem verwandten oder nicht verwandten Spender erhält, konnte nicht eindeutig analysiert werden. Es wurden zwar für ALL- als auch für AML-Patienten längere mediane Überlebenszeiten bei Transplantationen mit einem verwandten Spender berechnet. Dennoch lassen unterschiedliche Therapieregime, unterschiedliche Patientencharakteristika in dieser kumulativen Zusammenführung eine valide Schlussfolgerung nicht zu.

*In den zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen wurde kritisiert, dass die Definition des Begriffes „therapierefraktär“ zu eng gefasst worden sei. Beispielsweise gelte ein AML-Patient im Rezidiv als Hochrisikopatient, Patienten mit einer kurzen Remissionsdauer würden in der Literatur als refraktär bezeichnet.*

Wie bereits bei der Beschreibung der Ergebnisse dargestellt, wird der Begriff „therapierefraktär“ nicht einheitlich verwendet. Estey 1996 [130] geht auf diese Problematik ausführlich in der Übersichtsarbeit zu rezidivierten und refraktären AML-Patienten ein. Die in diesem Abschlussbericht verwendete Definition orientiert sich an einer enger gefassten Version von Cheson et al. 2003 [199]. Im Nachgang zum Stellungnahmeverfahren wurde wegen der o. g. Kritik um eine Aufstellung von Patientengruppen gebeten (siehe Anhang E, Schriftwechsel E12), die eine ebenso infauste Prognose wie terapierefraktäre Patienten haben. In der daraufhin erhaltenen Darstellung wurde nochmals die Bedeutung der weiten Fassung des Begriffs des terapierefraktären Patienten hervorgehoben, wobei auf die Bedeutung von Zytogenetik, „*biologischen, stadienabhängigen und außerleukämischen Faktoren*“ hingewiesen wurde. Gerade diese Faktoren machen aber den weiteren Verlauf der Erkrankung und Therapieerfolg aus, so dass sich ein eher heterogenes Bild bezüglich der Prognose ergibt. Voraussetzung für eine Bewertung eines Therapieergebnisses auf Basis von nicht vergleichenden Studien ist jedoch ein „dramatischer“ Effekt, der sich vom natürlichen Verlauf einer Erkrankung oder von einer nicht wirksamen Therapieoption, in diesem Fall der Chemotherapie, deutlich unterscheidet [200-202]. Aufgrund dessen wurde auf eine weit gefasste Definition des Begriffs „therapierefraktär“ und auf eine weitere Analyse von Fallserien für andere in den Stellungnahmen benannte potenzielle Risikogruppen verzichtet.

Wie oben dargestellt, finden sich auch in den Studien der großen Studiengruppen teils recht divergierende Definitionen von Hochrisikopatienten (siehe die Meta-Analysen von Yanada et al. [56,157]). Bei den (großen) Studien zur AML resultierte das entsprechend in sehr unterschiedlichen Anteilen von Patienten, die als „poor risk“ klassifiziert werden. In der Stellungnahme der DGHO wird eine Reihe von Merkmalen bzw. Markern aufgelistet, die eine „infauste“ Prognose der Patienten anzeigen, u. a. bei der AML ein komplexer Karyotyp oder der Verlust des FLT3-Wildtyps bzw. die Philadelphia-Positivität bei der ALL. Warum aber zur Bewertung dieser Marker auf vergleichende Studien verzichtet werden könnte, leuchtet nicht ein, da genau dazu bereits vergleichende Studien existieren, die teilweise gerade keinen Benefit durch die allogene Stammzelltransplantation erkennen lassen. Beispielsweise wurden in der UK MRC AML10-Studie Patienten mit komplexem Karyotyp und solche mit den zytogenetischen Aberrationen -5, -7, del(5q) sowie abn(3q) zu der „adverse risk“-Gruppe zusammengefasst. Patienten mit komplexem Karyotyp hatten gegenüber den anderen Aberrationen dieser Gruppe noch die beste Prognose mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von gut 20% [55]. Beim „as treated“-Vergleich der Chemotherapiegruppe gegenüber den Patienten mit allogener (Geschwisterspender-)Transplantation ergaben sich Überlebensraten von 25% vs. 13% zu Gunsten der Chemotherapie. Die Autoren bemerken, dass die Evaluierung der Wertigkeit der einzelnen Behandlungsoptionen zueinander für jede zytogenetisch definierte Risikogruppe sorgfältige prospektive Analysen mit einer Intention-to-Treat-Auswertung erfordere.

In der bisher größten Subgruppenanalyse der UK AML10- und -AML12-Studien erwies sich die FLT3-Mutation als unabhängiger prognostischer Faktor für ein Rezidiv [203]. Patienten in erster Remission wurden zwischen allogener Transplantation mit einem verwandten Spender und autologer Transplantation (AML10) bzw. Chemotherapie (AML12) auf Basis der Spenderverfügbarkeit „genetisch randomisiert“. Der Vergleich der verschiedenen Postremissionsregime (allogene vs. autologe Transplantation, „donor“ vs. „no donor“) ergab keinen statistisch signifikanten Vorteil für eine der Therapieoptionen. Obwohl dies die bisher größte Auswertung von Patienten mit bekanntem FLT3-Status war, fordern die Autoren weitaus größere Studien, um Heterogenitäten im Ansprechen der Patienten auf die verschiedenen Therapieoptionen ausschließen zu können.

Die GMALL-Studiengruppe fasste in ihrer Stellungnahme (siehe Anhang E, Stellungnahme Nr. 15) die Ergebnisse historischer ALL-Studien bei PH/BCR-Abl+-ALL-Patienten, die keine Stammzelltransplantation erhalten hatten, zusammen: „Das Langzeitüberleben lag bei 5% bei einer medianen Überlebenszeit von 8,5 Monaten.“ Eine weitere tabellarische Zusammenfassung zum Gesamtüberleben von Patienten, die zwischen 1999 und 2003 in GMALL-Studien eingeschlossen wurden, zeigte für Hoch- und Höchststisikopatienten eine 3-Jahres-Überlebensrate zwischen 40 und 70% sowohl für Transplantation mit einem verwandten als auch einem nicht verwandten Spender. Da man bei einer durchschnittlichen Verfügbarkeit von verwandten Spendern von 30% und zusätzlich von nicht verwandten Spendern von 70% ausgehen kann, müssten ca. 20% der Patienten eine Chemotherapie oder ggf. eine autologe Transplantation erhalten haben. Um einen studiengruppeninternen Vergleich zu erhalten, wurde die GMALL-Gruppe um eine risikostratifizierte Auswertung der Ergebnisse der verschiedenen Postremissionstherapien gebeten, die jedoch abgelehnt wurde. Dass entsprechende Studien durchgeführt werden, zeigte die bislang erst als Abstract aus dem Jahr 2003 vorliegende Auswertung der UKALL XII/ECOG E2993-Studie für jüngere (<50 Jahre) Ph+-Patienten [71]. Deren Ergebnisse (siehe Abschnitt 5.2.1 „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender“) stehen in einem gewissen Kontrast zu dem von der GMALL-Studiengruppe in ihrer Stellungnahme implizit vorgenommenen indirekten Vergleich.

### **Zusammenfassung der Diskussion**

Sowohl die akute lymphatische als auch die myeloische Leukämie sind relativ seltene Erkrankungen, die unbehandelt zumeist innerhalb kurzer Zeit zum Tode führt. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankungen existieren risikoadaptierte Therapiekonzepte, die alle bekannten Formen der Stammzelltransplantation und die konventionelle Chemotherapie einschließen. Auch wenn sich die Ergebnisse der Stammzelltransplantation – sicherlich auch durch die Weiterentwicklung der supportiven Therapie – deutlich verbessert haben, ist sie immer noch eine sehr belastende Behandlung, die nach wie vor mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden ist. In dieser Situation erscheint es angemessen, Studien

zu wünschen, die mit ausreichender Sicherheit vergleichende Aussagen zum Nutzen zulassen. In der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden ist Folgendes formuliert: „Patienten mit seltenen Leiden müssen dasselbe Recht auf gute Behandlung haben wie andere Patienten“ (Auszug aus dem 2. Erwägungsgrund) und „Patienten mit solchen Leiden haben denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln wie andere Patienten. Arzneimittel für seltene Leiden sollten daher dem normalen Bewertungsverfahren unterliegen“ (Auszug aus dem 7. Erwägungsgrund) [204]. Aus unserer Sicht müssten diese berechtigten Forderungen auch auf teilweise nichtmedikamentöse Verfahren wie die Stammzelltransplantation zutreffen.

Bei den in diesem Abschlussbericht untersuchten Varianten der Stammzelltransplantation ergaben sich für keine Fragestellung belastbare Belege für einen eindeutigen Vorteil der Anwendung. Nur für die nicht-myeloablative Therapie bei AML-Patienten mit verwandtem Spender lassen sich Hinweise auf eine Überlegenheit gegenüber der Chemotherapie ableiten. Ebenfalls kann die Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung für therapierefraktäre ALL- und AML-Patienten einen Vorteil ergeben, wobei die Bedeutung des Spendertyps (verwandt oder nicht verwandt) hier offen ist.

Insbesondere der Stellenwert der Transplantation mit einem nicht verwandten Spender bleibt bisher ungeklärt. Die Analyse anderer auf dem Gebiet der Stammzelltransplantation durchgeführten systematischen Übersichtsarbeiten bestätigt das für den vorliegenden Abschlussbericht gewählte Vorgehen, für die Nutzenbewertung nur direkt vergleichende Studien heranzuziehen. Ein indirekter Vergleich ist weder methodisch noch inhaltlich adäquat, da die wesentlichen Voraussetzungen für ein solches Vorgehen, nämlich die Betrachtung vergleichbarer Patientenkollektive zwischen den Studien mit einem vergleichbaren Design und einer vergleichbaren Analyse der Daten, nicht gegeben sind. Dass direkte Vergleiche möglich sind, zeigen erste, für den vorliegenden Abschlussbericht zur Verfügung gestellte Analysen für AML-Patienten aus Deutschland (AMLCG 2000) sowie internationale Abstractmitteilungen (UKALL XII/ECOG E2993). Voraussetzung für eine valide Interpretation der Daten ist eine adäquate Auswertung (Intention-to-Treat-Analyse, Berücksichtigung der Wartezeit bis zur Transplantation), so wie sie für Studien zur Geschwisterspendertransplantation seit vielen Jahren internationaler Standard ist [8,52,53].

Die Forderung nach tatsächlich randomisierten Studien zur Evaluierung der Transplantation von Stammzellen nicht verwandter Spender erscheint unrealistisch, da die „genetische Randomisierung“ als akzeptables Studiendesign schon bei der Evaluierung der Geschwisterspendertransplantation etabliert ist. Um derartige „genetisch randomisierte“ Studien zu ermöglichen bzw. zu simulieren, bietet sich der Aufbau studiengruppenübergreifender Krankheitsregister an, in denen im Idealfall (nahezu) *alle* Patienten mit der Krankheit erfasst und dokumentiert werden, unabhängig davon, welche

Therapie sie erhalten. Solche Krankheitsregister erscheinen insbesondere auch unter dem Aspekt sinnvoll und erforderlich, da Patienten, die mit neuen Verfahren wie beispielsweise der Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren [205] behandelt werden, ebenfalls nicht regelmäßig in den prozedurorientierten Registern der EBMT oder CIBMTR aufgenommen werden. Auf dieser Basis ließ sich bei adäquater Datenerfassung und -auswertung auch für sehr kleine Patientenkollektive die Beschreibung des Nutzens der Transplantation mit nicht verwandten Spendern bei dieser Indikation auf eine solidere Basis stellen.

Bei einem für alle Bereiche der Stammzelltransplantation noch sehr wenig beachteten Zielkriterium, nämlich der Lebensqualität, liegen für die in dem vorliegenden Abschlussbericht zu bearbeitenden Fragestellungen ebenfalls keine adäquat interpretierbaren Daten vor. Dass die allogene (Geschwisterspender-)SZT negative Auswirkungen auf die Lebensqualität im Vergleich zur autologen Transplantation und zur Chemotherapie hat, wurde unlängst anhand der UK MRC AML10-Studie für die AML gezeigt [206]. Die Autoren schlussfolgern, dass angesichts des nicht eindeutigen Benefits im Gesamtüberleben die Behandlungsstrategien überdacht werden sollten und dass gute prospektive Studien erforderlich seien, um die Auswirkungen der Therapien bei Langzeitüberlebenden zu untersuchen.

## 9 FAZIT

In dem vorliegenden Abschlussbericht wurden für die jeweiligen Fragestellungen folgende patientenrelevante Zielgrößen bewertet: Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, Rezidivhäufigkeit, transplantationsassoziierte Mortalität sowie die weiteren therapiebedingten Komplikationen schwerwiegende akute bzw. chronische GvHD und Infektionen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Im Hinblick auf diese Zielgrößen ergab sich für die bearbeiteten Fragestellungen aus direkten Vergleichen nur für die nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender ein Hinweis auf eine Reduktion der Mortalität bei Patienten mit AML im Vergleich zu Patienten, die mit einer konventionellen Chemotherapie behandelt wurden. Es liegen weiterhin indirekte Hinweise auf ein längeres Überleben nach einer dosisreduzierten Stammzelltransplantation bei Patienten mit refraktären Verläufen der AML oder ALL vor. Die Bedeutung des Spendertyps bleibt offen. Insbesondere für ALL-Patienten hat dieses Ergebnis allerdings aufgrund nur wenig auswertbarer Patienten eine sehr eingeschränkte Aussagekraft.

Belege eines Zusatznutzens ergaben sich weder für ALL- noch für AML-Patienten und ihre Untergruppen für die folgenden Subformen bzw. Modifikationen der Stammzelltransplantation: allogene Stammzelltransplantation mit nicht-myeloablativer Konditionierung (im Vergleich zur myeloablativen Konditionierung) sowie in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei allogener oder autologer Stammzelltransplantation (im Vergleich zur Transplantation ohne Aufbereitung des Transplantats). Ebenso ließ sich kein Zusatznutzen für die nicht-myeloablative Therapie für ALL-Patienten (im Vergleich zur Chemotherapie) und die autologe Transplantation bei ALL (im Vergleich zur Chemotherapie) ableiten. Aus der Tatsache, dass sich kein Beleg eines Zusatznutzens für diese Formen der Stammzelltransplantation ergab, lässt sich jedoch nicht auf die Äquivalenz dieser Verfahren zu den untersuchten Kontrollinterventionen schließen, da keine der identifizierten Studien erkennbar als Äquivalenz- oder Unterlegenheitsstudie geplant war und die Daten in dieser Hinsicht auch nicht so interpretiert werden können.

Aus direkt vergleichenden Studien lässt sich bei Patienten mit ALL und AML und ihren Untergruppen kein Beleg eines Nutzens der allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber der Chemotherapie ableiten. Die Auswertung der vorliegenden Literatur lässt allerdings die Möglichkeit eines Nutzens, aber auch Schadens durch die allogene Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber der Chemotherapie bei Patienten mit ALL und AML zu.

Wir empfehlen daher im Sinne der zukünftigen bestmöglichen Behandlung der betroffenen Patienten dringend die Durchführung aussagekräftiger prospektiv angelegter kontrollierter klinischer Studien zu den Fragestellungen, bei denen sich derzeit kein Beleg eines Nutzens

ergibt und ein Schaden potenziell vorliegen kann. Unter kontrollierten klinischen Studien sind auch nicht randomisierte Studien zu verstehen, sofern adäquate Bedingungen für einen möglichst unverzerrten Vergleich geschaffen werden.

## 10 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

### Primär- und Registerrecherche, 1. bis 3. Nachrecherche

1. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb HJ, Frassoni F 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, Hegenbart U 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, Mapley D 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, Ashby M 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, McKenzie IF. 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, Fauser AA. 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, Locatelli F 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, Penza SL 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, Freiberg-Richter J 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, Campos L 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, Holly FE 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, Barrett AJ 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, Andersson BS 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. Estey E, de LM, Tibes R, Pierce S, Kantarjian H, Champlin R, Giralt S. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2007; 109(4): 1395-1400.
17. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, Durrant IJ et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109(3): 944-950.
18. Fièrè D, Broustet A, Leblond V, Maraninchi D, Castaigne S, Flesch M, Varet B 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.
19. Fièrè D, Lepage E, Sebban C, Boucheix C, Gisselbrecht C, Vernant JP, Varet B et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1990-2001.
20. Giralt S, Estey E, Albitar M, Van Besien K, Rondon G, Anderlini P, O'Brien S 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.
21. Gürman G, Arat M, Ilhan O, Konuk N, Beksac M, Celebi H, Ozcan M et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation without myeloablative conditioning for patients with advanced hematologic malignancies. *Cytotherapy* 2001; 3(4): 253-260.
22. Hale G, Zhang MJ, Bunjes D, Prentice HG, Spence D, Horowitz MM, Barrett AJ 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.
23. Hallböök H, Simonsson B, Ahlgren T, Björkholm M, Carneskog J, Grimfors G, Hast R et al. High-dose cytarabine in upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 118(3): 748-754.
24. Hallböök H. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: studies of prognostic factors, treatment results and in vitro cellular drug resistance [Online-Text]. 2005. [Zugriff am: 31 May 2006]. Gelesen unter: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-5768>.
25. Hamaki T, Kami M, Kanda Y, Kuji K, Inamoto Y, Kishi Y, Nakai K 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.

26. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, Rimm AA et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75(3): 555-562.
27. Kobayashi K, Kami M, Murashige N, Kusumi E, Kishi Y, Hamaki T, Hori A 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.
28. Kojima R, Kami M, Kanda Y, Kusumi E, Kishi Y, Tanaka Y, Yoshioka S 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.
29. Labar B, Suci S, Zittoun R, Muus P, Marie JP, Fillet G, Peetermans M 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.
30. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, Litzow MR, Burnett AK, Wiernik PH, Franklin IM et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006; 108(2): 465-472.
31. Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, van Bekkum DW, Champlin RE et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* 1991; 78(8): 2120-2130.
32. Martino R, Giralt S, Caballero MD, Mackinnon S, Corradini P, Fernandez-Aviles F, San MJ et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute lymphoblastic leukemia: a feasibility study. *Haematologica* 2003; 88(5): 555-560.
33. Martínez C, Urbano-Ispizua A, Rozman C, Marín P, Rovira M, Sierra J, Montfort N 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.
34. Massenkeil G, Nagy M, le Coutre P, Heine F, Rosen O, Dörken B, Arnold R. 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.
35. Mitsuyasu RT, Champlin RE, Gale RP, Ho WG, Lenarsky C, Winston D, Selch M 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.
36. Mohty M, Bay JO, Faucher C, Choufi B, Bilger K, Tournilhac O, Vey N 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.
37. Mohty M, de LH, Ladaique P, Faucher C, Vey N, Coso D, Stoppa AM 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.
38. 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.
39. Nimer SD, Giorgi J, Gajewski JL, Ku N, Schiller GJ, Lee K, Territo M 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.

40. Pavletic SZ, Carter SL, Kernan NA, Henslee-Downey J, Mendizabal AM, Papadopoulos E, Gingrich R 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.
41. Reiffers J, Stoppa AM, Attal M, Michallet M, Marit G, Blaise D, Huguët F 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.
42. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernández-Rivas JM, Moreno MJ, del Potro E 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.
43. 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.
44. Schlenk RF, Hartmann F, Hensel M, Jung W, Weber-Nordt R, Gabler A, Haas R 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.
45. 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.
46. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, Harsdorf SV 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; 108(3): 1092-1099.
47. Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, Maris MB, Sorrow ML, Maloney DG, Chauncey TR 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.
48. Solomon SR, Mielke S, Savani BN, Montero A, Wisch L, Childs R, Hensel N 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.
49. Stryckmans P, de Witte T, Marie JP, Fillet G, Peetermans M, Bury J, Muus P et al. Therapy of adult ALL: overview of 2 successive EORTC studies: (ALL-2 & ALL-3). *Leukemia* 1992; 6(Suppl 2): 199-203.
50. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, Huguët FR, Reiffers J, Sebban C, Lepage E 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.
51. Thomas X, Boiron JM, Huguët F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, Kovacsovic T 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.

52. Urbano-Ispizua A, Brunet S, Solano C, Moraleda JM, Rovira M, Zuazu J, de la RJ 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.
53. Vey N, Thomas X, Picard C, Kovascovicz T, Charin C, Cayuela JM, Dombret H et al. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/E2A-PBX1 and t(4;11)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. *Leukemia* 2006; 20(12): 2155-2161.
54. 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.
55. Wong R, Giralt SA, Martin T, Couriel DR, Anagnostopoulos A, Hosing C, Andersson BS 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.

### **Recherche zur Zusatzfragestellung „Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats**

1. Canals C, Picon M, Sanchez T, Torrico C, Amill B, Tugues D, Sierra J et al. Autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: role of bone marrow purging. *Prog Clin Biol Res* 1994; 389: 125-132.
2. Chao NJ, Stein AS, Long GD, Negrin RS, Amylon MD, Wong RM, Forman SJ et al. Busulfan/etoposide - initial experience with a new preparatory regimen for autologous bone marrow transplantation in patients with acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood* 1993; 81(2): 319-323.
3. Cordonnier JM, Mercier M, Plouvier E, Herve P, Cahn JY. Prognostic factors for autologous bone marrow transplantation in acute leukaemia: a single centre study of 105 patients. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 36(4): 293-300.
4. Demirer T, Gooley T, Buckner CD, Petersen FB, Lilleby K, Rowley S, Sanders J et al. Influence of total nucleated cell dose from marrow harvests on outcome in patients with acute myelogenous leukemia undergoing autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(6): 907-913.
5. Demirer T, Buckner CD, Appelbaum FR, Petersen FB, Rowley S, Weaver CH, Lilleby K et al. Rapid engraftment after autologous transplantation utilizing marrow and recombinant granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood stem cells in patients with acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(6): 915-922.
6. Garcia J, Punti C, Picon M, Tugues D, Amill B, Canals C, Ayats R et al. Bone marrow purging in acute lymphoblastic leukemia: biological and clinical features. *J Hematother* 1994; 3(3): 203-211.
7. Granena A, Castellsague X, Badell I, Ferra C, Ortega J, Brunet S, Punti C 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.
8. Körbling M, Hunstein W, Fliedner TM, Cayeux S, Dorken B, Fehrentz D, Haas R et al. Disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with acute myelogenous leukemia. *Blood* 1989; 74(6): 1898-1904.

9. Körbling M, Fliedner TM, Holle R, Magrin S, Baumann M, Holdermann E, Eberhardt K. 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.
10. 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.
11. Miller CB, Rowlings PA, Zhang MJ, Jones RJ, Piantadosi S, Keating A, Armitage JO 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.
12. Reiffers J, Labopin M, Sanz M, Korbling M, Blaise D, de la Rubia J, Gorin NC. 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.
13. Rizzoli V, Mangoni L, Carlo-Stella C, Carella AM, Coser P, Angrilli F, Porcellini A et al. Autologous marrow transplantation in first remission acute myeloid leukemia using marrow purged with mafosfamide. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7 (Suppl 2): 37
14. Rizzoli V, Carlo-Stella C, Almici C, Garau D, Carella AM, Coser P, Angrilli F et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid and lymphoid leukemia. *Leukemia* 1992; 6 (Suppl 4): 103-105.
15. Tomas JF, Gomez-Garcia de Soria V, Pinilla I, Lamana M, Figuera A, Arranz R, Camara R et al. [Autologous bone marrow transplant in acute myeloblastic leukemia in first complete remission. Clinical results in 41 patients]. *Med Clin (Barc)* 1997; 108(6): 201-206.
16. Weisdorf D, Bishop M, Dharan B, Bolwell B, Cahn JY, Cairo M, Giralt S 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.

## 11 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, van Dongen JJ 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, Lioure B 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, Willman C 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. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(5): 439-449.
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, Schoch C 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-Text]. 2004. [Zugriff am: 19 Mar. 2007]. Gelesen unter: <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. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR, Jr., Ringden O, Wagner JE. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22(24): 4872-4880.
22. Ballen KK. New trends in umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2005; 105(10): 3786-3792.
23. Slavin S. Reduced-intensity conditioning or nonmyeloablative stem cell transplantation: introduction, rationale, and historic background. *Semin Oncol* 2004; 31(1): 1-3.
24. Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004; 101(9): 1936-1946.
25. Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2005; 105(11): 4200-4206.
26. 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.
27. Petersdorf EW. HLA matching in allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2004; 11(6): 386-391.
28. 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.
29. Petersdorf EW, Malkki M. Human leukocyte antigen matching in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Semin Hematol* 2005; 42(2): 76-84.
30. 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.
31. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, Hurley C 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.
32. 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.

33. Falkenburg JH, Willemze R. Minor histocompatibility antigens as targets of cellular immunotherapy in leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004; 17(3): 415-425.
34. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, Einsele H 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.
35. 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.
36. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, Varadi 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.
37. 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.
38. Carella AM, Champlin R, Slavin S, McSweeney P, Storb R. Mini-allografts: ongoing trials in humans. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(4): 345-350.
39. Champlin R, Khouri I, Komblau S, Molidrem J, Giralt S. Reinventing bone marrow transplantation. Nonmyeloablative preparative regimens and induction of graft-vs-malignancy effect. *Oncology* 1999; 13(5): 621-628.
40. Giralt S. Reduced-intensity conditioning regimens for hematologic malignancies: What have we learned over the last 10 years? *Hematology* 2005; 384-389.
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, Barrett AJ 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, van Daal W 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. Alvarnas JC, Forman SJ. Graft purging in autologous bone marrow transplantation: a promise not quite fulfilled. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18(7): 867-876.
47. 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).

48. 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.
49. 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.
50. 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 (Ed). *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1996.
51. 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.
52. Gray R, Wheatley K. How to avoid bias when comparing bone marrow transplantation with chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(Suppl 3): 9-12.
53. Wheatley K. Current controversies: Which patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation? - A statistician's view. *Br J Haematol* 2002; 118(2): 351-356.
54. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, Leoni F et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332(4): 217-223.
55. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998; 92(7): 2322-2333.
56. 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.
57. Buchner T, Dohner H, Ehniger G, Ganser A, Hasford J. Up-front randomization and common standard arm: a proposal for comparing AML treatment strategies between different studies. *Leuk Res* 2002; 26(12): 1073-1075.
58. Heinzl H, Kaider A, Zlabinger G. Assessing interactions of binary time-dependent covariates with time in cox proportional hazards regression models using cubic spline functions. *Stat Med* 1996; 15(23): 2589-2601.
59. Clark TG, Altman DG, De Stavola BL. Quantification of the completeness of follow-up. *Lancet* 2002; 359(9314): 1309-1310.
60. Labopin M, Iacobelli S. Statistical Guidelines for EBMT [Online-Text]. 2003. [Zugriff am: 19 Mar. 2007]. Gelesen unter: [http://www.ebmt.org/1WhatisEBMT/Op\\_Manual/OPMAN\\_StatGuidelines\\_oct2003.pdf](http://www.ebmt.org/1WhatisEBMT/Op_Manual/OPMAN_StatGuidelines_oct2003.pdf).
61. 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.
62. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, Harsdorf V 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].
63. Ribera JM, Granena A, Rozman C, Urbano-Ispizua A, Bladé J, Carreras E, Cervantes F et al. Leucemia aguda linfoblástica del adulto: resultados preliminares del protocolo LAL-86. *Sangre* 1990; 35(1): 26-32.
  64. 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.
  65. 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.
  66. 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.
  67. Pavletic SZ, Carter SL, Kernan NA, Henslee-Downey J, Mendizabal AM, Papadopoulos E, Gingrich R 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.
  68. Hsu C, Wang JD, Hwang JS, Tien HF, Chang SM, Cheng AL, Chen YC et al. Survival-weighted health profile for long-term survivors of acute myelogenous leukemia. *Qual Life Res* 2003; 12(5): 503-517.
  69. Mohty M, de Lavallade H, Ladaïque P, Faucher C, Vey N, Coso D, Stoppa AM 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.
  70. Rowe JM, Buck G, Fielding A, Tallman MS, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH et al. Adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) the greatest benefit is achieved from an allogeneic transplant in first complete remission (CR) and an autologous transplant is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy: final results of the International ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2006; 108(11): 2
  71. Goldstone AH, Chopra R, Buck G, Richards M, Franklin IM, Lazarus HM, Wiernik PH 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. *Blood* 2003; 102(11): 268
  72. 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-Text]. 2003. [Zugriff am: 19 Mar. 2007]. Gelesen unter: <http://www.kunnskapssenteret.no/filer/Report4-03.pdf>.
  73. Hallböök H, Hagglund H, Stockelberg D, Nilsson PG, Karlsson K, Bjorkholm M, Linderholm 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.
  74. Hallböök H. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: studies of prognostic factors, treatment results and in vitro cellular drug resistance [Online-Text]. 2005. [Zugriff am: 19 Mar. 2007]. Gelesen unter: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-5768>.
  75. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, Durrant IJ et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109(3): 944-950.

76. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, Litzow MR, Burnett AK, Wiernik PH, Franklin IM et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006; 108(2): 465-472.
77. Fière D, Broustet A, Leblond V, Maraninchi D, Castaigne S, Flesch M, Varet B 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.
78. Fière D, Lepage E, Sebban C, Boucheix C, Gisselbrecht C, Vernant JP, Varet B 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.
79. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, Hugué FR, Reiffers J, Sebban C, Lepage E 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.
80. Boucheix C, David B, Sebban C, Racadot E, Bene MC, Bernard A, Campos L 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.
81. Bernasconi C, Lazzarino M, Morra E, Alessandrino EP, Pagnucco G, Resegotti L, Locatelli F 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.
82. Thomas X, Boiron JM, Hugué F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, Kovacovics T 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.
83. Vey N, Thomas X, Picard C, Kovacovicz T, Charin C, Cayuela JM, Dombret H et al. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/E2A-PBX1 and t(4;11)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. *Leukemia* 2006; 20(12): 2155-2161.
84. Labar B, Suciú S, Zittoun R, Muus P, Marie JP, Fillet G, Peetermans M et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients  $\leq$  50 years old in first complete remission: Results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica* 2004; 89(7): 809-817.
85. Stryckmans P, de Witte T, Marie JP, Fillet G, Peetermans M, Bury J, Muus P et al. Therapy of adult ALL: overview of 2 successive EORTC studies: (ALL-2 & ALL-3). *Leukemia* 1992; 6(Suppl 2): 199-203.
86. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernández-Rivas JM, Moreno MJ, del Potro E 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.
87. Kojima R, Kami M, Kanda Y, Kusumi E, Kishi Y, Tanaka Y, Yoshioka S 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.

88. Mohty M, Bay JO, Faucher C, Choufi B, Bilger K, Tournilhac O, Vey N 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.
89. Reiffers J, Stoppa AM, Attal M, Michallet M, Marit G, Blaise D, Huguët F 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.
90. de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, Shahjahan M, Ueno N, Ippoliti C, Andersson BS 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.
91. 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.
92. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb HJ, Frassoni F 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.
93. Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, Maris MB, Sorrow ML, Maloney DG, Chauncey TR 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.
94. Estey E, de LM, Tibes R, Pierce S, Kantarjian H, Champlin R, Giralt S. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2007; 109(4): 1395-1400.
95. Mitsuyasu RT, Champlin RE, Gale RP, Ho WG, Lenarsky C, Winston D, Selch M 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.
96. Champlin R, Ho W, Winston D, Decker R, Greenberg P, Burnison M, Holly FE 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.
97. Nimer SD, Giorgi J, Gajewski JL, Ku N, Schiller GJ, Lee K, Territo M 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.
98. Atkinson K, Biggs J, Dodds A, Concannon A, Downs K, Ashby M, McKenzie IF. 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.
99. Atkinson K, Biggs JC, Concannon A, Dodds A, Raphael H, Ashby M, Mapley D 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.

100. Atkinson K, Biggs J, Cooley M, Farrelly H, O'Flaherty E, Raphael H, Ashby M 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.
101. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, Rimm AA et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75(3): 555-562.
102. Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, van Bekkum DW, Champlin RE et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* 1991; 78(8): 2120-2130.
103. Hale G, Zhang MJ, Bunjes D, Prentice HG, Spence D, Horowitz MM, Barrett AJ 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.
104. 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.
105. Martínez C, Urbano-Ispizua A, Rozman C, Marín P, Rovira M, Sierra J, Montfort N 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.
106. Urbano-Ispizua A, Brunet S, Solano C, Moraleda JM, Rovira M, Zuazu J, de la RJ 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.
107. Bornhäuser M, Thiede C, Platzbecker U, Jenke A, Helwig A, Plettig R, Freiberg-Richter J 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.
108. Arnold R, Massenkeil G, Bornhäuser M, Ehninger G, Beelen DW, Fauser AA, Hegenbart U 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.
109. Martino R, Giralt S, Caballero MD, Mackinnon S, Corradini P, Fernandez-Aviles F, San MJ et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute lymphoblastic leukemia: a feasibility study. *Haematologica* 2003; 88(5): 555-560.
110. Hamaki T, Kami M, Kanda Y, Yuji K, Inamoto Y, Kishi Y, Nakai K 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.
111. 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.
112. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondon G, Anderlini P, O'Brien S 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.
113. Gürman G, Arat M, Ilhan O, Konuk N, Beksac M, Celebi H, Ozcan M et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation without myeloablative conditioning for patients with advanced hematologic malignancies. *Cytotherapy* 2001; 3(4): 253-260.

114. Basara N, Roemer E, Kraut L, Guenzelmann S, Schmetzer B, Kiehl MG, Fauser AA. Reduced intensity preparative regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(10): 651-659.
115. Schlenk RF, Hartmann F, Hensel M, Jung W, Weber-Nordt R, Gabler A, Haas R 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.
116. Wong R, Giralt SA, Martin T, Couriel DR, Anagnostopoulos A, Hosing C, Andersson BS 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.
117. Massenkeil G, Nagy M, le Coutre P, Heine F, Rosen O, Dörken B, Arnold R. 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.
118. 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.
119. Kobayashi K, Kami M, Murashige N, Kusumi E, Kishi Y, Hamaki T, Hori A 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.
120. 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.
121. Solomon SR, Mielke S, Savani BN, Montero A, Wisch L, Childs R, Hensel N 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.
122. Blum W, Bolwell BJ, Phillips G, Farag SS, Lin TS, Avalos BR, Penza SL 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.
123. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, Lazarus HM 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.
124. Bacigalupo A. Second EBMT Workshop on reduced intensity allogeneic hemopoietic stem cell transplants (RI-HSCT). *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(3): 191-195.
125. 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.
126. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100(7): 2292-2302.

127. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA 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.
128. Gökbuget N, Ganser A, Schlenk RF. Akute Leukämien. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie [Online-Text]. Aug. 2005. [Zugriff am: 19 Mar. 2007]. Gelesen unter: [http://www.dgho.de/cmsdata/file/file\\_136.pdf](http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_136.pdf).
129. Hochhaus A, Fischer Th, Beelen DW. Chronische myeloische Leukämie (CML). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie [Online-Text]. Apr. 2006. [Zugriff am: 19 Mar. 2007]. Gelesen unter: [http://www.dgho.de/cmsdata/file/file\\_153.pdf](http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_153.pdf).
130. Estey E. Treatment of refractory AML. *Leukemia* 1996; 10(6): 932-936.
131. Rizzoli V, Carlo-Stella C, Almici C, Garau D, Carella AM, Coser P, Angrilli F et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid and lymphoid leukemia. *Leukemia* 1992; 6 (Suppl 4): 103-105.
132. Rizzoli V, Mangoni L, Carlo-Stella C, Carella AM, Coser P, Angrilli F, Porcellini A et al. Autologous marrow transplantation in first remission acute myeloid leukemia using marrow purged with mafosfamide. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7 (Suppl 2): 37
133. Canals C, Picon M, Sanchez T, Torrico C, Amill B, Tugues D, Sierra J et al. Autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: role of bone marrow purging. *Prog Clin Biol Res* 1994; 389: 125-132.
134. Cordonnier JM, Mercier M, Plouvier E, Herve P, Cahn JY. Prognostic factors for autologous bone marrow transplantation in acute leukaemia: a single centre study of 105 patients. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 36(4): 293-300.
135. Tomas JF, Gomez-Garcia de Soria V, Pinilla I, Lamana M, Figuera A, Arranz R, Camara R et al. [Autologous bone marrow transplant in acute myeloblastic leukemia in first complete remission. Clinical results in 41 patients]. *Med Clin (Barc)* 1997; 108(6): 201-206.
136. Granena A, Castellsague X, Badell I, Ferra C, Ortega J, Brunet S, Punti C 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.
137. Garcia J, Punti C, Picon M, Tignes D, Amill B, Canals C, Ayats R et al. Bone marrow purging in acute lymphoblastic leukemia: Biological and clinical features. *J Hematother* 1994; 3(3): 203-211.
138. 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.
139. Weisdorf D, Bishop M, Dharan B, Bolwell B, Cahn JY, Cairo M, Giralt S 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.
140. Körbling M, Fliedner TM, Holle R, Magrin S, Baumann M, Holdermann E, Eberhardt K. 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.

141. Körbling M, Hunstein W, Flidner TM, Cayeux S, Dorken B, Fehrentz D, Haas R et al. Disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with acute myelogenous leukemia. *Blood* 1989; 74(6): 1898-1904.
142. Chao NJ, Stein AS, Long GD, Negrin RS, Amylon MD, Wong RM, Forman SJ et al. Busulfan/etoposide--initial experience with a new preparatory regimen for autologous bone marrow transplantation in patients with acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood* 1993; 81(2): 319-323.
143. Demirer T, Gooley T, Buckner CD, Petersen FB, Lilleby K, Rowley S, Sanders J et al. Influence of total nucleated cell dose from marrow harvests on outcome in patients with acute myelogenous leukemia undergoing autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(6): 907-913.
144. Demirer T, Buckner CD, Appelbaum FR, Petersen FB, Rowley S, Weaver CH, Lilleby K et al. Rapid engraftment after autologous transplantation utilizing marrow and recombinant granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood stem cells in patients with acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(6): 915-922.
145. Reiffers J, Labopin M, Sanz M, Korbling M, Blaise D, de la RJ, Gorin NC. 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.
146. Miller CB, Rowlings PA, Zhang MJ, Jones RJ, Piantadosi S, Keating A, Armitage JO 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.
147. Gorin NC, Hervé P, Aegerter P, Goldstone A, Linch D, Maraninchi D, Burnett A et al. Autologous bone marrow transplantation for acute leukaemia in remission. *Br J Haematol* 1986; 64(2): 385-395.
148. Gorin NC, Aegerter P, Auvert BftE. Autologous bone marrow transplantation (ABMT) for acute leukaemia in remission: Fifth European survey. Evidence in favour of marrow purging. Influence of pretransplant intervals. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3 (Suppl 1)
149. Gorin NC, Aegerter P, Auvert B, Meloni G, Goldstone AH, Burnett A, Carella A et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: a European survey of the role of marrow purging. *Blood* 1990; 75(8): 1606-1614.
150. Gorin NC, Labopin M, Meloni G, Korbling M, Carella A, Herve P, Burnett A et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia in Europe: further evidence of the role of marrow purging by mafosfamide. *Leukemia* 1991; 5(10): 896-904.
151. Deutsches Register für Stammzell-Transplantationen. Jahresbericht [Online-Text]. 2005. [Zugriff am: 14 Mar. 2007]. Gelesen unter: <http://www.drst.de/download/jb2005.pdf>.
152. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, niederwieser D. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(2): 71-87.
153. Pui CH, Jeha S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(2): 149-165.
154. National Cancer Institute. Adult acute lymphoblastic leukemia (PDQ): Treatment. Health Professional Version [Online-Text]. 28 Feb. 2007. [Zugriff am: 19 Mar. 2007]. Gelesen unter: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/healthprofessional>.

155. Hoelzer D, Gökbuget N. Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen. Diagnostik und Therapie. *Onkologie* 2006; 12: 983-1002.
156. Hahn T, Wall D, Camitta B, Davies S, Dillon H, Gaynon P, Larson RA et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(1): 1-30.
157. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106(12): 2657-2663.
158. Mato AR, Luger SM. Autologous stem cell transplant in ALL: who should we be transplanting in first remission? *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(11): 989-995.
159. Barrett AJ, Savani BN. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens: a review of ten years experience with new transplant concepts and new therapeutic agents. *Leukemia* 2006; 20(10): 1661-1672.
160. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorrow ML, Maris MB, Maloney DG, Sandmaier BM et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood* 2004; 104(5): 1550-1558.
161. Baron F, Sandmaier BM. Chimerism and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Leukemia* 2006; 20(10): 1690-1700.
162. Baron F, Storb R. Hematopoietic cell transplantation after reduced-intensity conditioning for older adults with acute myeloid leukemia in complete remission. *Curr Opin Hematol* 2007; 14(2): 145-151.
163. Lazarus HM, Rowe JM. Reduced-intensity conditioning for acute myeloid leukemia: is this strategy correct. *Leukemia* 2006; 20(10): 1673-1682.
164. niederwieser D, Lange T, Cross M, Basara N, Al-Ali H. Reduced intensity conditioning (RIC) haematopoietic cell transplants in elderly patients with AML. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19(4): 825-838.
165. Hegenbart U, niederwieser D, Sandmaier BM, Maris MB, Shizuru JA, Stuart M, Greinix H 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): 444-53.
166. Herr AL, Labopin M, Blaise D, Milpied N, Potter M, Michallet M, Heit W et al. HLA-identical sibling allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity conditioning compared to autologous peripheral blood stem cell transplantation for elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2007; 21(1): 129-135.
167. 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.
168. Ringhoffer M, Wiesneth M, Harsdorf S, Schlenk RF, Schmitt A, Reinhardt PP, Moessner M et al. CD34 cell selection of peripheral blood progenitor cells using the CliniMACS device for allogeneic transplantation: clinical results in 102 patients. *Br J Haematol* 2004; 126(4): 527-535.

169. Barrett J. Improving outcome of allogeneic stem cell transplantation by immunomodulation of the early post-transplant environment. *Curr Opin Immunol* 2006; 18(5): 592-598.
170. Dey BR, Spitzer TR. Current status of haploidentical stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2006; 135(4): 423-437.
171. Powles RL, Morgenstern GR, Kay HE, McElwain TJ, Clink HM, Dady PJ, Barrett A et al. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. *Lancet* 1983; 1(8325): 612-615.
172. Anasetti C, Beatty PG, Storb R, Martin PJ, Mori M, Sanders JE, Thomas ED et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol* 1990; 29(2): 79-91.
173. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, Felicini R 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.
174. Lu DP, Dong L, Wu T, Huang XJ, Zhang MJ, Han W, Chen H et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood* 2006; 107(8): 3065-3073.
175. Batista AG, Coll CF. Autologous stem cell transplantation and purging in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 15(4): 675-693.
176. MRC UKALL XII. Newsletter [Online-Text]. Dec. 2006. [Zugriff am: 14 Mar. 2007]. Gelesen unter: <http://www.ctsu.ox.ac.uk/projects/leuk/ukallxii/>.
177. Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, King R, Dekker AW, Lowenberg B, Anasetti C. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood* 2001; 97(6): 1572-1577.
178. Garderet L, Labopin M, Gorin NC, Polge E, Fouillard L, Ehninger GE, Ringden O 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.
179. Sierra J, Radich J, Hansen JA, Martin PJ, Petersdorf EW, Bjerke J, Bryant E et al. Marrow transplants from unrelated donors for treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 90(4): 1410-1414.
180. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323(7308): 334-336.
181. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Remberger M, Kroeger N, Stelljes M 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.
182. Dahlke J, Kroger N, Zabelina T, Ayuk F, Fehse N, Wolschke C, Waschke O et al. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(2): 155-163.

183. Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 1996; 313(7048): 36-39.
184. Committee for Medicinal Products for Human Use E. Guideline on the Choice of the Non-inferiority Margin [Online-Text]. 27 July 2005. [Zugriff am: 14 Mar. 2007]. Gelesen unter: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/215899en.pdf>.
185. Lange S, Freitag G. Choice of delta: Requirements and reality - results of a systematic review. *Biom J* 2005; 47: 12-27.
186. Stelljes M, Bornhauser M, Kroger M, Beyer J, Sauerland MC, Heinecke A, Berning B 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.
187. Keating S, de WT, Suci S, Willemze R, Hayat M, Labar B, Resegotti L 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. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. Br J Haematol* 1998; 102(5): 1344-1353.
188. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000; 96(13): 4075-4083.
189. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JH, Harrison G. 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.
190. Suci S, Mandelli F, de WT, Zittoun R, Gallo E, Labar B, De RG 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.
191. 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.
192. Jourdan E, Boiron JM, Dastugue N, Vey N, Marit G, Rigal-Huguet F, Molina L et al. Early allogeneic stem-cell transplantation for young adults with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: an intent-to-treat long-term analysis of the BGMT experience. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7676-7684.
193. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SM, van Marwijk Kooy M et al. Myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle aged adults: benefits for whom? results of a HOVON/SAKK donor versus no donor analysis. *Blood* 2007; [Epub ahead of print]
194. Visani G, Olivieri A, Malagola M, Brunori M, Piccaluga PP, Capelli D, Pomponio G et al. Consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia: a systematic analysis according to evidence based medicine. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(6): 1091-1102.
195. Thomas X, Le Q, Botton S, Raffoux E, Chelghoum Y, Pautas C, Dreyfus F 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.

196. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 326(7387): 472
197. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, Stevens C et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351(22): 2265-2275.
198. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, Jacobsen N et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351(22): 2276-2285.
199. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(24): 4642-4649.
200. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.
201. Lange S. Die Rolle randomisierter kontrollierter Studien bei der medizinischen Bewertung von Routineverfahren. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2006; 49: 272-277.
202. IQWiG. Methoden Version 2.0 [Online-Text]. 19 Dec. 2006. [Zugriff am: 19 Mar. 2007]. Gelesen unter: [http://www.iqwig.de/download/2006\\_12\\_19\\_IQWiG\\_Methoden\\_V-2-0.pdf](http://www.iqwig.de/download/2006_12_19_IQWiG_Methoden_V-2-0.pdf).
203. Gale RE, Hills R, Kottaridis PD, Srirangan S, Wheatley K, Burnett AK, Linch DC. No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia, from the UK MRC AML10 and 12 trials. *Blood* 2005; 106(10): 3658-3665.
204. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. *Amtsblatt Nr. L 018 vom 22/01/2000 S. 0001 - 0005. 32000R0141. Strasbourg, France: European Union [Online-Text]. 2000. [Zugriff am: 19 Mar. 2007]. Gelesen unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?>*
205. Hoelzer D. Advances in the management of Ph-positive ALL. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2006; 4(11): 804-805.
206. Watson M, Buck G, Wheatley K, Homewood JR, Goldstone AH, Rees JK, Burnett AK. 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.

## 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

Fortsetzung

Fortsetzung Suchstrategie: Primärrecherche in MEDLINE

31	Randomized Controlled Trials/	38399
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 Allograft transplantation/	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

Fortsetzung

Fortsetzung Suchstrategie: Primärrecherche in EMBASE

32	Single Blind Procedure/	5416
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 treb1\$ 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

**4. Suchstrategie: Registerrecherche in MEDLINE (1966-11/2005)**

1	exp Leukemia, Lymphocytic, Acute/	15115
2	leuk?emi\$.ab,ot,ti,kw.	143532
3	(akut or acute).ab,ot,ti,kw.	503241
4	lymph\$.ab,ot,ti,kw.	476651
5	and/2-4	25197
6	1 or 5	30393
7	exp Leukemia, Myelocytic, Acute/	18058
8	myelo\$.ab,ot,ti,kw.	116756
9	2 and 3 and 8	24793
10	aml.ab,ot,ti,kw.	11280
11	7 or 9 or 10	35210
12	6 or 11	55554
13	exp Stem Cell Transplantation/	49134
14	exp Transplantation, Autologous/	33057
15	exp Transplantation, Homologous/	60553
16	or/13-15	121884
17	transplant\$.ab,ot,ti,kw.	202901
18	graft\$.ab,ot,ti,kw.	143216
19	autograft\$.ab,ot,ti,kw.	7588
20	allograft\$.ab,ot,ti,kw.	34217
21	homograft\$.ab,ot,ti,kw.	3630
22	or/17-21	315525
23	16 or 22	353868
24	12 and 23	8207
25	(EBMT\$ or IBMTR or ABMTR).ab,ot,ti,kw.	371
26	(Group or regist\$).ab,ot,ti,kw.	1017315
27	(Blood or marrow).ab,ot,ti,kw.	959263
28	transplant\$.ab,ot,ti,kw.	202901
29	and/26-28	9208
30	(europ\$ or international or autologous).ab,ot,ti,kw.	199935

Fortsetzung

Fortsetzung Suchstrategie: Registerrecherche in MEDLINE

31	29 and 30	2151
32	25 or 31	2273
33	24 and 32	497

**5. Suchstrategie: Registerrecherche in EMBASE (1980-11/2005)**

1	exp Acute Lymphoblastic Leukemia/	12321
2	exp acute lymphocytic leukemia/	3772
3	leuk?emi\$.ab,ot,ti.	105399
4	(akut\$ or acut\$).ab,ot,ti.	413436
5	lymph\$.ab,ot,ti.	367875
6	and/3-5	20218
7	1 or 2 or 6	24429
8	acute myeloblastic leukemia/	4018
9	myelo\$.ab,ot,ti.	91027
10	3 and 4 and 9	20062
11	aml.ab,ot,ti.	9557
12	8 or 10 or 11	23688
13	7 or 12	40441
14	exp Stem Cell Transplantation/	16112
15	exp Autotransplantation/	4588
16	exp Allotransplantation/	2305
17	or/14-16	20943
18	transplant\$.ab,ot,ti.	162983
19	graft\$.ab,ot,ti.	117771
20	autograft\$.ab,ot,ti.	5805
21	allograft\$.ab,ot,ti.	28926
22	homograft\$.ab,ot,ti.	1771
23	or/18-22	251828
24	17 or 23	257741

Fortsetzung

Fortsetzung Suchstrategie: Registerrecherche in EMBASE

25	13 and 24	6674
26	(EBMT\$ or IBMTR or ABMTR).ab,ot,ti,kw.	303
27	(Group or regist\$).ab,ot,ti,kw.	824679
28	(Blood or marrow).ab,ot,ti,kw.	735881
29	transplant\$.ab,ot,ti,kw.	162983
30	and/27-29	8127
31	(europ\$ or international or autologous).ab,ot,ti,kw.	189070
32	30 and 31	1946
33	26 or 32	2059
34	25 and 33	422

**6. Suchstrategie zur Zusatzfragestellung „Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“ in MEDLINE (1966-11/2005)**

1	exp Leukemia, Lymphocytic, Acute/	18810
2	leuk?emi\$.ab,ot,ti,kw.	162998
3	(akut or acute).ab,ot,ti,kw.	566630
4	lymph\$.ab,ot,ti,kw.	535346
5	and/2-4	30101
6	1 or 5	36202
7	exp Leukemia, Myelocytic, Acute/	20794
8	myelo\$.ab,ot,ti,kw.	136131
9	2 and 3 and 8	30009
10	aml.ab,ot,ti,kw.	14326
11	7 or 9 or 10	41480
12	6 or 11	65984
13	exp Transplantation, Autologous/	36855
14	transplant\$.ab,ot,ti,kw.	230789
15	autolog\$.ab,ot,ti,kw.	47804
16	14 and 15	16733

Fortsetzung

Fortsetzung Suchstrategie Recherche in MEDLINE

17	13 or 16	46423
18	exp Bone Marrow Purging/	1236
19	purg\$.ab,ot,ti,kw.	4674
20	18 or 19	5209
21	17 and 20	1698
22	12 and 21	591

**7. Suchstrategie zur Zusatzfragestellung „Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“ in EMBASE (1980-11/2005)**

1	exp Acute Lymphoblastic Leukemia/	13485
2	exp acute lymphocytic leukemia/	4078
3	leuk?emi\$.ab,ot,ti.	111658
4	(akut\$ or acut\$).ab,ot,ti.	444950
5	lymph\$.ab,ot,ti.	389953
6	and/3-5	21413
7	1 or 2 or 6	26240
8	acute myeloblastic leukemia/	4148
9	myelo\$.ab,ot,ti.	97602
10	3 and 4 and 9	21511
11	aml.ab,ot,ti.	10417
12	8 or 10 or 11	25351
13	7 or 12	43436
14	exp Autotransplantation/	4984
15	transplant\$.ab,ot,ti.	176894
16	autolog\$.ab,ot,ti.	36599
17	15 and 16	12159
18	14 or 17	15111
19	exp BONE MARROW PURGING/	889
20	purg\$.ab,ot,ti.	3986

Fortsetzung

Fortsetzung Suchstrategie Recherche in EMBASE

21	19 or 20	4285
22	18 and 21	1026
23	13 and 22	374

## **ANHANG B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien (mit Ausschlussgründen)**

### **Primär- und Registerrecherche, 1. und 2. Nachrecherche**

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, Wiernik PH 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, Sun WJ 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., Chaudhri N 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, Vanelli L et al. Reduced-intensity conditioning regimen with thiotepa 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, Hutchinson R 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, Guillet JP 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, Lee SJ 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, Melo JV 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, Virgili N 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, Tarantolo S 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, Deliliers GL. 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, Arcese W 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, Golan DE 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, Annino L 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, Fiere D. 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, Chaganti RS 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, Gratwohl A 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, Miller WJ 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, Lawton C 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, Reman O 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
35. Atkinson K, Dodds AJ, Concannon AJ, Milliken S, Downs K, Marshall G, Wilson F 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, Hoelzer D 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, Sauvage C 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, Ruggeri L 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, Velardi 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, Felicini R 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, Dominiotto A 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
48. Bacigalupo A, Lamparelli T, Gualandi F, Bregante S, Raiola AM, di Grazia C., Dominiotto A 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, Storb R 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, Falkenburg JHF 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, Herens C 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, DePriek B 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, Cottler-Fox M 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, Barbui T. 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, Oriani A 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, Lambertenghi-Delilieri G 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, Lambertenghi DG 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
63. Batlle M, Oriol A, Ribera J-M, Lozano M, Ferra C, Sancho JM, Xicoy B 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, Devins GM. 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, Lubbert M. 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 Prüfindervention 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, Kolb H. 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, Ozcan 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
71. Belkacemi Y, Pene F, Touboul E, Rio B, Leblond V, Gorin NC, Laugier A 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, Wiernik PH 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, Finke J. 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, Alessandrino EP 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, Baker KS 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, Tubiana N 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, Molina L 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, Stoppa AM 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, Jouet JP 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, Perreau V 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, Schmetzer B 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, Bostrom B 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, Cony-Makhoul 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
96. Bortin MM, Horowitz MM, Gale RP, Barrett AJ, Champlin RE, Dicke KA, Gluckman E 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, Gale RP. 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, Busca A 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, Maraninchi 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, Gluckman E 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, Chakraverty RK 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, Van der LJ 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, Stevens D 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, Bargay J 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, Sullivan KM 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-Besisk S, Ratip S, Akan H, Baslar Z, Soysal T 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, Kern W 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, Mousset 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, Monos D. 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, Dohr D 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, Finn RD et al. Cytoreduction with iodine-131-anti-CD33 antibodies before bone marrow transplantation for advanced myeloid leukemias. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(6): 549-556.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention 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-S58  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
126. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JH, Harrison G 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
127. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Gibson B, Webb D, Prentice AG, Milligan DW. 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 Prüfindervention 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, Martin PJ 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, Pettenati MJ 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, Benz-Lemoine E 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, Bacigalupo A 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, Bergmann L 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, Marmont 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, Pollicardo N 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, Vitale V. 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, D'Arena G 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, Mazza JJ 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
145. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, Willman C 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
146. Cassileth PA, Lee SJ, Litzow MR, Miller KB, Stadtmauer EA, Tallman MS, Lazarus HM 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 Prüfintervention 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, Thompson J 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 Prüfintervention 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, Verfueth S, Geary J 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
155. Champlin RE, Ho WG, Mitsuyasu R, Burnison M, Greenberg P, Holly G, Winston DW 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, Xue M 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, Henslee-Downey PJ. 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, Lee JS 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, Balleari E 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, Pearce RM 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, Koc ON 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, Wright C 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, Fenaux P 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., Stass S. 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, Tombes MB 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, Sturgeon JFG 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, Verfueth S, Vyas P, Langabeer S, Perry A, Peniket A, Mackinnon S. 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, Lu JZ 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, Van Marwijk KR 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, Waschke O 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, Arranz R 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, Moscardo F 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, az-Mediavilla J. 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
180. de Labarthe A, Pautas C, Thomas X, de Botton S., Bordessoule D, Tilly H, de RT 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, Champlin R 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, Lonnqvist B 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 Prüfmessung wie im Berichtsplan definiert

183. de Witte T, Zwaan F, Hermans J, Vernant J, Kolb H, Vossen J, Lonnqvist B 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 Prüfmessung wie im Berichtsplan definiert
184. de Witte T, Suci S, Selleslag D, Labar B, Roozendaal K, Zittoun R, Ribeiro M 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 Prüfmessung wie im Berichtsplan definiert
185. de Witte T, Hermans J, Vossen J, Bacigalupo A, Meloni G, Jacobsen N, Ruutu T 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 Vergleichsmessung 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 Prüfmessung 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 Prüfmessung wie im Berichtsplan definiert
188. Deane M, Koh M, Foroni L, Galactowicz G, Hoffbrand AV, Lawler M, Secker-Walker L 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, Lioure B 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 Prüfmessung wie im Berichtsplan definiert
190. Deconinck E, Hunault M, Milpied N, Bernard M, Renaud M, Desablens B, Delain M 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 Prüfmessung wie im Berichtsplan definiert
191. Denning DW, Marinus A, Cohen J, Spence D, Herbrecht R, Pagano L, Kibbler C 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, Wickrema A 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, Vey N 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, Rodeghiero F 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, McCredie KB 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, Izo MC 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, Porta F 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, Porta F 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

202. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, Rigal-Huguet F, Blaise D, Thomas X, Delannoy A 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 Prüfintervention 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, Weiss M 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, Pinkerton CR 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 JJ, 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, Wiernik PH. A phase II study of menogaril (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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
210. Duzkale H, Pagliaro LC, Rosenblum MG, Varan A, Liu B, Reuben J, Wierda WG 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 Prüfintervention 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, Milpied N 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, Pierce SA 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, Morgenstern GR 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, Greil J 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, Klamova H 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, Lin T 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
225. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, Mayer RJ, Stone RM, Carroll AJ, Powell BL 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 Prüfindervention 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, Hoelzer D. 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
228. Feinstein LC, Sandmaier BM, Hegenbart U, McSweeney PA, Maloney DG, Gooley TA, Maris MB 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, Peris J 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
230. Ferrara F, D'Arco AM, De Simone M., Mele G, Califano C, Pocali B, Danise P et al. Fludarabine and cytarabine as continuous sequential infusion for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; 90(6): 776-784.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention 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, Sotto JJ 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
233. Fièrè D, Sebban C, Vernant JP, Witz F, Rigal HF, Boucheix C, et a. 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, Sebban C et al. Allogenic, 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, Neville DM, Jr. 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, Kunzmann 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, Messino MJ 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, Appelbaum F 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, Konrad PN 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 Prüfindervention 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
242. Forrest DL, Nevill TJ, Naiman SC, Le A, Brockington DA, Barnett MJ, Lavoie JC 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, Chesnel V 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, Carella M 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, Bunjes D 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, Maloney DG 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, Tanosaki R 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, Sahebi F 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, Smith D 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, Tisljar K 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, Opelz G 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, Kim KM 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, Keating A 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, Keating A 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, Manenti F 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, Karianakis G 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, Ayats R 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, Ringden O 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, Dickmeiss E 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, O'Toole K 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, Shizuru JA 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, Thomas DA 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, Gandhi L 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, Colella R 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, Moleti ML 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, Moleti ML 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, Moleti ML 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, Claxton D 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, Goodnough LT 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, Mehta J. 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, Higgins-Smith K 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 Prüfindervention 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, Burnett A 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, Fouillard L 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, Blaise D 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, Ganser A 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, Daeschner CW 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, Punti C 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, Granena A et al. Allogeneic bone marrow transplantation for leukaemia in Europe. *Lancet* 1988; 1(8599): 1379-1382.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
300. Gratwohl A, Ljungman P, de Witte T., Verdonck L, Freycon F, Gravett P, McCann S 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 Prüfintervention 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, Urbano-Ispizua A. 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, Einsele H 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert; keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
307. Graus F, Saiz A, Sierra J, Arbaiza D, Rovira M, Carreras E, Tolosa 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, Karanes C 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, Schneider B 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
310. Greinix HT, Reiter E, Schulenburg A, Keil F, Lechner K, Fischer G, Rosenmayr A 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, Laczika K 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, Lutz D 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, Rees J 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
314. Grosskreutz C, Ross V, Scigliano E, Fruchtmann 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, Buzyn A 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 Prüfindervention 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, Chun K 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
318. Gupta V, Daly A, Lipton JH, Hasegawa W, Chun K, Kamel-Reid S, Tsang R 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 Prüfindervention 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, Linderholm 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, Hori A 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, Cahn JY 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
325. Harousseau JL, Pignon B, Witz F, Lanassier P, Lioure B, Le-Prise PY, Cahn JY 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
326. Harousseau JL, Pignon B, Witz F, Polin V, Tellier Z, Hurteloup P, Cahn JY. Treatment of acute myeloblastic leukemia in adults. The GOELAM experience. *Hematol Cell Ther* 1996; 38(5): 381-391.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
327. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, Witz F, Milpied N, Delain M, Lioure B 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 Prüfindervention 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
329. Hasegawa W, Pond GR, Rifkind JT, Messner HA, Lau A, Daly AS, Kiss TL 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, Iqbal H 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, Kumlien G. 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, Nicklisch M 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, Kalaycio M. 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, Greinix H 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, Lubbert M 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, Goon-Johnson KS 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, Hayat M 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, Falcon M 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, Balcerzak SP 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, Lengfelder E 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, Ho AD 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, Kaasa S. 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, Hunstein W. 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, Fisher DC 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, Heil G 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, van Dongen JJ 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, Hoeffken K 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, Barrett AJ 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 Prüfindervention 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, Andersson B 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, Gordon-Smith EC 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, Chen YC 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, Chen H 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, Lamy T 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, Fackler S, I 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, Pignon B 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, Wakita A 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, Oka Y 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, Zhu L 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, Boesen AM 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. Johny A, Song KW, Nantel SH, Lavoie JC, Toze CL, Hogge DE, Forrest DL 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, Soderkvist P. 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, Andresen S 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, Takaue Y 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, Karasuno T 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, Bueso-Ramos CE 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, Huh YO 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, Qian D 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 Prüfindervention 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 allogenicznym przeszczepieniu 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, Resegotti L 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
388. Keating S, de Witte T., Suci S, Mandelli F, Damasio E, Willemze R, Morra E 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, Timonen 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, Berdel W 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, Kim T 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, Kim T 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, Stelljes M 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, Schoch C 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, Atra A 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, Kim DW 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, Hirabayashi N 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 Prüfintervention 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, Neumann F 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, Guenther W 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, Nekolla E 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, Keating 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, Geissler K 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, Peggs K 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, Adams O 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, Eberhardt K. 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, Andersson B 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, Russmann B 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, Durken 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, Finkenstein F 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, von Finkenstein FG 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, Wandt H 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, Batinic D et al. Allogeneic 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, Kalenic S 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, Rabitsch W 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, Pozzoli E 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, Medugno D 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, Gorin NC. 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, Sebban C 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, Wen BC 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, Lee J-S. 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, Lee YS 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, Soiffer RJ. 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, Head DR 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, Curti A 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, Habermann TM 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, Lazarus HM 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, Jacobs R 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 Prüfindervention 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, Falda 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
438. Liu QF, Sun J, Xu D, Zhang Y, Fan ZP, Wei YQ, Meng FY 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, Lin SF. 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
440. Ljungman P, de Witte T., Verdonck L, Gahrton G, Freycon F, Gravett P, McCann S 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
441. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A 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, Fernandez C 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, Atkins H 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, Soucek J 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, Sanders JE 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
450. Maldonado MS, az-Heredia C, Badell I, Munoz A, Ortega JJ, Cubells J, Otheo E 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, Sierra J 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, Resegotti L 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, Baume D 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, Kashyap A 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, Petersdorf E 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, Kruzel T. 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, Goulden N 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, Appelbaum FR 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, Vela D et al. Segundo trasplante alogeno de progenitores hematopoyeticos como tratamiento de la recaida 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, Ayats R 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, Aventin A 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, Bargay J 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, Dorken B 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, Rosen O 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, Asakura S et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of refractory follicular lymphoma. *Intern Med* 2008; 37(12): 1050-1054.  
Ausschlussgrund: keine ALL- bzw. AML-Patienten eingeschlossen
471. Matthews JP, Bishop JF, Young GA, Juneja SK, Lowenthal RM, Garson OM, Cobcroft RG 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, Phang S 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, Casulli F 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 Prüfintervention 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 Prüfintervention 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, Catovsky D. Bone marrow transplantation for primary refractory acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(3): 415-418.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention 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 Prüfintervention 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, Singhal S. 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, Waldmann H 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, Mandelli F. 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, Sica 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, Micozzi A 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, Lister TA. 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, Milpied N 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, Armitage JO 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, Colombat P 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, Juni M et al. Ocho años de experiencia en una sola institución en trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en enfermedades hematológicas malignas y en tumores sólidos. [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, Martin P-Y 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, Schenk DP, Ryan HF, Parsons SK, Wheeler C, Antin JH. 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, Jouet J-P 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, Crump M 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, Comoli P 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, Zagonel V 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 Prüfintervention 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
505. Morishima Y, Sao H, Ueda R, Morishita Y, Murase T, Kodera Y, Ohno R 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. Mrsic M, Nemet D, Labar B, Bogdanic V, Radman I, Zupancic-Salek S, Kovacevic-Metelko J 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 Prüfintervention 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, Otsuki T 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, Fischer G 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, O'Donnell M 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, Zheng Y 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, Slavin S. 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, Dunbar CE et al. Transplant dose of CD34<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup> 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, Morii K 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, Gimón Z 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, Petrovecki M, Mrcic M, Maravic N 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, Thomas X 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, Maloney DG 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, Bartsch K 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, Bartsch K 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, Takanashi M 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, Duedari N 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, Ito 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, Craddock C 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, Tojo A 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, Ito 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, Wijermans P 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, Selleslag D 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 Prüfintervention 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
539. Ottinger HD, Müller CR, Goldmann SF, Albert E, Arnold R, Beelen DW, Blasczyk R 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, Mirto S et al. Acute megakaryoblastic leukemia: experience of GIMEMA trials. *Leukemia* 2002; 16(9): 1622-1626.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
541. Panse JP, Heimfeld S, Guthrie KA, Maris MB, Maloney DG, Baril BB, Little M-T 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, Gillio AP 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, Favre G 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, Greco G 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, Zaja F 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, Dengra C 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, Rezvani K 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, Lazarus HM 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, Visani 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, Hanel M 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, Carrum G. 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, Perez D. 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, Pollard C 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, Haanen C. 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, Hoffbrand AV. 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, Trejdosiewicz LK 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, Gasto C. 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, Saunders P 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, Summerfield G 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, Reid MM. 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert

565. Przepiorka D, Ippoliti C, Khouri I, Woo M, Mehra R, Le BD, Giralt S 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, De PL et al. Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004; 89(3): 296-302.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
567. Quinones RR, Gutierrez RH, Dinndorf PA, Gress RE, Ney AB, Taylor B, Karandish S 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, Gisselbrecht C 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, Spinelli O 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
570. Ratanatharathorn V, Karanes C, Lum LG, Uberti J, Dan ME, de Planque MM, Schultz KR 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
571. Ratip S, Eryüksel E, Odabasi Z, Cetiner M, Özen Y, Ovali E, Karti S et al. Effectiveness of FLAG chemotherapy in refractory or relapsed acute myeloid leukaemia. *Turk J Haematol* 2001; 18(1): 53-58.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention 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 Prüfindervention 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 Prüfindervention 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
575. Reiffers J, Maraninchi D, Rigal HF, Michallet M, Montastruc M, Stoppa AM, Attal M 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert

576. Reiffers J, Stoppa AM, Rigal HF, Michallet M, Marit G, Gastaut JA, Attal M 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 Prüfindervention 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., Gorin NC. 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 Prüfindervention 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, Delannoy 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 Prüfindervention 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, Aschan J 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
586. Ribera JM, Granena A, Rozman C, Urbano-Ispizua A, Blade J, Carreras E, Cervantes F 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, del PE 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, Baute J 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, Lonnqvist B. 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, Lönnqvist B 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, Shanwell A 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, Fouillard L 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, Harousseau JL 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 Prüfindervention 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, Lonnqvist B 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, Potter MN. 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, Cahn JY 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, Reiffers J 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
601. Ringhoffer M, Blumstein N, Neumaier B, Glatting G, von HS, Buchmann I, Wiesneth M 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, Colvin MO 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 Prüfindervention 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
604. Rodriguez R, Parker P, Nademane A, Smith D, O'Donnell MR, Stein A, Snyder DS 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, Pugh RP 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, Lazarus HM 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, Berkowitz RL 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, Orfao 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, Gonzalez-Llano O 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, Damiani D 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, Territo M 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, Ohnishi T 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, Yeager AM 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, Yano T 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, Schwerdtfeger R 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, Pennings A 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, Dubiel M 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, Hunt L 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, Fischer JT 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, Clement JH 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, Sayer HG. 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, Lucas KS 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, Leitner G. 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, Henze G 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, Appelbaum F. 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, Sutton L 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
638. Seller 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, Miron 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, Prentice HG 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, Capel E 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, Bielewicz B, Toren A, Hardan I, Avigdor A, Yeshurun M, Ben-Bassat I 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, Ben-Bassat I 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, Carter 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, Canals C 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, Petit J 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, Bryant E 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, Matthews D 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, Vickars LM 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 Prüfintervention 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, Kulkarni S 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
655. Singhal S, Henslee-Downey PJ, Powles R, Chiang KY, Godder K, Treleaven J, Kulkarni S 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
656. Skodlar T, Petroveckí M, Sucić M, Batinić D, Marusić M, Nemet D, Labar B. 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, Varadi 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, Armitage JO 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. Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, Cahn JY 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, Devergie A 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, Remberger M 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, Freedman A 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, Bartlett-Pandite L 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, Stone RM 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, Lioure B 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, Dunbar CE 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, Kaufmann SH 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, Signer E 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, Berning B 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, Sherrard DJ. 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, Klassen J 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. Stockschräder M, Hassan HT, Zeller W, Krüger W, Clausen J, Löliger C, Dieck AT 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, Martin P 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. Suciu S, Solbu G, Zittoun R, Hayat M, Willemze R, de Witte T., Mandelli F. 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. Suciu S, Mandelli F, de Witte T., Zittoun R, Gallo E, Labar B, De RG 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, Emerson V 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
686. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH, Bradley BA 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, Matsudaira T 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

688. Takahashi S, Oshima Y, Okamoto S-I, Nishiwaki K, Nagayama H, Inoue T, Tojo A 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, Yamada T 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, Kuriyama K 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, Inoue N 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., Lombardi 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, Marcus RE 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, Todisco E 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, Giles FJ 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, Garcia-Manero G et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103(12): 4396-4407.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention 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, Lisbona A et al. Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(1): 125-131.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
701. Thomas X, Dombret H, Cordonnier C, Pigneux A, Gardin C, Guerci A, Vekhoff 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
702. Thomas X, Cambier N, Taksin AL, Reman O, Vekhoff A, Pautas C, Leblond V 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
703. Thomas X, Le QH, Belhabri A, Chelghoum Y, Charrin C, Fiere D, Michallet M. 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
704. Thomas X, Le QH. Traitement des leucemies aigues myeloides 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. Leucemie aigue lymphoblastique du sujet age: 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, Freyfus F 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, Le Q-H 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 Prüfindervention 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, Alegre A 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, Camara 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, Miura Y 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, Skandali A 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, Hurvitz C 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, Minami S 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, Herold M 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, Feliz P 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, Gluckman E 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, Jones D 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, Boucher CA 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, Champlin RE 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, Jonkhoff AR 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, Cowen 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, Bouabdallah R 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, Stoppa AM 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, Sainty D 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, Amadori S 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 Prüfintervention 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
731. Visani G, Lemoli RM, Isidori A, Piccaluga PP, Martinelli G, Malagola M, Gugliotta L 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 Prüfintervention 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, Miller KB 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
735. Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, Shu XO, Davies SM, Ramsay NK, McClave PB 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, Hedenus M. 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 Prüfintervention 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 Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
738. Walker I, Shehata N, Cantin G, Couture F, Dhedin N, Barty R, Foley 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, Martin H 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, Burnett AK. 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
742. Watson M, Buck G, Wheatley K, Homewood JR, Goldstone AH, Rees JK, Burnett AK 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 Prüfindervention 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, Vallera D et al. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Haematol Blood Transfus* 1990; 33: 679-683.  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
745. Weisdorf D, Bishop M, Dharan B, Bolwell B, Cahn JY, Cairo M, Giralt S 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, Goldman AI 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
747. Weisdorf DJ, Billett AL, Hannan P, Ritz J, Sallan SE, Steinbuch M, Ramsay NK. 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
750. Weiss MA, Aliff TB, Tallman MS, Frankel SR, Kalaycio ME, Maslak PG, Jurcic JG 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 Prüfindervention 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
752. Wernstedt P, Brune M, Andersson 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, Fay J 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, Suci S, Solbu G 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, den Ottolander GJ 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, Suci S, Mandelli F, de Witte T., Cadiou M, Castoldi GL, Liso V 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, van der Burgh JF 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, Suci 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, Kiehl MG. 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, Von BA et al. Le traitement des leucémies aigues myéloblastiques de l'adulte. Resultats chez 64 patients traités selon le protocole GOELAM 1. *Hematol Cancerol* 1995; 34: 157-159.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
765. Wojnar J, Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Wojciechowska M, Kyrz-Krzemien S, Kopera M 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, Lasky L 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, Jouet JP 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, Sakamoto C 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, Ohtake S 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, Gulati SC 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, Durken M 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, Han XP 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, Mordini N 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
779. Zittoun R, Jehn U, Fièrè D, Haanen C, Löwenberg B, Willemze R, Abels J 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 Prüfindervention 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
781. Zittoun R, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Tura S, Ferrini PR, Stryckmans P 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert

782. Zittoun R, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti R, Rossi FP 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 EORTC-GIMEMA AML 8A trial. *Blood* 1993; 82: 85a  
Ausschlussgrund: keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
783. Zittoun R, Rio B, Delmer A, Vekhof A, Mandelli F, Willemze R, de WT 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 Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert
784. Zittoun R, Suci S, Solbu G, Watson M, Muus P, Mandelli F, Stryckmans P 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 Prüfindervention 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 Prüfindervention 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, Stryckmans P 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, Leoni F 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

### 3. Nachrecherche

1. Alyea EP, Kim HT, Ho V, Cutler C, DeAngelo DJ, Stone R, Ritz J et al. Impact of conditioning regimen intensity on outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(10): 1047-1055.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
2. Barge RMY, Starrenburg CWJ, Falkenburg JHF, Fibbe WE, Marijt EW, Willemze R. Long-term follow-up of myeloablative allogeneic stem cell transplantation using Campath 'in the bag' as T-cell depletion: The Leiden experience. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(12): 1129-1134.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
3. Bethge WA, Haegele M, Faul C, Lang P, Schumm M, Bornhäuser M, Handgretinger R et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with reduced-intensity conditioning and CD3/CD19 depletion: Fast engraftment and low toxicity. *Exp Hematol* 2006; 34(12): 1746-1752.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert; keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL- oder AML-Patienten
4. Blaise D, Mohty M, Faucher C, Furst S, Chabannon C, Vey N. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning for patients with acute myeloblastic leukemia. *Oncologie Paris* 2006; 8(4): 344-349.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
5. 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. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(3): 366-367.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
6. Bradstock K. Chemotherapy for patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Curr Hematol Malig Rep* 2006; 1(2): 108-113.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
7. Breems DA, Lowenberg B. Autologous stem cell transplantation in the treatment of adults with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2005; 130(6): 825-833.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
8. Caliskan Y, Besisik SK, Sargin D, Eceder T. Early renal injury after myeloablative allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(2): 141-147.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
9. Chantry AD, Snowden JA, Craddock C, Peggs K, Roddie C, Craig JI, Orchard K et al. Long-term outcomes of myeloablation and autologous transplantation of relapsed acute myeloid leukemia in second remission: a british society of blood and marrow transplantation registry study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(12): 1310-1317.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
10. Cimino G, Pane F, Elia L, Finolezzi E, Fazi P, Annino L, Meloni G et al. The role of BCR/ABL isoforms in the presentation and outcome of patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: a seven-year update of the GIMEMA 0496 trial. *Haematologica* 2006; 91(3): 377-380.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert

11. Cunningham I. Extramedullary sites of leukemia relapse after transplant. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(9): 1754-1767.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
12. Daenen S, van der HB, Verhoef GE, Lowenberg B, Wijermans PW, Huijgens PC, van Marwijk KR 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
13. Dahlke J, Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Fehse N, Wolschke C, Waschke et al. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(2): 155-163.  
Ausschlussgrund: bereits in der Literaturrecherche zum Vorbericht erfasst
14. Deschler B, de Witte T, Mertelsmann R, Lubbert M. Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches. *Haematologica* 2006; 91(11): 1513-1522.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
15. Dignan F, Alvares C, Riley U, Ethell M, Cunningham D, Treleaven J, Ashley S et al. Parainfluenza type 3 infection post stem cell transplant: high prevalence but low mortality. *J Hosp Infect* 2006; 63(4): 452-458.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
16. Ferrara F, Palmieri S, Celentano M, De Simone M, Pollio F, D'Amico MR, Copia C et al. Feasibility of autologous peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(8): 1593-1598.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
17. Gallardo D, Perez-Garcia A, de la Camara R, Iriando A, Jimenez V, A, Torres A et al. Clinical outcome after sex-mismatched allogeneic stem cell transplantation from human lymphocyte antigen-identical sibling donors: Influence of stem cell source. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2006; 20(8): 1461-1464.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
18. Giebel S, Locatelli F, Wojnar J, Velardi A, Mina T, Giorgiani G, Krawczyk-Kulis M et al. Homozygosity for human leucocyte antigen-C ligands of KIR2DL1 is associated with increased risk of relapse after human leucocyte antigen-C-matched unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 131(4): 483-486.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
19. Giebel S, Krawczyk-Kulis M, mezyk-Cioch MM, Jakubas BB, Palyniezko GG, Lewandowski K, Dmoszynska A et al. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase II study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Ann Hematol* 2006; 85(10): 717-722.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
20. Hallemeier CL, Girgis MD, Blum WG, Brown RA, Khoury HJ, Devine SM, Vij R et al. Long-term remissions in patients with myelodysplastic syndrome and secondary acute myelogenous leukemia undergoing allogeneic transplantation following a reduced intensity conditioning regimen of 550 cGy total body irradiation and cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(7): 749-757.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert

21. Inamoto Y, Oba T, Miyamura K, Terakura S, Tsujimura A, Kuwatsuka Y, Tokunaga M et al. Stable engraftment after a conditioning regimen with fludarabine and melphalan for bone marrow transplantation from an unrelated donor. *Int J Hematol* 2006; 83: 356-362.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
22. Kolitz JE. Current therapeutic strategies for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2006; 134(6): 555-572.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
23. Kröger N, Shimoni A, Zabelina T, Schieder H, Panse J, Ayuk F, Wolschke C et al. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan, fludarabine and ATG as preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) in elderly patients with secondary acute myeloid leukemia (sAML) or myelodysplastic syndrome (MDS). *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(4): 339-344.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
24. Labar B, Suci S, Zittoun R, Muus P, Marie JP, Fillet G, Peetermans 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.  
Ausschlussgrund: bereits in der Literaturrecherche zum Vorbericht erfasst
25. Landau H, Lamanna N. Clinical manifestations and treatment of newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Hematol Malig Rep* 2006; 1(3): 171-179.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
26. Lazarus HM, Perez WS, Klein JP, Kollman C, Bate-Boyle B, Bredeson CN, Gale RP et al. Autotransplantation versus HLA-matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Br J Haematol* 2006; 132(6): 755-769.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
27. Le Q-H, Thomas X, Ecochard R, Iwaz J, Lheritier V, Michallet M, Fiere D. Initial and late prognostic factors to predict survival in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Haematol* 2006; 77(6): 471-479.  
Ausschlussgrund: keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert
28. Leite SC, de Castro RS, Alves M, Cunha DA, Correa ME, da Silveira LA, Vigorito AC et al. Risk factors and characteristics of ocular complications, and efficacy of autologous serum tears after haematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(3): 223-227.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
29. Lopez-Jimenez J, Martin-Ballesteros E, Sureda A, Uralburu C, Lorenzo I, del Campo R, Fernandez, C 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
30. Platzbecker U, Thiede C, Fussel M, Geissler G, Illmer T, Mohr B, Hanel M 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. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2006; 20(4): 707-714.  
Ausschlussgrund: bereits in der Literaturrecherche zum Vorbericht erfasst
31. Popat U, Heslop HE, Durett A, May R, Krance RA, Brenner MK, Carrum 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: bereits in der Literaturrecherche zum Vorbericht erfasst
32. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernandez-Rivas JM, Moreno MJ, del PE 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.  
Ausschlussgrund: bereits in der Literaturrecherche zum Vorbericht erfasst
33. Schlenk RF, Frohling S, Hartmann F, Fischer JT, Glasmacher A, del Valle F, Gotze K et al. Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: Results of second randomization of the AML HD98-B treatment trial. *Leukemia* 2006; 20(4): 748-750.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
34. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Buchner T, Hiddemann W, Haferlach T. The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups. *Haematologica* 2004; 89(9): 1082-1090.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
35. Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, Maris MB, Sorrow ML, Maloney DG, Chauncey TR et al. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2006; 20(1): 128-135.  
Ausschlussgrund: bereits in der Literaturrecherche zum Vorbericht erfasst
36. Slovak ML, Gundacker H, Bloomfield CD, Dewald G, Appelbaum FR, Larson, RA, Tallman, MS et al. A retrospective study of 69 patients with t(6;9)(p23;q34) AML emphasizes the need for a prospective, multicenter initiative for rare 'poor prognosis' myeloid malignancies. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2006; 20(7): 1295-1297.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
37. Tholouli E, Liu Yin JA. Successful treatment of HTLV-1-associated acute adult T-cell leukemia lymphoma by allogeneic bone marrow transplantation: A 12 year follow-up. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(8): 1691-1692.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
38. Thomas X, Elhamri M, Chelghoum Y, Reman O, Arnaud P, Raffoux E, Le 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
39. Tomonari A, Takahashi S, Ooi J, Nakaoka T, Takasugi K, Uchiyama M, Tsukada N et al. Cord blood transplantation for acute myelogenous leukemia using a conditioning regimen consisting of granulocyte colony-stimulating factor-combined high-dose cytarabine, fludarabine, and total body irradiation. *Eur J Haematol* 2006; 77(1): 46-50.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
40. Van der Straaten HM, van Biezen A, Brand R, Schattenberg AV, Egeler RM, Barge RM, Cornelissen JJ et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome who have chromosome 5 and/or 7 abnormalities. *Haematologica* 2005; 90(10): 1339-1345.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde

41. Wang G-R, Xu Y, Zou D-H, Zhao Y-Z, Wang M, Han M-Z, Feng S-Z et al. [Autologous versus allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2006; 28(4): 544-548.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
42. Wedding U, Rohrig B, Klippstein A, Fricke H-J, Sayer HG, Hoffken K. Impairment in functional status and survival in patients with acute myeloid leukaemia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132(10): 665-671.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
43. Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. *Am J Ther* 2006; 13(5): 389-393.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

### **Recherche zur Zusatzfragestellung „Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“**

1. Ball ED, Mills L, Hurd D, McMillan R, Gingrich R. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia using monoclonal antibody-purged bone marrow. *Prog Clin Biol Res* 1992; 377: 97-110.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
2. Ball ED, Mills L, Hurd D, McMillan R, Gingrich R. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia using monoclonal antibody-purged bone marrow. *Eksp Onkologija* 1992; 14(3): 59-64.  
Ausschlussgrund: Doppelpublikation ohne relevante Zusatzinformation
3. Ball ED, Phelps V, Ball S, Scheirer-Fochler S, Pople M. Effect of monoclonal antibody purging on harvest and transplantation of bone marrow CD34+ cells in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Res Therapy & Control* 1998; 5(4): 261-267.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
4. Ball ED, Wilson J, Phelps V, Neudorf S. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in remission or first relapse using monoclonal antibody-purged marrow: results of phase II studies with long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(8): 823-829.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
5. Benyunes MC, Massumoto C, York A, Higuchi CM, Buckner CD, Thompson JA, Petersen FB et al. Interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells as consolidative immunotherapy after autologous bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12(2): 159-163.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
6. Bishop MR, Warkentin PI, Jackson JD, Bayever E, Iversen PL, Whalen VI, Lastovica J et al. Antisense oligonucleotide OL (1) p53 for in vitro purging of autologous bone marrow in acute myelogenous leukemia. *Prog Clin Biol Res* 1994; 389: 183-187.  
Ausschlussgrund: tierexperimentelle Studien/Grundlagenforschung
7. Blume KG. Improve the outcome of autologous hematopoietic cell transplantation! *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7(10): 527-531.  
Ausschlussgrund: keine Patienten mit akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie eingeschlossen
8. Cahn JY, Labopin M, Mandelli F, Goldstone AH, Eberhardt K, Reiffers J, Ferrant A et al. Autologous bone marrow transplantation for first remission acute myeloblastic leukemia in patients older than 50

- years: a retrospective analysis of the European Bone Marrow Transplant Group. *Blood* 1995; 85(2): 575-579.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
9. Canals C, Marti JM, Martinez E, Sierra J, Punti C, Granena A, Domingo A et al. Hematological recovery after autologous bone marrow transplantation in acute leukemia: predictive factors. *J Hematother* 1993; 2(1): 75-85.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
10. 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
11. Carlo-Stella C, Mangoni L, Almici C, Cottafavi L, Meloni G, Mandelli F, Rizzoli V. Use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with lymphoid malignancies transplanted with unpurged or adjusted-dose mafosfamide-purged autologous marrow. *Blood* 1992; 80(9): 2412-2418.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
12. Carlo-Stella C, Mangoni L, Caramatti C, Almici C, Rizzoli V. High-dose therapy in acute leukemia. *Leuk Lymphoma* 1997; 26 (Suppl 1): 61-67.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
13. Cesano A, Pierson G, Santoli D. An effective and safe marrow purging strategy using a lethally irradiated killer T cell clone. *Prog Clin Biol Res* 1994; 389: 165-173.  
Ausschlussgrund: tierexperimentelle Studien/Grundlagenforschung
14. Coppo P, Laporte JP, Aoudjhane M, Lebon P, Isnard F, Lesage S, Gorin NC et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy with peripheral demyelinating neuropathy after autologous bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia (FAB5). *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(4): 401-403.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
15. Coutinho LH, Testa NG, Chang J, Morgenstern G, Harrison C, Dexter TM. The use of cultured bone marrow cells in autologous transplantation. *Prog Clin Biol Res* 1990; 333: 415-432.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
16. De la Rubia J, Sanz MA. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute leukaemias. *Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12(1-2): 139-150.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
17. De la Rubia J, Martin G, Martinez J, Lorenzo I, Sanz G, Jarque I, Moscardo F 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: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
18. De Rosa L, Montuoro A, Pandolfi A, Paladini U, Lanti T, Morara R, De Laurenzi A. Progenitor cells purging: negative selection. *Int J Artif Organs* 1993; 16 (Suppl 5): 102-107.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde

19. 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
20. Dicke KA, Spinolo JA. High dose therapy and autologous bone marrow transplant (ABMT) in acute leukemia: is purging necessary? *Bone Marrow Transplant* 1989; 4 (Suppl 1): 184-186.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
21. Domenech J, Linassier C, Gihana E, Dayan A, Truglio D, Bout M, Petitdidier C et al. Prolonged impairment of hematopoiesis after high-dose therapy followed by autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1995; 85(11): 3320-3327.  
Ausschlussgrund: keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert
22. Douay L, Da WM, Barbu V, Fabrega S, Ozsahin H, Allieri A, Deloux J et al. Liquid marrow serum-free culture in patients acute lymphoblastic leukemia a potential application to purge marrow for autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7 (Suppl 2): 141.  
Ausschlussgrund: tierexperimentelle Studien/Grundlagenforschung
23. Douay L, Ozsahin H, Barbu V, Fabrega S, Giarratana MC, Da WM, Allieri A et al. Purging of acute lymphoblastic leukemia by long-term marrow culture. *Prog Clin Biol Res* 1992; 377: 205-213.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
24. Dusenbery KE, Steinbuch M, McGlave PB, Ramsay NK, Blazar BR, Neglia JP, Litz C et al. Autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia: the University of Minnesota experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(2): 335-343.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
25. Favrot M, Philip I, Combaret V, Pavone E, Bouffet E, Biron P, Philip T. Monoclonal antibodies and complement purged autograft in Burkitt lymphoma and lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4 (Suppl 1): 202-204.  
Ausschlussgrund: keine Patienten mit akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie eingeschlossen
26. Feller N, Schuurhuis GJ, van der Pol MA, Westra G, Weijers GW, van SA, Huijgens PC et al. High percentage of CD34-positive cells in autologous AML peripheral blood stem cell products reflects inadequate in vivo purging and low chemotherapeutic toxicity in a subgroup of patients with poor clinical outcome. *Leukemia* 2003; 17(1): 68-75.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
27. Feller N, van der Pol MA, Waaijman T, Weijers GW, Westra G, Ossenkoppele GJ, Schuurhuis GJ. Immunologic purging of autologous peripheral blood stem cell products based on CD34 and CD133 expression can be effectively and safely applied in half of the acute myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11(13): 4793-4801.  
Ausschlussgrund: keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert
28. Finiewicz KJ, Larson RA. Dose-intensive therapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol* 1999; 26(1): 6-20.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
29. Geller RB. Role of autologous bone marrow transplantation for patients with acute and chronic leukemias. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7(3): 547-575.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

30. Gorin NC, Hervé P, Aegerter P, Goldstone A, Linch D, Maraninchi D, Burnett A et al. Autologous bone marrow transplantation for acute leukaemia in remission. *Br J Haematol* 1986; 64(2): 385-395.  
Ausschlussgrund: Registerauswertung; zugunsten neuerer Auswertung ausgeschlossen
31. Gorin NC, Aegerter P, Auvert B for the EBMTG. Autologous bone marrow transplantation (ABMT) for acute leukaemia in remission: fifth European survey. Evidence in favour of marrow purging. Influence of pretransplant intervals. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3 (Suppl 1): 39-41.  
Ausschlussgrund: Registerauswertung; zugunsten neuerer Auswertung ausgeschlossen
32. Gorin NC, Aegerter P, Auvert B, Meloni G, Goldstone AH, Burnett A, Carella A et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: a European survey of the role of marrow purging. *Blood* 1990; 75(8): 1606-1614.  
Ausschlussgrund: Registerauswertung; zugunsten neuerer Auswertung ausgeschlossen
33. Gorin NC. Autologous bone marrow transplantation in hematological malignancies. *Am J Clin Oncol* 1991; 14 (Suppl 1): S5-S14.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
34. Gorin NC, Labopin M, Meloni G, Korbling M, Carella A, Herve P, Burnett A et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia in Europe: further evidence of the role of marrow purging by mafosfamide. *Leukemia* 1991; 5(10): 896-904.  
Ausschlussgrund: Registerauswertung; zugunsten neuerer Auswertung ausgeschlossen
35. Gorin NC. Marrow purging: present status and future perspectives--efficacy in AML. *Prog Clin Biol Res* 1992; 377: 251-262.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
36. Gorin NC. Marrow purging for autologous bone marrow transplantation and its role in acute myelocytic leukemia. *Leukemia* 1992; 6 (Suppl 2): 96-101.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
37. Gorin NC. The potential role of amifostine (Ethyol) in haematological malignancies. *Eur J Cancer* 1996; 32A (Suppl 4): S31-S39.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
38. Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in acute myelocytic leukemia. *Blood* 1998; 92(4): 1073-1090.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
39. Gorin NC, Labopin M, Laporte J-P, Douay L, Lopez M, Lesage S, Fouillard L 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
40. Hammert LC, Ball ED. Purging autologous bone marrow with monoclonal antibodies for transplantation in acute myelogenous leukemia. *Blood Rev* 1997; 11(2): 80-90.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
41. Hashino S, Imamura M, Kasai M, Higa T, Naohara T, Sakamaki S, Matsunaga T et al. Bone marrow transplantation for hematological diseases in Hokkaido--June 1985 to December 1991. *Jpn J Clin Oncol* 1993; 23(3): 166-172.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde

42. 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
43. Imrie KR, Dube I, Prince HM, Girouard C, Crump M, Keating A. New clonal karyotypic abnormalities acquired following autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia do not appear to confer an adverse prognosis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(4): 395-399.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert, keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert
44. Jackson GH, Taylor PR, Lennard AL, Proctor SJ. Autologous bone marrow transplantation in acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Rev* 1994; 8(3): 161-168.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
45. Jin FY, Zou DH, Wang GR, Xu Y, Feng SZ, Zhao YZ, Han MZ et al. [Comparison of the effectiveness of chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation as postremission treatment for adult acute lymphoblastic leukemia patients]. *Chung-Hua Hsueh Yeh Hsueh Tsa Chih* 2005; 26(11): 645-648.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
46. Jones RJ. Purging with 4-hydroperoxycyclophosphamide. *J Hematother* 1992; 1(4): 343-348.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
47. Kantarjian HM. Adult acute lymphocytic leukemia: critical review of current knowledge. *Am J Med* 1994; 97(2): 176-184.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
48. Körbling M, Knauf W, Funderud S, Kvalheim G, Hunstein W. Autologous transplantation of an immunomagnetic bead purged marrow in patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 1991; 76 (Suppl 1): 29-36.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
49. Kröger N, Zabelina T, Sonnenberg S, Kruger W, Renges H, Stute N, Finkenstein F 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
50. Krüger W, Stockschrader M, Hassan HT, Zander AR. Purging in der Knochenmark- und Stammzelltransplantation. *Laboratoriums Medizin* 1996; 20(4): 210-220.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
51. Laporte JP, Douay L, Lopez M, Labopin M, Jouet JP, Lesage S, Stachowiak J et al. One hundred twenty-five adult patients with primary acute leukemia autografted with marrow purged by mafosfamide: a 10-year single institution experience. *Blood* 1994; 84(11): 3810-3818.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
52. Lazarus HM, Rowe JM, Goldstone AH. Does in vitro bone marrow purging improve the outcome after autologous bone marrow transplantation? *J Hematother* 1993; 2(4): 457-466.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
53. Lemoli RM, Gasparetto C, Scheinberg DA, Moore MA, Clarkson BD, Gulati SC. Autologous bone marrow transplantation in acute myelogenous leukemia: in vitro treatment with myeloid-specific monoclonal antibodies and drugs in combination. *Blood* 1991; 77(8): 1829-1836.  
Ausschlussgrund: tierexperimentelle Studien/Grundlagenforschung

54. Lemoli RM, Visani G, Leopardi G, Motta MR, Rizzi S, Testoni N, Curti A 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: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
55. Linker CA. Treatment of acute leukemia in adults. *Curr Opin Oncol* 1992; 4(1): 53-65.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
56. Liu H, Yao S, Peng J, Lu S, Liu J, Wang L, Liu J et al. [A clinical study of autologous hematopoietic stem cells transplantation in 41 patients with leukemia and other malignant diseases]. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1993; 32(7): 461-463.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
57. Magalahaes-Silverman M, Donnenberg AD, Pincus SM, Ball ED. Bone marrow transplantation: A review. *Cell Transplant* 1993; 2(1): 75-98.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
58. Majdic O, Sugita K, Touw I, Koller U, Stockinger H, Delwel R, Lowenberg B et al. Bone-marrow purging with monoclonal antibodies and human complement in ALL and AML. *Haematol Blood Transfus* 1987; 31: 86-88.  
Ausschlussgrund: tierexperimentelle Studien/Grundlagenforschung
59. Margolis J, Borrello I, Flinn IW. New approaches to treating malignancies with stem cell transplantation. *Semin Oncol* 2000; 27(5): 524-530.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
60. Martin H, Atta J, Zumpe P, Eder M, Elsner S, Rode C, Wassmann B et al. Purging of peripheral blood stem cells yields BCR-ABL-negative autografts in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol* 1995; 23(14): 1612-1618.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
61. 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
62. Masumoto C, Benyunes MC, Sale G, Beauchamp M, York A, Thompson JA, Buckner CD et al. Close simulation of acute graft-versus-host disease by interleukin-2 administered after autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancy. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(3): 351-356.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
63. Meehan KR, Verma UN, Rajogopal C, Cahill R, Frankel S, Mazumder A. Stem cell transplantation with chemoradiotherapy myeloablation and interleukin-2. *J Infus Chemother* 1996; 6(1): 28-32.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
64. 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
65. Mills LE, Cornwell GG 3<sup>rd</sup>, Ball ED. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of acute myeloid leukemia: the Dartmouth experience and a review of literature. *Cancer Invest* 1990; 8(2): 181-190.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

66. Min W, Kim D, Lee J, Park J, Kim C, Kim D. Autologous bone marrow rescue for patients with acute myelogenous leukemia: purging with hyperthermia and ether lipid in vitro. *Prog Clin Biol Res* 1994; 389: 197-203.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
67. Mulrone CM, Gluck S, Ho AD. The use of photodynamic therapy in bone marrow purging. *Semin Oncol* 1994; 21(6 Suppl 15): 24-27.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
68. Parikh PM, Gelfand R, Gulati SC. The role of VP-16 in autologous bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia. *J Assoc Physicians India* 1996; 44(4): 252-254.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
69. Pei X-T, Wu C-T, Lao M-F, Xu L, Yang K, Teng A-P, Zheng T-Q et al. Preliminary application of a low molecular weight tumor suppressor in purged autologous bone marrow transplantation. *Cancer J* 1992; 5(3): 142-145.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
70. Perez-Oteyza J, Larana JG, Brieva J, Roldan E, Odriozola J, Maldonado M, Otheo E et al. Autologous bone marrow transplantation after in vitro purging with monoclonal antibodies and complement in acute lymphoblastic leukemia. *Prog Clin Biol Res* 1992; 377: 163-268.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
71. Poynton CH, Shaw PJ, Barrett AJ. Leukaemic relapse associated with phenotypic change after CAMPATH-1 purged autologous bone marrow transplantation. *Lancet* 1986; 1(8473): 162.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
72. Prentice HG, Macdonald ID, Hamon MD. The role of immunotherapy in bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Prog Clin Biol Res* 1994; 389: 239-243.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
73. Proctor SJ, Hamilton PJ, Taylor P, Carey P, Hargrave S, Evans RG, Summerfield G 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: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
74. Reece DE, Elmongy MB, Barnett MJ, Klingemann HG, Shepherd JD, Phillips GL. Chemotherapy with high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone for poor-prognosis myeloid leukemias. *Cancer Invest* 1993; 11(5): 509-516.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
75. Reichle A, Rothe G, Krause S, Zaiss M, Ullrich H, Schmitz G, Andreesen R. Transplant characteristics: minimal residual disease and impaired megakaryocytic colony growth as sensitive parameters for predicting relapse in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1999; 13(8): 1227-1234.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
76. Reiffers J. Groupe francais d'études sur l'autogreffe de moelle osseuse. Troisième réunion nationale. *Bull Cancer* 1985; 72(4): 363-366.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
77. Reiss U, Bolotin E. New approaches to hematopoietic cell transplantation in oncology. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49(6): 1437-1466.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert

78. Rowe JM. Bone marrow transplantation in first remission. *Leukemia* 1997; 11 (Suppl 4): S12-S14.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
79. Rowley SD, Miller CB, Piantadosi S, Davis JM, Santos GW, Jones RJ. Phase I study of combination drug purging for autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1991; 9(12): 2210-2218.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
80. Rowley SD, Piantadosi S, Marcellus DC, Jones RJ, Davidson NE, Davis JM, Kennedy J et al. Analysis of factors predicting speed of hematologic recovery after transplantation with 4-hydroperoxycyclophosphamide-purged autologous bone marrow grafts. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(3): 183-191.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert; keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert
81. Rucinska M, Machaczka M, Piatkowska-Jakubas B, Skotnicki AB. [The role of autologous hematopoietic cell transplantation in adult acute myelogenous leukemia]. *Przegl Lek* 1999; 56 (Suppl 1): 44-51.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
82. Rutella S, Pierelli L, Sica S, Rumi C, Leone G. Transplantation of autologous peripheral blood progenitor cells: impact of CD34-cell selection on immunological reconstitution. *Leuk Lymphoma* 2001; 42(6): 1207-1220.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
83. Simonsson B, Totterman T, Hokland P, Lauria F, Carella AM, Fernandez MN, Rozman C et al. Roquinimex (Linomide) vs placebo in AML after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(11): 1121-1127.  
Ausschlussgrund: keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
84. Smith EP, Nademanee A. Bone marrow transplantation: the City of Hope experience. *Clin Transpl* 1995; 291-310.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
85. Song KW, Mollee PN, Hogge DE, Gupta V, Barnett MJ, Forrest DL, Lavoie JC et al. Predictive value of karyotype on outcome of autotransplants for acute myeloid leukemia in second remission. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(4): 525-531.  
Ausschlussgrund: keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert
86. Stadtmauer EA, Edelstein M, Lin E, Spitalnik S, Silberstein L, Cassileth PA. Autologous bone marrow transplantation with in vitro chemotherapy purge in first remission of acute myeloid leukemia. *Prog Clin Biol Res* 1992; 377: 273-279.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
87. Takahashi M, Maruyama S, Moriyama Y, Shibata A. Applicability of antimyeloid monoclonal antibodies (L4F3, 1G10) to autologous bone marrow transplantation for patients with acute myelogenous leukemia. *Transplantation Proc* 1992; 24(1): 416-418.  
Ausschlussgrund: tierexperimentelle Studien/Grundlagenforschung
88. Tallman MS, Perez WS, Lazarus HM, Gale RP, Maziarz RT, Rowe JM, Marks DI et al. Pretransplantation consolidation chemotherapy decreases leukemia relapse after autologous blood and bone marrow transplants for acute myelogenous leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(2): 204-216.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert

89. Testoni N, Martinelli G, Zaccaria A, Miggiano MC, Pelliconi S, Visani G, Manfroi S et al. Detection of occasional and clonal chromosome aberrations in patients with acute non-lymphocytic leukemia after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(6): 1141-1145.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
90. To LB. Is our current strategy in manipulating hemopoiesis in autologous transplantation correct? *Stem Cells* 1993; 11(4): 283-289.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
91. Tura S, Visani G, Gamberi B. [Autologous bone marrow transplantation in acute lymphoblastic leukemia]. *Haematologica* 1991; 76 (Suppl 3): 327-336.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
92. Vallera DA, Uckun FM. Bone marrow purging with immunotoxins for treatment of T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). *Prog Clin Biol Res* 1990; 333: 191-204.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
93. Vey N, Blaise D, Stoppa AM, Bouabdallah R, Lafage M, Sainty D, Cowen 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
94. Vogler WR, Berdel WE, Olson AC, Winton EF, Heffner LT, Gordon DS. Autologous bone marrow transplantation in acute leukemia with marrow purged with alkyl-lysophospholipid. *Blood* 1992; 80(6): 1423-1429.  
Ausschlussgrund: keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
95. Wang HH, Feng SZ, Wang M, Wei JL, Jiang EL, Zhang L, Huang Y et al. [Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 140 patients with de novo acute leukemia in first complete remission]. *Chung-Hua Hsueh Yeh Hsueh Tsa Chih* 2004; 25(7): 389-392.  
Ausschlussgrund: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
96. Wang MY, Fodstad O, Funderud S, Bengtsson M, Totterman T, Ludwig WD, Martin H et al. A direct and effective immunomagnetic method for bone marrow purging in non-T ALL malignancies. The use of an anti-HLA-DR antibody gives sustained engraftment. *Prog Clin Biol Res* 1994; 389: 119-124.  
Ausschlussgrund: tierexperimentelle Studien/Grundlagenforschung
97. Weisdorf DJ, Anderson PM, Blazar BR, Uckun FM, Kersey JH, Ramsay NK. Interleukin 2 immediately after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia--a phase I study. *Transplantation* 1993; 55(1): 61-66.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
98. Weisdorf DJ. Bone marrow transplantation for acute lymphocytic leukemia (ALL). *Leukemia* 1997; 11 (Suppl 4): S20-S22.  
Ausschlussgrund: kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert
99. Zhang YZ, Zhang BL, Yao SQ, Liu HC, Lou FD, Gao CJ, Han XP 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: Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde

## ANHANG C: Liste der gescreenten Übersichtsarbeiten

1. Anasetti C, Perkins J, Nieder ML, Field T. Are matched unrelated donor transplants justified for AML in CR1? *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19(2): 321-328.
2. Appelbaum FR. Dose intensity and the toxicity and efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia* 2005; 19(2): 171-175.
3. Appelbaum FR, Pearce SF. Hematopoietic cell transplantation in first complete remission versus early relapse. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19(2): 333-339.
4. 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-Text]. 2003. [Zugriff am: 31 May 2006]. Gelesen unter: <http://www.kunnskapsenteret.no/filer/Report4-03.pdf>.
5. 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.
6. Ferrara F, Palmieri S, Mele G. Prognostic factors and therapeutic options for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004; 89(8): 998-1008.
7. Gökbuget N, Raff R, Brugge-Mann M, Flohr T, Scheuring U, Pfeifer H, Bartram CR et al. Risk/MRD adapted GMALL trials in adult ALL. *Ann Hematol* 2004; 83(Suppl 1): S129-S131.
8. Hahn T, Wall D, Camitta B, Davies S, Dillon H, Gaynon P, Larson RA et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(1): 1-30.
9. Hoelzer D, Gokbuget N. Acute lymphoblastic leukemia in adults: Diagnostics and therapy. *Onkologie* 2006; 12(10): 983-1002.
10. Johnson PWM, Simnett SJ, Sweetenham JW, Morgan GJ, Stewart LA. Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for malignancy. *Health Technol Assess* 1998; 2(8)
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Litzow MR. The therapy of relapsed acute leukaemia in adults. *Blood Rev* 2004; 18(1): 39-63.
15. Marks DI, Aversa F, Lazarus HM. Alternative donor transplants for adult acute lymphoblastic leukaemia: A comparison of the three major options. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(7): 467-475.
16. Mato AR, Luger SM. Autologous stem cell transplant in ALL: who should we be transplanting in first remission? *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(11): 989-995.

17. Nathan PC, Sung L, Crump M, Beyene J. Consolidation therapy with autologous bone marrow transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a metaanalysis. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(1): 38-45.
18. Niederwieser D, Lange T, Cross M, Basara N, Al-Ali H. Reduced intensity conditioning (RIC) haematopoietic cell transplants in elderly patients with AML. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19(4): 825-838.
19. O'Donnell MR, Appelbaum FR, Baer MR, Byrd JC, Coutre SE, Damon LE et al. Acute myeloid leukemia: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4(1): 16-36.
20. 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.
21. 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.
22. Rocha V, Gluckman E. Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(Suppl 1): 34-41.
23. 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.
24. Schlenk RF, Benner A, Krauter J, Büchner T, Sauerland C, Ehninger G, Schaich M 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.
25. 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.
26. 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.
27. Stanisic S, Kalaycio M. Treatment of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2(3): 287-295.
28. Storb RF, Champlin R, Riddell SR, Murata M, Bryant S, Warren EH. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematology* 2001; 375-391.
29. Visani G, Olivieri A, Malagola M, Brunori M, Piccaluga PP, Capelli D et al. Consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia: A systematic analysis according to evidence based medicine. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(6): 1091-1102.
30. 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.
31. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106(12): 2657-2663.

## **Gescreente Übersichtsarbeiten zur Zusatzfragestellung „Autologe Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats“**

1. Alvarnas JC, Forman SJ. Graft purging in autologous bone marrow transplantation: a promise not quite fulfilled. *Oncology (Huntingt)* 2004; 18(7): 867-876.
2. Avivi I, Goldstone AH. Bone marrow transplant in Ph+ ALL patients. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(8): 623-632.
3. Batista AG, Coll CF. Autologous stem cell transplantation and purging in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 15(4): 675-693.
4. 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.
5. 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.
6. Gorin NC. Autologous stem cell transplantation for adult acute leukemia. *Curr Opin Oncol* 2002; 14(2): 152-159.
7. Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in acute lymphocytic leukemia. *Stem Cells* 2002; 20(1): 3-10.
8. Linker CA. Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(9): 731-738.
9. Mato AR, Luger SM. Autologous stem cell transplant in ALL: who should we be transplanting in first remission? *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(11): 989-995.
10. Melillo L, Cascavilla N, Lerma E, Corsetti MT, Carella AM. The significance of minimal residual disease in stem cell grafts and the role of purging: is it better to purge in vivo or in vitro? *Acta Haematol* 2005; 114(4): 206-213.
11. Saba N, Abraham R, Keating A. Overview of autologous stem cell transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 36(1): 27-48.

## **ANHANG D: Zusatzdaten (Vorbericht)**

Im Rahmen der Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien erfolgten schriftliche Anfragen bei Forschungsverbänden und internationalen Registern. Darüber hinaus erfolgten weitere studienbezogene Anfragen zu bereits publizierten Studien bei einzelnen Autoren (siehe Abschnitt 4.2.2). Die zur Verfügung gestellten Daten sind in diesem Anhang im Folgenden dargestellt.

**D.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

Fortsetzung „Treatment comparisons for acute leukemias (ALL or AML)“

Characteristic	TCD		M/C		All	
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						

## Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

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

**Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML**

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)
Donor CMV Serostatus									
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%)
Recipient/Donor CMV Serostatus									
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%)
HLA Matching									
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

Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Fortsetzung „Treatment comparisons for adult (>18 years old) acute leukemias (ALL or AML)“

Characteristic	TCD			M/C			Total		
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									

Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Outcomes for adult (>18 years of age) ALL or AML by treatment

Outcome	M/C	TCD	All
Disease-Free Survival at 180 Days			
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%)
Overall Survival at 180 Days			
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%)
Engraftment at Day 42			
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%)
Acute GVHD Grades II-IV at 100 days			
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%-48.7%)	48.7% (95% CI 39.7%-57.7%)
Acute GVHD Grades III-IV at 100 days			
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

## Abschlussbericht N05-03A: Stammzelltransplantation bei ALL und AML

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 Transplantation mit nicht verwandtem Spender 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 of 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
	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	- 262
	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
	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	- 458
	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  $\Rightarrow$ 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>													
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	+/- DLI	
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

## D.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 E: Ergänzende Daten (Abschlussbericht)

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht wurden alle Stellungnehmenden, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens auf unpublizierte Daten hingewiesen haben, um eine ausführliche Darstellung dieser Daten gebeten. Zusätzlich wurden die deutschen ALL- und AML-Studiengruppen und verschiedene Transplantationszentren – eine entsprechende Liste wurde von Prof. Dr. G. Ehninger, Geschäftsführender Vorsitzender der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, zur Verfügung gestellt – um unpublizierte Daten, die für die in diesem Bericht behandelten Fragestellungen relevant sind, gebeten.

Dok. Nr.	Anfrage	Antwort	Anmerkungen
	29.08.2007	<i>Wissenschaftliche Erörterung</i>	
<b>E1</b>		06.09.2007	Übersendung Verteiler Deutsche ALL- und AML-Studiengruppen
	06.09.2007	Prof. Ehninger (DGHO)	08.09.2006
	14.09.2006	Deutsche ALL- und AML-Studiengruppen	Übersendung des Schriftwechsels zwischen DGHO und IQWiG von 09/2006
<b>E2</b>	05.10.2006	Prof. Berdel Prof. Büchner Prof. Kienast AMLCG (Studienzentrale Münster)	01.12.2006  Übersendung des Studienprotokolls AMLCG 2000
			15.12.2006 Ergänzende Daten zur AMLCG 2000-Studie
	11.01.2007	Prof. Kienast	Rückfragen zu zugesandten Daten; keine Rückmeldung
<b>E3</b>	10.10.2006	Prof. Bornhäuser Dresden	17.10.2006 Keine ergänzenden Daten; Verweis auf anstehende Publikation; Übersendung des Studienprotokolls „Koopertative AML-Studie 96
<b>E4</b>	05.10.2006	Prof. Bunjes Prof. Döhner Dr. Schlenk AMLSG (Studienzentrale Ulm)	26.10.2006 Ankündigung, jedoch keine Übersendung von ergänzenden Daten bis 03/2007

Fortsetzung

Fortsetzung

<b>Dok. Nr.</b>	<b>Anfrage</b>	<b>Antwort</b>	<b>Anmerkungen</b>
<b>E5</b>	05.10.2006 Prof. Ganser PD Dr. Krauter AML 01/99-Studiengruppe (Studienzentrale Hannover)  01.12.2006 PD Dr. Krauter	23.11.2006     08.12.2006	Ergänzende Daten zur AML 01/99-Studie (Teil 1)    Rückfragen zu zugesandten Daten Ergänzende Daten zur AML 01/99-Studie (Teil 2); Beantwortung der Rückfragen
<b>E6</b>	10.10.2006 Prof. Hoelzer Dr. Gökbuget GMALL Studiengruppe (Studienzentrale Frankfurt)	12.10.2006	Keine ergänzenden Daten
<b>E7</b>	05.10.2006 Prof. Huber Dr. Kolbe Mainz	02.11.2006	Keine ergänzenden Daten; Verweis auf Daten der AML-Studiengruppen
<b>E8</b>	05.10.2006 Prof. Junghanß Rostock	12.10.2006	Keine ergänzenden Daten; Verweis auf Dissertation Verweis auf Abstract DGHO Jahrestagung 2006
<b>E9</b>	05.10.2006 Prof. Niederwieser Leipzig		Verweis auf Abstract ASH Jahrestagung 2006; Telefonische Ankündigung, jedoch keine Übersendung von ergänzenden Daten bis 03/2007
<b>E10</b>	10.10.2006 Dr. Stelljes Münster	18.12.2006	Verweis auf Langzeitdaten der Publikation von Stelljes et al. 2005 [186] (s. a. Abstract ASH Jahrestagung 2006)
<b>E11</b>	01.09.2006 Prof. Zander Hamburg	14.09.2006	Ankündigung, jedoch keine Übersendung von ergänzenden Daten bis 03/2007
<b>E12</b>	22.09.2006 Dr. Schmid Augsburg	19.10.2006	Anfrage und Antwort zur Definition von Risikogruppen, die der Gruppe therapierefraktärer Patienten vergleichbar sind

<b>Dok. Nr.</b>	<b>Anfrage an</b>	<b>Antwort von</b>	
<b>E1</b>		06.09.2007	Übersendung Verteiler Deutsche ALL- und AML-Studiengruppen
	06.09.2007 Prof. Ehninger (DGHO)	08.09.2006	
	14.09.2006 Deutsche ALL- und AML-Studiengruppen		Übersendung des Schriftwechsels zwischen DGHO und IQWiG von 09/2006



DGHO, c/o Prof. Dr. med. G. Ehninger, Medizinische Klinik I  
Universitätsklinikum der TU, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

AZ: Aktenzeichen Dresden, den 06.09.2006

Herren  
Prof. Dr. Sawicki  
PD Dr. Lange  
Institut für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

#### **Anhörung zum Vorbericht – Auftrag N05/03-A**

Sehr geehrter Herr Sawicki,  
sehr geehrter Herr Lange,

wie bei der Anhörung besprochen, möchte ich Ihnen folgende Informationen zukommen lassen:

In der Anlage finden Sie eine Übersicht über die in der Bundesrepublik aktiven Studiengruppen zur akuten lymphatischen Leukämie und zur akuten myeloischen Leukämie. Es bleibt uns unverständlich, weshalb diese Experten und die Fachgesellschaften trotz entsprechender Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht vom IQWiG vor der Erstellung des Vorberichtes befragt wurden.

Die bei ihnen eingegangenen Stellungnahmen zum Vorbericht habe ich wie gewünscht auf Vollständigkeit überprüft. Von der AML-CG ging ihnen beim Hearing durch Herrn Prof. Kienast aus dieser Gruppe nur die Transplantationsdaten und Chemotherapiedaten bei AML mit komplexem Karyotyp zu.

Bei der Schlussbesprechung des Hearings waren wir so verblieben, dass Sie alle eingereichten Stellungnahmen und die zusätzlich mündlich vorgetragenen

Informationen auswerten und überprüfen, ob hierdurch nicht entsprechend unserer Auffassung der Vorbericht in wesentlichen Elementen geändert werden muss und ein zweiter Vorbericht vorgelegt werden sollte. Wir hatten vereinbart, dass die Fachgesellschaft Ihnen 5 Experten benennt, aus denen Sie einen zum Peer Review auswählen.

Die vorgetragenen Positionen sind Ihnen aus den eigenen Notizen und den Tonbandmitschnitten bekannt. Insbesondere möchte ich noch einmal hervorheben:

1. Fehlende Berücksichtigung der unterschiedlichen Schweregrade der akuten Leukämieformen
2. Veröffentlichte Daten wurden falsch ausgewertet oder zitiert
3. Wichtige Publikationen wurden nicht berücksichtigt
4. Einschränkende Begriffsdefinition (Refraktäre Leukämie)
5. Die Methode des indirekten Vergleiches von Therapien wurde nicht eingesetzt; damit wäre auf Grund der vorhandenen Daten klar geworden, dass mit der Transplantation von Fremdspender - Stammzellen die gleichen (oder teilweise besseren) Ergebnisse wie mit Zellen vom Familienspender erreicht werden. Seit Jahren ist aber schon bekannt, dass diese Transplantationsform bei Hochrisikoleukämien der Chemotherapie überlegen ist.
6. Die Transplantationsform mit Reduktion der vorausgehenden Chemotherapie (dosisreduzierte Konditionierung) erreicht gleiche Behandlungsergebnisse (tlws. bessere). Diese Behandlung wird aber fälschlicherweise verworfen, obwohl sie nur bei Patienten eingesetzt wird, bei denen eine voll-dosierte Konditionierung nicht durchgeführt werden kann.
7. Andere Spezialformen der Transplantation mit Nabelschnur-Restblut oder Stammzellen von Mutter auf Kinder wurden in ihrer Bedeutung gar nicht erkannt.

Allein schon die Berücksichtigung der in den schriftlichen Stellungnahmen und bei der Anhörung betonten methodischen Aspekte und die Einbeziehung bislang unberücksichtigter publizierter Information sollten schon hinreichen, in zentralen Punkten zu anderen Schlussfolgerungen zu kommen, als dies in der 1.Fassung des Vorberichtes der Fall ist. Darüber hinaus hatten wir – falls überhaupt noch erforderlich - angeboten, als zusätzliche Information noch unveröffentlichte Daten der deutschen Studiengruppen (u.a. ausführliches Datenmaterial zur beigefügten AML-Übersichtstabelle) zur Verfügung zu stellen. Hier hatten Sie einen Modus zum Schutz der Vertraulichkeit vorgeschlagen wollen.

Wenn Sie aufgrund der oben genannten Prüfung zum Schluss kommen, dass diese Daten zusätzlich erforderlich sind, sollten wir uns über das Format der zu überreichenden Daten austauschen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. G.Ehninger

**Anlage: Multizentrische Leukämiestudien in Deutschland mit Adressen**

**Kurzbezeichnung** GMALL

**Erkrankung** ALL de novo; B-ALL/Burkitt-Lymphom; T-lymphoblastische Lymphome; andere hochmaligne B-NHL

**Studien** Aplidin bei ALL  
Asparaginase bei ALL Rezidiv  
Compound 506U78 bei rez./refr. T-ALL/T-NHL  
Forodesin bei T-ALL  
GMALL STI post SZT  
GMALL 06/99 (Rekrutierung abgeschlossen)  
GMALL 07/2003  
GMALL 07/2003 mit Rituximab  
GMALL B-ALL/NHL 2002  
GMALL DepoCyte  
GMALL Elderly (Rekrutierung abgeschlossen)  
GMALL Elderly 01/2003  
GMALL Fasturtec bei ALL und B-NHL  
GMALL Imatinib + Zometa  
GMALL MabCampath bei T-ALL / T-LBL  
GMALL STI nach SZT  
GMALL SZT Elderly  
GMALL T-LBL  
GMALL-STI571-Elderly-0102 (Rekrutierung abgeschlossen)  
GMALL-STI571-Flag-Ida  
GMALL-STI571-IFN

**Studienleiter**

für Aplidin bei ALL, Asparaginase bei ALL Rezidiv:  
Prof. Dr. med. Christian Junghanß  
Universität Rostock, Medizinische Klinik, Abt.  
Hämatologie/Onkologie  
Ernst-Heydemannstr. 6  
18057 Rostock  
Tel: +493814947421  
Fax: +493814947422  
EMail: christian.junghanss@med.uni-rostock.de

für Compound 506U78 bei rez./refr. T-ALL/T-NHL, Forodesin bei T-ALL, GMALL 06/99 (Rekrutierung abgeschlossen), GMALL 07/2003, GMALL 07/2003 mit Rituximab, GMALL B-ALL/NHL 2002, GMALL DepoCyte, GMALL Elderly (Rekrutierung abgeschlossen), GMALL Elderly 01/2003, GMALL Fasturtec bei ALL und B-NHL, GMALL MabCampath bei T-ALL / T-LBL, GMALL T-LBL:  
Prof. Dr. Dieter Hoelzer  
Universitätsklinikum, Medizinische Klinik II  
Theodor Stern Kai 7  
60590 Frankfurt  
Tel: 069 6301 5194  
Fax: 069 6301 7326  
EMail: hoelzer@em.uni-frankfurt.de

für GMALL STI post SZT, GMALL Imatinib + Zometa, GMALL STI nach SZT, GMALL-STI571-Elderly-0102 (Rekrutierung abgeschlossen), GMALL-STI571-Flag-Ida, GMALL-STI571-IFN:  
PD Dr. Oliver G. Ottmann  
Universitätsklinikum, Medizinische Klinik II  
Theodor Stern Kai 7  
60590 Frankfurt  
Tel: 069/6301-6365  
Fax: 069/6301-7463  
EMail: ottmann@em.uni-frankfurt.de

für GMALL SZT Elderly:  
Dr. M. Stelljes  
Universität Münster, Medizinische Universitätsklinik A  
Albert Schweitzer Str. 33  
48129 Münster  
Tel: 0251 / 8352 832  
EMail: stelljes@uni-muenster.de

**Studienzentrale**

für Aplidin bei ALL:  
Universität Rostock, Medizinische Klinik, Abt.  
Hämatologie/Onkologie  
Ernst-Heydemannstr. 6  
18057 Rostock  
[www.uni-rostock.de/fakult/medfak/kim/hema/hema001g.htm](http://www.uni-rostock.de/fakult/medfak/kim/hema/hema001g.htm)

für Compound 506U78 bei rez./refr. T-ALL/T-NHL, Forodesin bei T-ALL, GMALL STI post SZT, GMALL 07/2003 mit Rituximab, GMALL B-ALL/NHL 2002, GMALL DepoCyte, GMALL Fasturtec bei ALL und B-NHL, GMALL Imatinib + Zometa, GMALL MabCampath bei T-ALL / T-LBL, GMALL STI nach SZT, GMALL T-LBL, GMALL-STI571-Elderly-0102 (Rekrutierung abgeschlossen):  
Universitätsklinikum, Medizinische Klinik II  
Theodor Stern Kai 7  
60590 Frankfurt

für GMALL 06/99 (Rekrutierung abgeschlossen), GMALL Elderly (Rekrutierung abgeschlossen):  
Universitätsklinikum, Medizinische Klinik II  
Theodor Stern Kai 7  
60590 Frankfurt  
Tel: 069 6301 6366  
Fax: 069 6301 7463

für GMALL 07/2003, GMALL Elderly 01/2003:  
Universitätsklinikum, Medizinische Klinik II  
Theodor-Stern Kai 7  
60590 Frankfurt  
Tel: 069 - 6301 6366  
Fax: 069 - 6301 7463

für GMALL SZT Elderly:  
Universität Münster, Medizinische Universitätsklinik A  
Albert Schweitzer Str. 33  
48129 Münster

**Kurzbezeichnung** AML-CG

**Bezeichnung** Deutsche AML-Studiengruppe (Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group)

**Erkrankung** AML de novo, sekundäre AML, rezidierte AML, MDS (RAEB)

**Studien** AMLCG-2000  
AMLCG-M3  
AMLCG-Rezidiv  
APL-Primärtherapie  
Allogene Transplantation in höherem Alter (in Vorbereitung)  
Frühe allogene Transplantation bei Hochrisiko-AML (in Vorbereitung)

**Studienleiter**

für AMLCG-2000:  
Prof. Dr. Thomas Büchner  
Universität Münster, Medizinische Universitätsklinik A  
Albert Schweitzer Str. 33  
48129 Münster  
Tel: 0251/834-7597  
Fax: 0251/834-9667  
EMail: buechnr@uni-muenster.de

für AMLCG-M3, APL-Primärtherapie:  
PD Dr. Eva Lengfelder  
Molekulargenetisches Labor der Med.Klinik III der Universität Heidelberg  
Heidelberg  
Wiesbadener Str. 7-11  
68305 Mannheim  
Tel: 0621/3834110  
Fax: 0621/383-4201  
EMail: eva.lengfelder@med3.ma.uni-heidelberg.de

für AMLCG-Rezidiv:  
Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann  
Klinikum Großhadern, III. Med. Klinik  
Marchioninstr. 15  
81377 München  
Tel: 089-7095 2551  
Fax: 089-7095 5550  
EMail: Sekretariat.Med.Klinik.III@med3.med.uni-muenchen.de

**Studienzentrale** für AMLCG-2000:  
Universität Münster, Medizinische Universitätsklinik A  
Albert Schweitzer Str. 33  
48129 Münster

Tel: 0251 83 47597  
Fax: 0251 83 49667

für APL-Primärtherapie:  
Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg, III. Med. Univ.  
Klinik  
Wiesbadener Sr. 7-11  
68305 Mannheim  
[www.ma.uni-heidelberg.de/inst/med3/](http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/med3/)

**Kurzbezeichnung** AML-OSHO

**Bezeichnung** Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie  
**Erkrankung** AML de novo, AML nach MDS, sekundäre AML  
**Studien** AML 2002 (OSHO #061)  
AML 96 (OSHO #033) (Rekrutierung abgeschlossen)  
AML '97 (OSHO #038, #045)  
**Studienleiter** Prof. Dr. Dietger Niederwieser  
Universität Leipzig, Abt. Hämatologie/Onkologie  
Johannisallee 32  
04103 Leipzig  
Tel: 0341 971 3050  
Fax: 0341 971 3059  
Email: [dietger@medizin.uni-leipzig.de](mailto:dietger@medizin.uni-leipzig.de)  
**Studienzentrale** Universität Leipzig, Abt. Hämatologie/Onkologie  
Johannisallee 32  
04103 Leipzig  
Tel: 0341/97 13076 o. 130  
Fax: 0341/97 13059  
[www.uni-leipzig.de/~haemonko/](http://www.uni-leipzig.de/~haemonko/)

**Kurzbezeichnung** AMLSG

**Bezeichnung** AML Study Group (AMLSG) - Fusion der AMLSG Ulm + AML  
SHG  
**Erkrankung** Akute myeloische Leukämie  
**Studien** AMLSG 05-04  
AMLSG 06-04  
AMLSG 07-04  
**Studienleiter** Dr. Richard Schlenk  
Universität Ulm, III. Med. Klinik  
Robert-Koch-Str. 8  
89081 Ulm  
Tel: 0731 500 24742  
Fax: 0731 500 24405  
Email: [richard.schlenk@medizin.uni-ulm.de](mailto:richard.schlenk@medizin.uni-ulm.de)  
**Studienzentrale** für AMLSG 05-04:  
Universität Ulm, III. Med. Klinik

Robert-Koch-Str. 8  
89081 Ulm  
Tel: 0731-50024395  
Fax: 0731-500-24405 oder  
EMail: aml.sekretariat@medizin.uni-ulm.de

für AMLSG 06-04, AMLSG 07-04:  
Universität Ulm, III. Med. Klinik  
Robert-Koch-Str. 8  
89081 Ulm  
Tel: 0731-500-24395 oder  
Fax: 0731-500-24405 oder  
EMail: aml.sekretariat@medizin.uni-ulm.de

**Kurzbezeichnung** AMLSG (ehem. AML-SHG)  
**Bezeichnung** AML Study Group (ehem. AML-SHG)  
**Erkrankung** AML de novo; AML nach MDS; AML sekundär  
**Studien** AML-01/99 SHG (beendet)  
**Studienleiter** Prof. Dr. Gerhard Heil  
Märkische Kliniken Lüdenscheid  
Paulmannshöher Str. 14  
58515 Lüdenscheid  
Tel: 02351 46-3540/1  
Fax: 02351 46-3539  
EMail: innere5@kkh-luedenscheid.de  
**Studienzentrale** Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung Hämatologie und  
Onkologie  
Carl Neuberg Str. 1  
30625 Hannover  
[www.mh-hannover.de/institut/haemonko/](http://www.mh-hannover.de/institut/haemonko/)

**Kurzbezeichnung** AMLSG (ehem. AMLSG-ULM)  
**Bezeichnung** AML Study Group (ehem. AML Study Group Ulm)  
**Erkrankung** AML de novo; AML nach MDS; RAEB-T  
**Studien** AML 43 (beendet)  
AML-HD98 A (Rekrutierung abgeschlossen)  
AML-HD98 B (beendet)  
Dosisintensivierte Konditionierung mit RIT (beendet)  
FCIE-Protokoll (beendet)  
**Studienleiter** für AML 43 (beendet), AML-HD98 A (Rekrutierung  
abgeschlossen), AML-HD98 B (beendet), FCIE-Protokoll  
(beendet):  
Prof. Dr. Hartmut Döhner  
Zytogenetisches und Molekulargenetisches Labor der Med.Klinik  
III, Universität Ulm

Robert Koch Str. 8  
89081 Ulm  
Tel: 0731 5002 4400  
Fax: 0731 5002 4493  
EMail: hartmut.doehner@medizin.uni-ulm.de

für Dosisintensivierte Konditionierung mit RIT (beendet):  
PD Dr. D. Bunjes  
Universität Ulm, III. Med. Klinik  
Robert-Koch-Str. 8  
89081 Ulm  
Tel: 0731/ 50 24480  
Fax: 0731/ 50 24493

**Studienzentrale**

für AML 43 (beendet):  
Universität Ulm, III. Med. Klinik  
Robert-Koch-Str. 8  
89081 Ulm  
Tel: 0731/500 - 33873  
Fax: 0731/500 - 24405  
EMail: aml.sekretariat@medizin.uni-ulm.de

für AML-HD98 A (Rekrutierung abgeschlossen), AML-HD98 B  
(beendet):  
Universität Ulm, III. Med. Klinik  
Robert-Koch-Str. 8  
89081 Ulm  
Tel: 0731 500 24395  
Fax: 0731 500 24405  
EMail: aml.sekretariat@medizin.uni-ulm.de

für Dosisintensivierte Konditionierung mit RIT (beendet), FCIE-  
Protokoll (beendet):  
Universität Ulm, III. Med. Klinik  
Robert-Koch-Str. 8  
89081 Ulm  
Tel: 0731 50 24395  
Fax: 0731 50 24405  
EMail: aml.sekretariat@medizin.uni-ulm.de

**Kurzbezeichnung** DSIL

**Bezeichnung** Deutsche Studieninitiative Leukämie  
**Erkrankung** AML de novo; sekundäre AML; AML nach MDS  
**Studien** AIDA 2000  
AML 2003  
AML 96 (beendet)  
**Studienleiter** Prof. Dr. Gerhard Ehninger  
Universitätsklinikum, Medizinische Klinik I  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden  
Tel: 0351/458-4190  
Fax: 0351/458-5362  
EMail: gerhard.ehninger@uniklinikum-dresden.de

**Studienzentrale** für AIDA 2000:  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
Tel: 0351/458-4251  
Fax: 0351/458-4367  
  
für AML 2003:  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
Tel: 0351 458-4251  
Fax: 0351 458-4367  
EMail: silke.soucek@uniklinikum-dresden.de  
  
für AML 96 (beendet):  
Universitätsklinikum, Medizinische Klinik I  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden  
Tel: 0351 458 4251  
Fax: 0351 458 4367  
[www.oncocenter.de/index.html](http://www.oncocenter.de/index.html)

Register aller in Deutschland durchgeführten Blutstammzelltransplantationen:

**DRST-Datenzentrale Ulm**

c/o ZKRD gGmbH  
Postfach 4244  
89032 Ulm  
Telefon: (0731) 150712  
Fax: (0731) 150751  
E-Mail: drst@drst.de

Ärztlicher Administrator:  
Dr. Carlheinz Müller

Anlage: Zusammenfassung der prospektiven multizentrischen deutschen Therapiestudien bei Patienten < 60 mit Hochrisiko-AML (aus Stellungnahmen zu Vorbericht)

Autoren	Risikogruppendefinition	Bezugsgröße	Chemotherapie/Autolog	Allogen unverwandt	Allogen verwandt
<b>Krauter/Ganser*</b> SHG-Hannover AML 01/99 (Nr. 11)	Hochrisikozytogenetik + Nichtansprechen Tag 15	5-Jahres Gesamtüberleben nach Tx	31% keine Tx (n=25) 14% autologe Tx (n=27)	52% (n=32)	67% (n=41)
<b>Bornhäuser/Ehninger</b> AML SHG 96 (Nr. 5)	Hochrisikozytogenetik	5-Jahres Gesamtüberleben nach <i>Diagnose</i>	9% Chemotherapie (n=42)	31% (n=39)	37% (n=48)
<b>Schlenk/Bunjes/Döhner</b> HD98A (Nr. 7)	Hochrisikozytogenetik + Nichtansprechen Tag 15	3-Jahres Gesamtüberleben nach <i>Diagnose</i>	5% ohne Transplantation(n=118)	31% (n=75)	29% (n=55)
<b>Niederwieser</b> AML '96 und 2002 OSHO (Nr. 28)	Hochrisikozytogenetik	3-Jahres Gesamtüberleben nach <i>CR1</i>	14% (n=21)	50% (n=21)	73% (n=12)
<b>Kienast</b> AMLCG 99	Komplexer Karyotyp	3-Jahres Gesamtüberleben nach <i>Diagnose</i>	1.9% (n=63)	31.1% (n=21)	37.2% (n=18)

CR= Komplette Remission; Tx= Transplantation; \*aktualisierte Daten von Prof. A. Ganser, Hannover

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen



IQWiG · Dillenburger Str. 27 · 51105 Köln-Kalk

Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger  
Geschäftsführender Vorsitzender  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.  
Direktor der Medizinischen Klinik I  
Universitätsklinikum Technische  
Universität Dresden  
Fetscherstraße 74

01307 Dresden

Per fax und e-mail  
Fax 0351-458-5362; [vorsitzender@dgho.de](mailto:vorsitzender@dgho.de)

Institutsleitung  
Prof. Dr. med. P. T. Sawicki

**Anschrift**  
IQWiG  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln  
Assistentin  
Kerstin Ehlgren  
☎ 0221- 35685-3  
☎ 0221- 35685-802  
✉ [iqwig@iqwig.de](mailto:iqwig@iqwig.de)

Köln, 06.09.2006

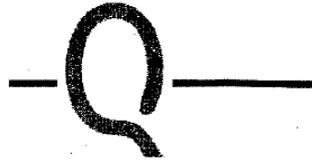
Sehr geehrter Herr Kollege Ehninger,

in der Erörterung der wissenschaftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute Lymphatische Leukämie (ALL) und Akute Myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen am 29.8.2006 haben Sie zugesagt, uns spätestens bis zum 5.9.2006 fehlende und für die Fragestellung des Berichtes wesentliche wissenschaftliche Untersuchungsergebnisse zuzusenden. Leider sind uns bis heute solche Daten weder von Ihnen noch von anderen Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. zugesandt worden. Daher fordere ich Sie nun dringend auf, dies spätestens bis zum 15.9.2006 nachzuholen und darf Sie an die am 29.8.2006 besprochenen drei Themenbereiche und Datenarten erinnern:

- 1) Direkter Vergleich zwischen erwachsenen Patienten mit ALL oder AML und bestehender Indikation zur Stammzelltransplantation mit und ohne Fremdspender-Transplantation.  
Hierbei handelt es sich um vergleichende Daten von Patienten, die eine Fremdspender-Stammzelltransplantation erhalten haben mit Patienten, für die kein Verwandten- oder Fremdspender gefunden werden konnte. Ich darf Sie nochmals daran erinnern, dass es sich hierbei nicht um Studien mit einem randomisierten Design handeln muss. Dieser direkte Vergleich

Finanzamt Köln-Ost  
218/5764/0426

Bankverbindung  
Stadtsparkasse Köln  
BLZ: 370 501 98  
Kontonr: 24762122

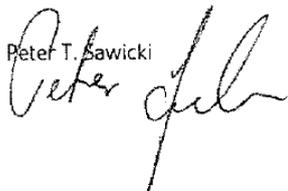


soll zur Beschreibung der Überlegenheit der Fremdspender-Stammzelltransplantation gegenüber der konventionellen Therapie dienen.

- 2) Direkter Vergleich zwischen erwachsenen Patienten mit ALL oder AML und bestehender Indikation zur Stammzelltransplantation mit einem Verwandten- bzw. Fremdspender.  
Hierbei handelt es sich um vergleichende Daten von Patienten, die eine Fremdspender-Stammzelltransplantation erhalten haben mit Patienten, für die ein Verwandten-Spender gefunden werden konnte. Auch hierbei geht es nicht um Studien mit einem randomisierten Design. Dieser direkte Vergleich soll zur Beschreibung der Äquivalenz der Stammzelltransplantation bei der Verwendung von Verwandten- bzw. Fremdspenderstammzellen dienen.
  
- 3) Dramatische Effekte bei erwachsenen Patienten mit ALL oder AML mit infauster Prognose.  
Hierbei sollte es sich um Untersuchungsergebnisse aus unkontrollierten Studien handeln, die den Verlauf und die Prognose bei einer genau definierten Patientengruppe mit bzw. ohne Fremdspender-Stammzelltransplantation und infauster Prognose beschreiben. Dabei sollte in zumindest zwei getrennten Untersuchungen bei gleich oder sehr ähnlich definierten Patientengruppen in einem unkontrollierten Studiendesign der Verlauf und Prognose dieser Patienten nach der Durchführung einer Fremdspender-Stammzelltransplantation bzw. ohne Stammzelltransplantation beschrieben werden. Diese Daten sollen zur Beschreibung der Überlegenheit der Fremdspender-Stammzelltransplantation gegenüber der konventionellen Therapie ohne Stammzelltransplantation bei Patienten mit infauster Prognose dienen.

Ich gehe nach wie vor davon aus, dass Sie uns diese von Ihnen öffentlich und in unserer Erörterung avisierten Untersuchungsergebnisse liefern können und werden und verbleibe

mit freundlichen kollegialen Grüßen

Peter T. Sawicki  




Hauptstadtbüro der DGHO, Albrechtstraße 10 Hof  
10117 Berlin-Mitte Tel. 030-288 79 684 Fax 030-288 79 695

Herrn  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

**Per fax und per e-mail**

Fax: 0221-35685-802 / iqwig@iqwig.de

Berlin, den 08.09.2006

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 07.06.2006. Mein Schreiben vom vorausgehenden Tage hatte sich ja mit Ihrem Brief vom 06.09.2006 überschritten.

Ich denke, dass Ihr letztes Schreiben auf einem Missverständnis beruht. Es sind Ihnen aus dem Bereich unserer Fachgesellschaft und aus dem Kreis der Mitglieder des Kompetenznetzes Leukämie umfangreiche Materialien zu laufenden Studien und Studienergebnissen zu der vom IQWiG untersuchten Problematik zugegangen. Ich hatte zugesagt, die Adressen der Studiengruppen noch einmal aufzulisten und zugänglich zu machen und habe die vorhandenen Daten zusätzlich zusammengefasst und subsumiert.

In den zahlreichen Stellungnahmen zum Vorbericht Auftrag N05/03-A und den Redebeiträgen auf dem Hearing am 29.08.2006 ist der Vorbericht und die darin verwendete Methodik zur Aufarbeitung der vorhandenen medizinischen Evidenz für die Fremdspender-Stammzelltransplantation bei der akuten Leukämie massiv kritisiert worden.

Die angesprochenen Punkte, wie fehlende Berücksichtigung der relevanten hochrangig publizierten Übersichtsarbeiten und Konsensuspapiere, völlige Ignorierung der Unterteilung der Leukämien in Risikogruppen, der Ausschluss der mehr als 5.000 von Ihnen untersuchten Literaturstellen aus der Diskussion und vieles mehr sind Ihnen hinlänglich bekannt.

Sie sollten sich jetzt den auf dem Hearing am 29.08.2006 von allen Rednern angesprochenen Defiziten zuwenden, statt sich in Fragen nach weiteren Materialien zu ergehen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. G. Ehninger

Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger  
Geschäftsführender Vorsitzender  
G/O Med. Klinik und Poliklinik I  
Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus  
Fetscherstrasse 74  
01307 Dresden  
Tel. 0351-458 4180  
Fax. 0351-458 5362  
eMail: vorsitzender@dgho.de

Sekretär und Schatzmeister  
Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Direktor der Abt. Hamatologie und Onkologie  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin,  
Universität Rostock  
Ernst-Heydemann-Straße 6, 18055 Rostock  
Tel.: 0381-494 7420/ 7421  
Fax: 0381-494 7422  
eMail: sekretaeer@dgho.de



<b>Dok. Nr.</b>	<b>Anfrage an</b>	<b>Antwort von</b>	
<b>E2</b>	05.10.2006	Prof. Berdel Prof. Büchner Prof. Kienast AMLCG (Studienzentrale Münster)	
		01.12.2006	Übersendung des Studienprotokolls AMLCG 2000
		15.12.2006	Ergänzende Daten zur AMLCG 2000-Studie
	11.01.2007	Prof. Kienast	Rückfragen zu zugesandten Daten; keine Rückmeldung

Seite 1 von 3

Herrn  
Prof. Dr. W.E. Berdel  
Medizinische Klinik und Poliklinik A  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweizer-Straße 33

48129 Münster

Ansprechpartner  
PD Dr. Annegret Herrmann-Frank  
Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren  
☎ 0221 – 35685 - 353  
☎ 0221 – 35685 - 873  
✉ annegret.herrmann-frank@iqwig.de

cc Prof. Büchner, Prof. Kienast

Köln 05.10.2006

**Auftrag N05/03-A „Stammzelltransplantation bei den Indikationen ALL und AML bei Erwachsenen“**

Sehr geehrter Herr Prof. Berdel, sehr geehrter Herr Prof. Büchner,  
sehr geehrter Herr Prof. Kienast,

Sie haben uns im Nachgang zur wissenschaftlichen Erörterung zu diesem Auftrag Daten zu bisher noch unpublizierten Studienergebnissen der AMLCG zur Fragestellung „Fremdspendertransplantation vs. Chemotherapie“ zugesandt. Hierfür möchten wir Ihnen danken. Wir planen diese Ergebnisse in unseren Abschlussbericht aufzunehmen. Nach Durchsicht der Unterlagen sind auf unserer Seite jedoch noch verschiedene Fragen offen.

1. Zur Beurteilung des Studiendesigns bitten wir um Übersendung des Studienprotokolls, welches Ihren Daten zugrunde liegt.
2. Zur Einschätzung der Validität der Studienergebnisse benötigen wir eine transparente Darstellung des Patientenflusses. Insbesondere sind Informationen zu folgenden Aspekten – soweit verfüg- und/oder anwendbar – notwendig:
  - a. Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten.
  - b. Zahl der Patienten, welche die Auswahlkriterien für Ihre (ggf. gesonderte) Auswertung erfüllen. Hierfür erbitten wir auch die Definition entsprechender Subgruppen (z.B. Hochrisikopatienten).
  - c. Basischarakteristika dieser Patienten (Alter, Geschlecht, Zytogenetik, Remissionsstatus, Vorbehandlung, ...).
  - d. Zahl der Patienten, für die (gemäß Studienprotokoll und/oder anderer Gegebenheiten) eine Empfehlung für eine SZT ausgesprochen wurde. Hierfür erbitten wir auch die Zahl der Patienten, für die keine solche Empfehlung erfolgte, mit Angabe von Gründen (z.B. Frührezidiv, schlechter Allgemeinzustand, Ablehnung von Seiten des Patienten, ...).
  - e. Zahl der Patienten (mit Empfehlung für SZT), die eine Fremdspender-, eine Familienspendertransplantation oder – trotz Empfehlung – eine konventionelle Chemotherapie erhielten. Für letztere Gruppe erbitten wir auch Angaben zu Gründen, warum

– trotz Empfehlung – keine SZT erfolgte (z.B. kein geeigneter Spender, schlechter Allgemeinzustand, Ablehnung von Seiten des Patienten, ...). Bitte geben Sie bei den Patienten in der Fremdspender- bzw. Chemotherapiegruppe auch die Zahl der Patienten an, die keine Geschwister haben.

- f. Basischarakteristika der Patienten in den einzelnen Interventionsgruppen (Alter, Geschlecht, Zytogenetik, Remissionsstatus, Vorbehandlung, ...).
- g. Zahl der ausgewerteten Patienten in den einzelnen Interventionsgruppen, sofern von 2.e. abweichend, ggf. mit Begründung, warum Patienten nicht ausgewertet wurden.
- h. Basischarakteristika der ausgewerteten Patienten in den einzelnen Interventionsgruppen, sofern von 2.e. abweichend (Alter, Geschlecht, Zytogenetik, Remissionsstatus, Vorbehandlung, ...).
- i. Mediane Wartezeit bis zur Transplantation (auch Minimum und Maximum), mittlere Wartezeit bis zur Transplantation (auch Standardabweichung).
- j. Mediane Follow-Up-Zeit (auch Minimum und Maximum), mittlere Follow-Up-Zeit (auch Standardabweichung).
- k. Angaben zum Overall- und Disease-free-Survival mit adäquater Berücksichtigung der Wartezeit bis zur Transplantation (siehe unten) sowie Angaben – soweit verfügbar – zu therapiebedingten Nebenwirkungen.

Im Anhang finden Sie einen Vorschlag für ein Flussdiagramm zur transparenten Darstellung dieser Informationen.

- 3. Auswertungen, die bei Transplantationsverfahren nicht adäquat die Wartezeit bis zur Transplantation berücksichtigen, sind nicht bzw. nur äußerst eingeschränkt interpretierbar (s. z.B. Gray R, Wheatley K. Bone Marrow Transplant 1991; 7 (Suppl 3): 9-12; Grimwade D et al. Blood 1998; 92: 2322-2333; Büchner et al. Leukemia Res 2002; 26: 1073-1075). Wir bitten daher, in der Ergebnisdarstellung die Wartezeiten, z.B. gerechnet vom Ende der Induktionstherapie bis zum Beginn der Intervention, zu berücksichtigen. Als ein angemessenes statistisches Verfahren könnte beispielsweise eine Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten dienen (s. Heinzl H, Kaider A. Assessing interactions of binary time-dependent covariates with time in Cox proportional hazards regression models using spline functions. Statistics in Medicine 1996; 15: 2589-2601). Das empfohlene Verfahren hat den weiteren Vorteil, dass auch andere prognostisch bedeutsame Faktoren (z.B. Alter, Remissionsstatus, Zytogenetik, ...) im Modell Berücksichtigung finden können.

Wie bereits in der wissenschaftlichen Erörterung angesprochen, sind wir verpflichtet, alle von uns in die Bewertung einbezogenen Daten publik zu machen. Soweit Ihre Daten in die Bewertung einfließen, werden wir diese in Form einer Kurzdarstellung in Anlehnung an das CONSORT- bzw. TREND-Statement in unserem Abschlussbericht veröffentlichen. Einzelne Ergebnisse werden in tabellarischer Form in den Bericht aufgenommen.

Bitte teilen Sie uns möglichst umgehend mit, ob Sie uns Daten in der gewünschten Form liefern können. Die Übersendung des Datensatzes sollte bis spätestens Ende Oktober erfolgen. Spätere Einsendungen können nicht mehr berücksichtigt werden.

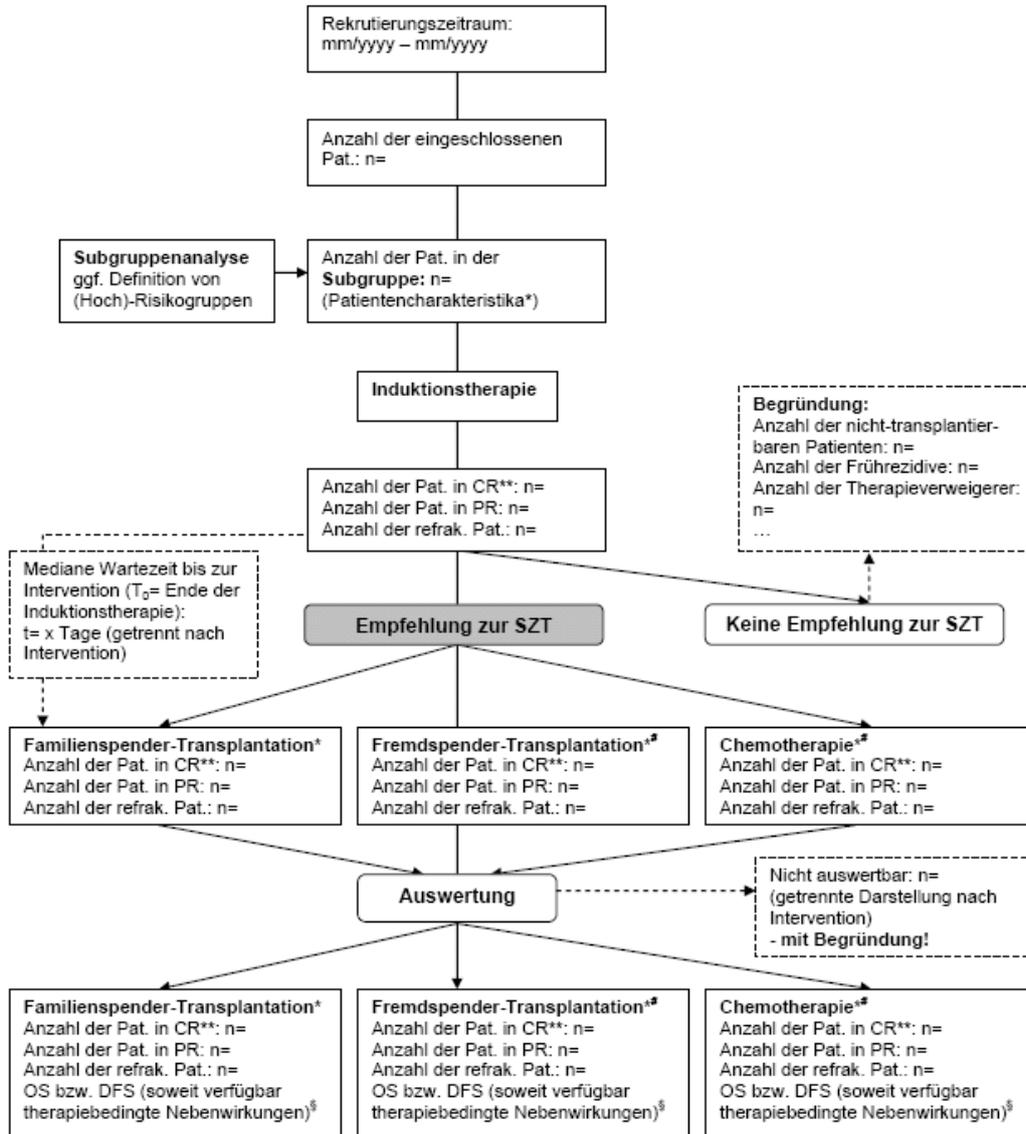
Für Rückfragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. Annegret Herrmann-Frank  
Projektleitung N05/03-A

Anlage

Flussdiagramm: Ergebnisdarstellung von Studien zum Vergleich von Fremd- vs. Familienspendertransplantation vs. Chemotherapie



\* Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht, Zytogenetik, Remissionsstatus, Vorbehandlung, ...

\*\* ggf. unterteilt in CR1, CR2, >CR2

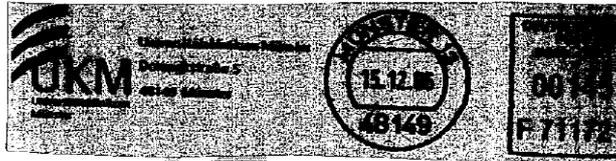
‡ Anzahl der Pat. mit potenziellem Familienspender

§ Auswertung unter Berücksichtigung der Wartezeit bis zur Transplantation



Westfälische  
Wilhelms-Universität  
Münster

EINGEGANGEN» 20. Dez. 2006



**UKM**  
Universitätsklinikum  
Münster

Universitätsklinikum Münster • Medizinische Klinik und Poliklinik A  
48129 Münster

Frau  
PD Dr. A. Herrmann-Frank  
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27

51105 Köln-Kalk

**Medizinische Klinik und Poliklinik A**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W.E. Berdel

Albert-Schweitzer-Straße 33  
48149 Münster

Allgemeine Innere Medizin,  
Hämatologie, Hämostaseologie,  
Internistische Onkologie, Pneumologie

Prof. Dr. J. Kienast  
KMT-Zentrum, Domagkstr. 9A, 48149 Münster

Durchwahl: (0251) 83 – 5 28 18  
Durchwahl Sekretariat: (0251) 83 – 5 28 01  
Fax.: (0251) 83 – 5 28 04  
e-mail: kienast@uni-muenster.de  
<http://medweb.uni-muenster.de/institute/meda/>

Vermittlung: (02 51) 83 – 0

48129 Münster, 15.12.2006

**Auftrag N 05/03-A „Stammzelltransplantation bei der Indikation ALL und AML bei Erwachsenen“**

Sehr geehrte Frau Herrmann-Frank,

mit Brief vom 01.12.2006 hatte ich Ihnen vorab bereits das Protokoll der AMLCG 2000-Studie zugesandt. Anliegend sende ich Ihnen nun die Daten zur zytogenetisch definierten Hochrisiko-AML aus dem Update der Ergebnisse 10/2006. Darin berücksichtigt sind die Outcome-Daten der Patienten, die familiär- oder fremdallogen in 1. kompletter Remission transplantiert wurden im Vergleich zur nicht allogenen transplantierten Kontrollgruppe. Auf die in Ihrem Brief vom 05.10.2006 angesprochenen Fragen sind wir, soweit in der verbliebenen Zeit möglich, eingegangen. Gleichzeitig haben wir die Patienten mit Induktionsversagen betrachtet und auch hier den Einfluss der Familien- oder Fremdspendertransplantation gegenüber der nicht transplantierten Kontrollgruppe dargestellt. In den Kontrollgruppen wurde jeweils eine Landmark gesetzt (RFS  $\geq$  90 Tage bei CR Patienten, OS 120+ Tage bei Induktionsversagern), die der medianen Zeit bis zur Transplantation in den Vergleichsgruppen Rechnung trägt.

Ich hoffe, dass diese Daten nun eine Evidenzbewertung zulassen und würde mich freuen, wenn Sie mich bei Gelegenheit über den Stand Ihrer Einschätzung informieren könnten.

Im Namen der Studiengruppe bitte ich, die Daten mit der größtmöglichen Vertraulichkeit zu behandeln, da wir parallel um eine möglichst rasche Publikation bemüht sind.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. J. Kienast

Bei Anreise mit dem PKW empfehlen wir die Nutzung der Parkhäuser des Universitätsklinikums Münster an der Albert-Schweitzer-Straße 33 oder an der Waldeyerstraße 30.

### **Kurzbeschreibung der nicht veröffentlichten Daten der Studie AMLCG 2000**

Bei der AMLCG 2000 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte Studie für Patienten mit primärer und sekundärer AML sowie MDS mit 3 Randomisierungsfragestellungen:

- G-CSF vor und während der Chemotherapie vs. Chemotherapie alleine
- Doppelinduktion HAM-HAM vs. Doppelinduktion TAD-HAM
- Autologe Stammzelltransplantation vs. Chemotherapie

Eingeschlossen werden Patienten im Alter ab 16 Jahre ohne obere Altersgrenze. Für alle vorgesehenen Therapieverfahren erfolgt eine Stratifikation nach dem Karyotyp in folgende Subgruppen:

- Günstiger Karyotyp: t(8;21), inv(16)/t(16;16);
- Intermediärer Typ: normaler Karyotyp und nicht als günstig oder ungünstig klassifizierter Karyotyp;
- Ungünstiger Karyotyp: -5/5q-, -7/7q-, inv(3)/t(3;3), Anomalien 11q23, komplexe Karyotypanomalie.

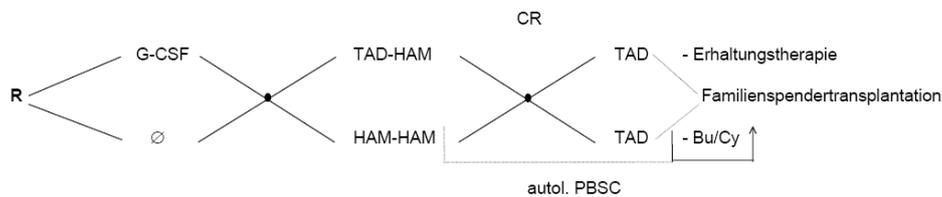
Patienten im Alter bis zu 60 Jahren mit HLA-identischen Geschwisterspendern wird die allogene Transplantation in erster Remission angeboten. Nach dem Amendment zum Protokoll vom 22.01.2002 ist für Hochrisikopatienten (komplexe Karyotypanomalie) eine vorrangige, möglichst frühzeitige allogene Transplantation, auch mit einem nicht verwandten HLA-kompatiblen Spender, vorgesehen.

Hauptzielgröße ist das ereignisfreie Überleben, sekundäre Zielgrößen sind Remissionsrate, rezidivfreies Intervall sowie Gesamtüberleben.

Weitere Informationen sind der Kurzfassung der Studie im deutschen Leukämie-Studienregister auf der Homepage des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“ zu entnehmen (<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de>).

**AMLCG Studie 2000**

Risiko-stratifizierte Therapie von primärer und sekundärer AML und MDS:  
Randomisierte Studie über (1) Hochdosis-AraC in der Doppelinduktion, (2) G-CSF Priming und  
(3) Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation



**Randomisation stratifiziert für**

- AML / s AML / MDS
- Alter < / ≥ 60 J
- günstiger / intermediärer / ungünstiger Karyotyp
- LDH < / ≥ 700 U

**Bei Alter ≥ 60 J**

- AraC in HAM 1 statt 3 g/m<sup>2</sup> x 6
- 2. Kurs entfällt wenn 7 Tage nach 1. Kurs Knochenmarkblasten < 5 %
- Erhaltungstherapie statt Transplantation

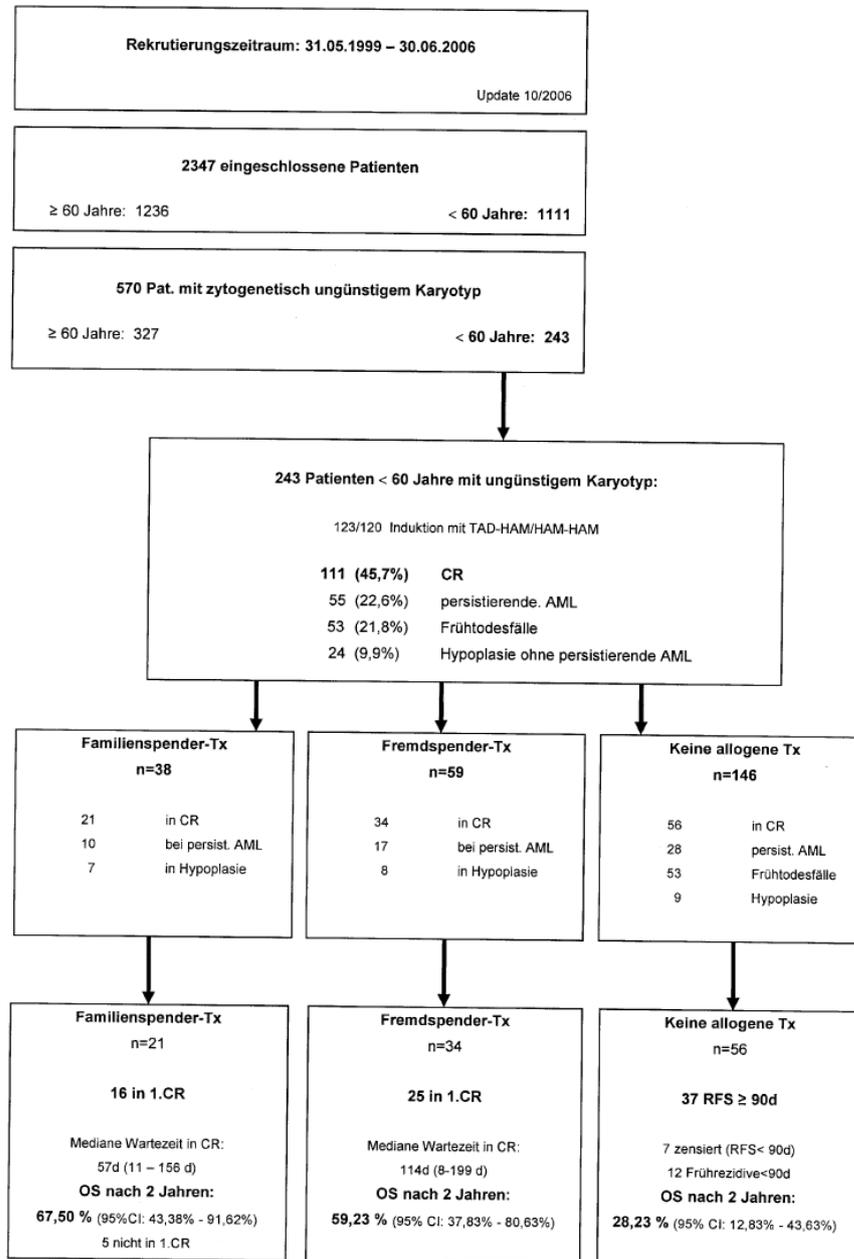
Entnommen: (<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de>)

Die zur Verfügung gestellte Zwischenauswertung bezieht sich auf Patienten mit ungünstigem Karyotyp zum Zeitpunkt 10/2006. Von 3255 ursprünglich rekrutierten Patienten lagen zum Auswertungszeitpunkt 2347 auswertbare Verläufe vor, davon 243 mit ungünstigem Karyotyp bei Patienten unter 60 Jahre. Von 111 dieser Patienten, die nach der Induktionstherapie eine komplette Remission erreichten, wurden 16 in CR1 mit einem Familienspender und 25 mit einem nicht verwandten Spender transplantiert. Darüber hinaus erhielten weitere 5 Patienten eine Transplantation mit einem verwandten Familien- und weitere 9 Patienten eine mit nicht verwandtem Spender, über die nicht weiter berichtet wird (siehe Flussdiagramm). Es wurden zum Vergleich 37 Patienten ohne Transplantation ausgewählt, die mindestens 90 Tage rezidivfrei waren. Dieser Zeitraum war vergleichbar mit der medianen Zeitspanne von CR-Eintritt bis zur Transplantation bei den transplantierten Patienten. Die Gruppen erschienen mit Ausnahme des Alters bezüglich der aufgeführten Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Induktionstherapie) weitgehend balanciert. Das mediane Alter war jedoch in der Gruppe der Patienten, die nicht transplantiert wurden, um 4 Jahre höher (49 vs. 45 Jahre). Die Auswertung des 5 Jahres-Gesamtüberlebens als auch des 5-Jahres-rezidivfreien Überlebens zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Gruppe mit nicht verwandtem Spender gegenüber den nicht transplantierten Patienten (mediane Überlebenszeit: 44 Monate vs. 14 Monate, p=0,033). Das Ergebnis nach Transplantation mit nicht verwandtem Spender entsprach beim Gesamtüberleben dem nach Transplantation mit verwandtem Spender, beim

rezidivfreien Überleben war es geringfügig besser. Bei der Interpretation ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung nicht nach dem Intention-to-Treat-Prinzip durchgeführt wurde, es sich also nicht um eine „donor“ vs. „no-donor“-Auswertung handelt.

10, 17 und 28 Patienten mit persistierender AML nach der Induktionstherapie erhielten eine Transplantation mit verwandtem oder nicht verwandtem Spender bzw. keine Transplantation. In einer Auswertung, in die nur diejenigen nicht transplantierten Patienten eingingen, die mindestens 4 Monate nach Therapiebeginn überlebt hatten, zeigte die Transplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber den nicht transplantierten Patienten ein nur geringfügig besseres Ergebnis (mediane Überlebenszeit: 13 Monate vs. 10 Monate, kein p-Wert für den paarweisen Vergleich angegeben). Patienten nach Familienspendertransplantation überlebten im Median 20 Monate ( $p=0,034$  für den 3-Gruppen-Vergleich).

**Flussdiagramm**



Seite 1 von 2

Von: Herrmann-Frank, Annegret  
Gesendet: Donnerstag, 11. Januar 2007 10:14  
An: 'kienast@uni-muenster.de'  
Betreff: SZT: AMLCG 2000 - neue Daten

Sehr geehrter Herr Kienast,

zunächst noch einmal vielen Dank für die Übersendung der Daten. Nach Durchsicht der Daten sind von unserer Seite noch einige Fragen offen geblieben, die ich Sie bitte uns kurz zu beantworten:

1. Sie haben uns das Studienprotokoll zur AMLCG 2000 Studie zugesandt. In Ihrer Darstellung bezeichnen Sie die Studie als 1999er Studie der AMLCG. Wir können davon ausgehen, dass es sich um die AMLCG 2000 handelt?
2. Bis Mitte 2006 wurden 3255 Patienten rekrutiert. Jedoch konnten zum jetzigen Zeitpunkt nur 2347 Patienten ausgewertet werden. Wie wurde „auswertbar“ definiert und wie erklärt sich die Differenz von ca. 900 Patienten?
3. Handelt es sich bei den Patienten um erstdiagnostizierte Patienten?
4. Im Amendment zur Studie wird erwähnt, dass bei allen Patienten mit HLA-identischen Geschwistern eine allogene Transplantation in 1. CR und bei Hochrisikopatienten mit komplexem Karyotyp eine vorrangige, möglichst frühzeitige allogene Tx, auch mit Fremdspender vorgesehen ist. Worin unterscheidet sich konkret die Empfehlung für Hochrisikopatienten von der für alle Patienten?
5. Wie vielen Patienten aus der Gruppe „keine allogene Tx“ wurde eine Transplantation empfohlen und bei wie vielen wurde diese nicht durchgeführt, obwohl ein Spendertransplantat theoretisch zur Verfügung stand?
6. Wurden Patienten in der Gruppe „keine allogene Tx“ auch autolog transplantiert? Wenn ja, erfolgte eine randomisierte Zuteilung zur Chemotherapie bzw. autologen Transplantation?
7. Die Anzahl der Patienten, die in erster CR transplantiert wurden, ist kleiner als die der Patienten in CR (s. Flussdiagramm, S. 2 Ihrer Darstellung). Waren Frührezidive der Grund, dass die Patienten nicht transplantiert werden konnten?
8. Flussdiagramm (S. 2 Ihrer Darstellung) im letzten Kasten unten rechts: Was ist der Unterschied zwischen den 7 als "zensiert (RFS<90d)" und den 12 als "Frührezidive<90d" bezeichneten Patienten?
9. In Anlage 16 des Studienprotokolls (S. 112) wird beschrieben, dass vor der Durchführung der Transplantation über die Randomisierungszentrale ein Vergleichspatient in der Chemotherapiegruppe festgelegt wurde. Wurde dieses „Matched control“-Verfahren auch auf die Gruppe der hier ausgewerteten Patienten angewandt?
10. Zu den Abbildungen:  
Entspricht der Zeitpunkt „0“ in den Abb. 2-4 dem Beginn der Induktionstherapie?  
Bezieht sich der angegebene p-Wert auf einen log rank-Test?

Bitte beantworten Sie alle Fragen - soweit notwendig bzw. möglich - getrennt für die ausgewerteten Gruppen der Hochrisikopatienten in 1. CR und der Patienten mit persistierender Erkrankung.

Des weiteren haben wir (s. Anlage) ein Flussdiagramm beigefügt, welches darstellt wie wir aus Ihren Unterlagen den Studienablauf interpretieren. Wir bitten dieses zu prüfen und ggf. zu ändern sowie zu ergänzen.

Mit Dank und freundlichen Grüßen, A. Herrmann-Frank

---

PD Dr. Annegret Herrmann-Frank

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

- Institute for Quality and Efficiency in Health Care - Ressort

Nichtmedikamentöse Verfahren Dillenburger Str. 27

D-51105 Köln

---

Tel: +49 (0) 221-35685-353

Fax: +49 (0) 221-35685-873

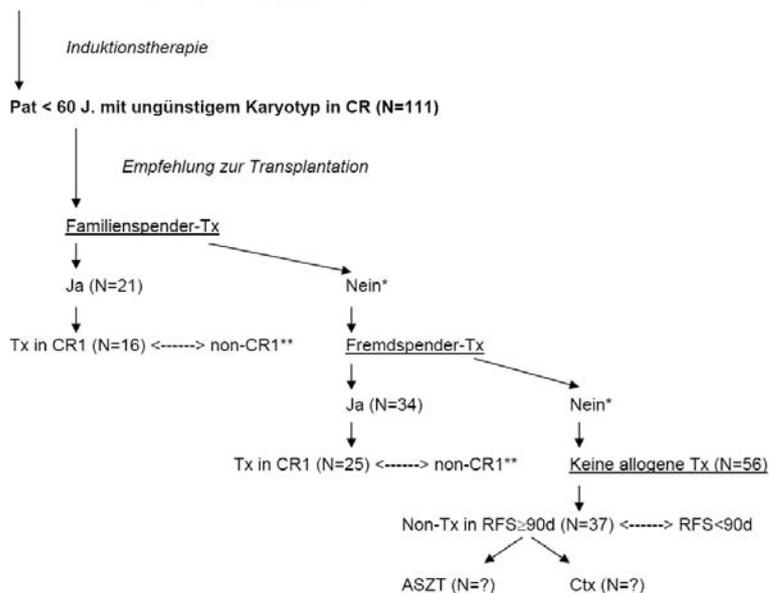
Email: annegret.herrmann-frank@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

**AMLCG 2000, Patienten mit ungünstigem Karyotyp < 60 J.**

Flussdiagramm

Pat < 60 J. mit ungünstigem Karyotyp (N=243)



\* Begründung: kein geeigneter Spender, andere Gründe?

\*\* Verblieben die Patienten in dem für sie vorgesehenen Behandlungsarm oder wurden sie ggf. einem anderen Behandlungsarm zugeordnet?

<b>Dok. Nr.</b>	<b>Anfrage an</b>	<b>Antwort von</b>
<b>E3</b>	10.10.2006 Prof. Bornhäuser Dresden	17.10.2006 Keine ergänzenden Daten; Verweis auf anstehende Publikation; Übersendung des Studien- protokolls „Kooperative AML- Studie 96

Anfrage: Siehe exemplarisches Anschreiben zu E2.

## Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

### Medizinische Klinik und Poliklinik I

Direktor: Prof. Dr. G. Ehninger



Universitätsklinikum Carl Gustav Carus • Fetscherstr. 74 • 01307 Dresden

Frau  
PD. Dr. Annegret Herrmann-Frank  
Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren  
IQWiG  
Dillener Str. 27  
51105 Köln-Kalk

Prof. Dr. G. Ehninger  
Tel.: (0351) 458 4190  
Fax: (0351) 458 5362  
e-mail: gerhard.ehninger@uniklinikum-dresden.de

17.10.2006

Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus Dresden  
an der Technischen  
Universität Dresden  
Anstalt des öffentlichen Rechts  
des Freistaates Sachsen

Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
Telefon (0351) 458-0

#### Auftrag N05/03-A

„Stammzelltransplantation bei den Indikationen ALL und AML bei Erwachsenen“

Sehr verehrte Frau Herrmann-Frank,

gerne kommen wir der Aufforderung nach, Ihnen ein Protokoll unserer Studie zukommen zu lassen.

Wir hatten Ihnen bereits die Ergebnisse und die Zwischenauswertung bei Hochrisikopatienten zukommen lassen. Die Studie befindet sich derzeit in der Schlussauswertung. Aus methodischen Gründen stimmen Sie mir sicher zu, dass diese Auswertung abgewartet werden muss und eine separate Analyse vor definitiven Schluss der Datenbank nicht durchgeführt werden kann. Dies entspricht dem internationalen Standard.

In diesem Zusammenhang möchte ich darauf hinweisen, dass es eine Fehlmeldung durch das IQWiG ist, dass wir seit 10 Jahren Daten nicht veröffentlicht haben. Richtig ist, dass die Studie 96 -1996 initiiert worden ist, 2002 bis Patienten rekrutiert wurden und wie üblich wurden Nachbeobachtungsphasen von 4 Jahren vorgesehen. Dies erhöht die Qualität der Studien wie Sie wissen wesentlich.

Nach Abschluss unserer Auswertungen und der Manuskripterstellung werden wir Ihnen die Daten zukommen lassen. Der von Ihnen angegebene Bearbeitungszeitraum bis Ende Oktober 2006 ist hierfür sicherlich nicht ausreichend.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. G. Ehninger  
Klinikdirektor

Prof. Dr. med. M. Bornhäuser  
Bereichsleiter  
Stammzelltransplantation

Vorstand:  
Prof. Dr. med.  
Detlev Michael Albrecht (Sprecher)  
Dipl.-Kfm. Wilfried Winzer

Vorsitzender des  
Aufsichtsrates:  
Prof. Dr. med. Peter C. Scriba

Bankverbindungen:  
Dresdner Bank Dresden  
Konto-Nr. 509 050 700  
BLZ 850 800 00

Ostächsische Sparkasse Dresden  
Konto-Nr. 312013781  
BLZ 850 503 00

Deutsche Bank AG  
Konto-Nr. 500 52 02  
BLZ 870 700 00

Commerzbank Dresden  
Konto-Nr. 805 07 00  
BLZ 850 400 00

<b>Dok. Nr.</b>	<b>Anfrage an</b>	<b>Antwort von</b>
<b>E4</b>	05.10.2006 Prof. Bunjes Prof. Döhner Dr. Schlenk AMLSG (Studienzentrale Ulm)	26.10.2006 Ankündigung, jedoch keine Übersendung von ergänzenden Daten bis 03/2007

Anfrage: Siehe exemplarisches Anschreiben zu E2.



## Universitätsklinikum Ulm

Universitätsklinikum – Zentrum für Innere Medizin, D-89070 Ulm

Frau  
PD Dr. Annegret Herrmann-Frank  
IQWiG  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

**Klinik für Innere Medizin III**  
Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie  
und Infektionskrankheiten

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Döhner

Robert-Koch-Straße 8, D-89081 Ulm  
Telefonzentrale: 0731/500-0  
Spezialambulanzen: 0731/500-44032  
<http://www.uni-ulm.de/onkologie/>

Ulm, den 26.10.2006

cc Prof. Dr. PT Sawicki

**Betr.: Auftrag N05/03-A, Ihr Schreiben vom 05.10.2006**

Sehr geehrte Frau PD Dr. Herrmann-Frank,

in Antwort auf Ihr Schreiben vom 05.10.2006 möchten wir Ihnen, wie schon telefonisch besprochen, unsere Daten gerne zur Verfügung stellen. Allerdings werden wir dies aus zeitlichen Gründen nicht vor Ende November/Anfang Dezember umsetzen können. Gegen diese Verlängerung der Frist hatten Sie telefonisch keine Einwände erhoben. Die Punkte 1 bis 3 Ihres Schreibens werden wir entsprechen in unserer Auswertung adressieren.

Bezüglich der Anforderungen, ausgeführt in Punkt 3 Ihres Schreibens, an die statistische Auswertung werden wir, wie schon in anderen Auswertungen (Schlenk et al. Leukemia 2004, 18:1789), ein Cox Regressionsmodell mit zeitabhängigen Kovariablen verwenden.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Döhner

Dr. Richard F. Schlenk

<b>Dok. Nr.</b>	<b>Anfrage an</b>	<b>Antwort von</b>
<b>E5</b>	05.10.2006 Prof. Ganser PD Dr. Krauter AML 01/99-Studiengruppe (Studienzentrale Hannover)	23.11.2006 Ergänzende Daten zur AML 01/99-Studie (Teil 1)
	01.12.2006 PD Dr. Krauter	08.12.2006 Rückfragen zu zugesandten Daten Ergänzende Daten zur AML 01/99-Studie (Teil 2); Beantwortung der Rückfragen

Anfrage: Siehe exemplarisches Anschreiben zu E2.

### **Kurzbeschreibung der nicht veröffentlichten Daten der Studie AML 01/99**

Bei der AML 01/99-Studie handelt es sich um eine prospektive multizentrische PhaseII/III-Studie für Patienten mit de-novo und sekundärer AML sowie RAEB-T, die für folgende Fragestellung randomisiert ist: Konsolidierung für Patienten mit Standardrisiko durch eine Chemotherapie mit Hochdosis Cytarabin/Daunorubicin vs. autologe Transplantation mit peripheren Blutzellen.

Eingeschlossen werden Patienten im Alter von 16 bis 60 Jahren. Die Zuordnung zur Konsolidierungstherapie erfolgt stratifiziert nach Risikogruppen:

- Standardrisiko: normaler Karyotyp: t(8;21), inv(16) und hypoblastisches Knochenmark ohne Manifestation einer medullären oder extramedullären Leukämie nach 1. Induktionszyklus;
- Hochrisiko: anderer Karyotyp als unter Standardrisiko und/oder schlechtes Ansprechen auf den 1. Induktionszyklus ( $\geq 5\%$  residuelle Blasten im Knochenmark an Tag 15 nach Beginn der Induktionstherapie).

Alle Hochrisikopatienten mit HLA-identischem verwandtem Spender sollen in erster Remission allogene transplantiert werden. Höchstrisikopatienten (Aberrationen von Chromosom 3, 5, 7, t(9;22), komplexer Karyotyp) sollen bei fehlendem verwandtem Spender möglichst frühzeitig ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender erhalten. Letztere Empfehlung wurde ab 2002 auch auf Hochrisikopatienten übertragen, da eine Zwischenauswertung signifikant schlechtere Ergebnisse für die autologe Transplantation im Vergleich zur allogenen ergab. Hauptzielgrößen sind das krankheitsfreie Überleben und die therapieassoziierte Toxizität.

Weitere Informationen sind der Kurzfassung der Studie im deutschen Leukämie-Studienregister auf der Homepage des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“ zu entnehmen (<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de>).

Die Studie ist inzwischen geschlossen: 520 Patienten wurden eingeschlossen, 249 Patienten als Hochrisikopatienten stratifiziert und in die zur Verfügung gestellte Auswertung einbezogen. Davon wurden 100 Patienten transplantiert, die Gründe für eine Nicht-Durchführung der Transplantation waren zum größten Teil krankheitsbedingt (Frührezidiv 21, Therapienebenwirkungen/Begleiterkrankungen 9 Patienten). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, die ein Transplantat von

Seite 2 von 2

einem verwandten bzw. nicht verwandten Spender erhalten hatten ( $p=0,395$ ). Das Gesamtüberleben nach 1000 Tagen<sup>i</sup> betrug gut 70% nach Transplantation mit verwandtem Spender, knapp 60% nach Transplantation mit nicht verwandtem Spender und annähernd 40% nach autologer Transplantation. Der Unterschied zwischen autologer und Transplantation mit verwandtem Spender war statistisch signifikant ( $p=0,009$ ). Für den Vergleich mit der Transplantation mit nicht verwandtem Spender betrug der p-Wert 0,107. Die Patientencharakteristika zwischen den Gruppen unterschieden sich deutlich: In den beiden Gruppen mit allogener Transplantation befanden sich z. B. etwa 50% Männer, ca. 40% hatten einen ungünstigen Karyotyp. Von den Patienten mit autologer Transplantation waren ca. 70% männlich und 56% hatten einen ungünstigen Karyotyp. Umgekehrt war die mediane Wartezeit zwischen Remissionsbeurteilung und Transplantation in der autologen Gruppe mit 91 Tagen am längsten, gegenüber 85 Tagen bei Patienten mit Transplantation von nicht verwandten Spendern und 63 Tagen mit verwandten Spendern. Eine multifaktorielle Analyse mit Berücksichtigung dieser Merkmale änderte nichts an dem o. g. unifaktoriellen Ergebnis, allerdings wurde offenbar die Wartezeit nicht als zeitabhängiger Kofaktor modelliert. Ein weiterer Vergleich mit einer Gruppe von 47 Patienten (nur 25 wurden in der entsprechenden Auswertung berücksichtigt), die nicht transplantiert wurden, ergab keinen signifikanten Unterschied zur Gruppe der autolog transplantierten Patienten. In der Chemotherapiegruppe befanden sich jedoch ausschließlich für eine Transplantation nicht geeignete Patienten, so dass die Gruppen prognostisch nicht vergleichbar sind.

---

<sup>i</sup> Die mediane Beobachtungsdauer betrug in den Gruppen zwischen 605 und 742 Tage; in der Darstellung der Überlebenskurven wird die Zeitachse in 500er-(Tages-)Schritte unterteilt.

Seite 1 von 1

Von: Herrmann-Frank, Annegret  
Gesendet: Freitag, 1. Dezember 2006 11:15  
An: 'Krauter.Juergen@MH-Hannover.de'  
Betreff: AW: Auftrag N05/03-A; Ihre Nachfrage vom 05.10.2006

Sehr geehrter Herr Krauter,

nochmals vielen Dank für die Übersicht. Wir haben die Unterlagen inzwischen durchgearbeitet und haben von unserer Seite noch einige Fragen:

zu 2d)

Was waren die Entscheidungskriterien für die Zuordnung zu den Transplantationsformen? Spenderverfügbarkeit (sequentiell Familien-, Fremdspender- autologe Transplantation)?

Wie viele der 47 Patienten, die nicht transplantiert wurden, hatten einen Familienspender bzw. Fremdspender?

zu 2e)

War die Konditionierung bei allen Transplantationsformen vergleichbar? Wurde beispielsweise eine dosisreduzierte Konditionierung eingesetzt?

Zu 2k) - Abb. zum OS bzw. DFS

Aus der Abb. zum OS kann man abschätzen, dass alle Kurven zu einem Zeitpunkt von ca. 150 Tagen starten. Wie ist dieser Startpunkt zu erklären?

Stimmt der Zeitpunkt "0" mit dem Beginn der Wartezeit auf die Transplantation überein oder wie wurde dieser gewählt?

(Ich gehe davon aus, dass die Bezeichnung "alloPBCT" die Familienspendertransplantation bezeichnet?)

Auswertung ASZT vs. Ctx:

Sie erwähnen nur 25 von 47 Pat., die nicht transplantiert wurden. Wie kommt diese Differenz zustande?

Dies waren zunächst unsere Fragen. Die abschließende Bewertung ist wie besprochen erst nach Übermittlung der Cox-Regression möglich.

Für Rückfragen stehe ich gerne auch telefonisch zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen, A. Herrmann-Frank

---

PD Dr. Annegret Herrmann-Frank

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

- Institute for Quality and Efficiency in Health Care -

Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren

Dillenburger Str. 27

D-51105 Köln

---

Tel: +49 (0) 221-35685-353

Fax: +49 (0) 221-35685-873

Email: annegret.herrmann-frank@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

**Auftrag N05/03-A des IQWiG „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“**

**Beantwortung Ihrer Nachfragen (per E-Mail) vom 01.12.2006**

**1) Entscheidungskriterien zur Transplantation**

Wie dem unserem ersten Schreiben beigefügten Protokoll der AML 0199 Studie zu entnehmen ist, waren die Entscheidungskriterien zur Transplantation wie folgt:

1. Alle Hochrisikopatienten mit HLA-identischem Familienspender sollten in erster CR vom Familienspender allogene transplantiert werden.
2. Hochrisikopatienten mit besonders hohem Risiko (Aberrationen von Chromosom 3, 5, 7, t(9;22), komplexer Karyotyp) sollten, falls kein passender Familienspender vorhanden war, möglichst früh allogene von einem Fremdspender transplantiert werden.
3. Alle anderen Hochrisikopatienten sollten in erster CR autolog transplantiert werden.
4. Bereits bei einer Zwischenauswertung 2002 zeigten sich für die autologe Transplantation signifikant schlechtere Daten als für die allogene Transplantation. Aus diesem Grunde wurde ab Frühjahr 2002 die Empfehlung ausgesprochen, alle Hochrisikopatienten ohne Familienspender in erster CR von einem Fremdspender zu transplantieren.

Die Information, wieviele der 47 Patienten, die nicht in erster CR transplantiert wurden, einen Familien- oder Fremdspender gehabt hätten, ist nicht verfügbar. Es wurden aber 22 dieser Patienten noch im Rezidiv oder in zweiter CR transplantiert.

**2) Konditionierung**

Die Konditionierung wird im CRF nicht systematisch abgefragt. Es ist davon auszugehen, daß auch einige Patienten dosisreduziert transplantiert wurden.

**3) Abbildung Overall Survival**

Wie bei Auswertungen zur AML üblich beginnt die Zeit des Overall Survival (Zeitpunkt „0“ im Diagramm) mit der Diagnosestellung. Da in die Auswertung ja nur Patienten in CR eingeschlossen wurden, die transplantiert wurden, ergibt sich ein entsprechender Zeitraum bis zum Auftreten der ersten Ereignisse. Das verwendete SPSS-Programm startet die Kurven erst mit dem ersten Ereignis.

„AlloPBCT“ steht für Familienspendertransplantation

**4) Auswertung autoSZT vs. Chemo**

Wie oben erwähnt, wurden 22 der 47 Patienten noch im Rezidiv oder in zweiter CR transplantiert. Diese Patienten wurden nicht in den Vergleich miteinbezogen.

**5) Cox-Regression**

**a) Overall Survival**

In das Cox-Modell für das Overall Survival wurden folgende Kovariaten einbezogen:

- autolog: autologe Transplantation ja vs. nein
- allogene: Familienspendertransplantation ja vs. nein
- MUD: Fremdspendertransplantation ja vs. nein
- ecog\_gut: ECOG 0 oder 1 vs. ECOG 2 (ECOG >2 war Ausschlusskriterium für die Studie)
- response: gutes Ansprechen auf erste Induktion vs. schlechtes Ansprechen
- denovo: de novo AML vs. sekundäre AML
- leuko\_med: Leukos < Median vs. > Median
- alter\_med: Alter < Median vs. > Median
- KT\_complex: komplexer Karyotyp ja vs. nein
- KT\_normalCBF: normaler Karyotyp oder CBF-Aberration ja vs. nein
- KT\_11q: 11q23-Aberration ja vs. nein
- KT\_andere: andere zytogenetische Aberrationen ja vs. nein

Die Auswertung wurde mit der Statistik-Software SPSS Version 14.0 durchgeführt.

<b>Dok. Nr.</b>	<b>Anfrage an</b>	<b>Antwort von</b>
<b>E6</b>	10.10.2006 Prof. Hoelzer Dr. Gökbuget GMALL Studiengruppe (Studienzentrale Frankfurt)	12.10.2006 Keine ergänzenden Daten

Anfrage: Siehe exemplarisches Anschreiben zu E2.



**THERAPIESTUDIEN DER AKUTEN  
LYMPHATISCHEN LEUKÄMIE DES  
ERWACHSENEN**



Frau  
PD Dr. Herrmann-Frank  
Institut für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

CC: Prof.Dr.Sawicki  
CC: Prof.Dr.G.Ehninger, DGHO-Vorsitzender

**Klinikum der Johann Wolfgang  
Goethe-Universität  
Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Klinik II**  
Hämatologie/Onkologie,  
Rheumatologie, Infektiologie, HIV  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt

**Studienleiter: Prof. Dr. D. Hoelzer**

Fax: 069/6301-01-7463  
✉ [gmall@em.uni-frankfurt.de](mailto:gmall@em.uni-frankfurt.de)

**Ansprechpartner:**  
.....

12. Oktober 2006

**Betr: Auftrag N05/03-A „Stammzelltransplantation bei den Indikationen  
ALL und AML bei Erwachsenen“**

Sehr geehrte Frau Dr. Herrmann-Frank,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 10.10.2006 und Ihre Vorschläge für  
eine Auswertung der Daten zur Fragestellung „Fremdspender- vs  
Familienspendertransplantation (ALL-Studien 06/99-07/03)“.

Dazu ist folgendes festzustellen:

1. Der Aufwand einer solchen Auswertung, wie sie dem Standard einer hochrangigen Publikation entspricht, ist ganz erheblich. Weiterhin ist festzustellen, dass es sich um eine laufende Studie handelt, in der naturgemäß eine solche methodisch umfassende Abschlussauswertung nicht möglich ist.
2. Die personellen Ressourcen in der Studienzentrale bei zahlreichen anderen termingebundenen Anforderungen reichen absolut nicht aus um kurzfristig (vorgeschlagene Frist: 3 Wochen!) und ohne Update eine derart detaillierte Auswertung auf qualitativ ausreichendem Niveau durchzuführen.
3. In der ALL-Studiengruppe sind Regeln für die Weitergabe nicht publizierter Daten festgelegt. Diese Regeln müssen auch im Hinblick auf eine Anfrage durch das IQWiG eingehalten werden und der Konsens der Studienkliniken (>100) muss eingeholt werden. Die Veröffentlichung von Teildaten im Abschlußbericht ohne vorherige Rücksprache mit der Studiengruppe ist für uns inakzeptabel.
4. Zum wiederholten Mal weisen wir darauf hin, dass in den genannten Studien die Fragestellungen
  - Chemotherapie versus Stammzelltransplantation
  - Familien- versus Fremdspender-Transplantationnicht formuliert wurden. Die Gründe wurden ausführlichst dargelegt. Deshalb müssen die Ziele der Analyse und die Verwendung der Daten im Zusammenhang mit dem wissenschaftlichen State-of-the-Art, der umfassend diskutiert wurde, vorher besprochen werden.

**Studienleiter:**

**Prof. Dr. D. Hoelzer**  
Tel.: 069/6301-5194  
Fax: 069/6301-7326  
✉ [hoelzer@em.uni-frankfurt.de](mailto:hoelzer@em.uni-frankfurt.de)

**Leiterin der Studienzentrale:**

**Dr. Nicola Göckbuget**  
Tel.: 069/6301-6365  
Fax: 069/6301-7463  
✉ [goeckbuget@em.uni-frankfurt.de](mailto:goeckbuget@em.uni-frankfurt.de)

**Data Manager:**

**Regina Reutzel**  
Tel.: 069/6301-6366  
Fax: 069/6301-7463  
✉ [reutzel@em.uni-frankfurt.de](mailto:reutzel@em.uni-frankfurt.de)

Weiterhin möchten wir erneut (siehe unser Schreiben vom 20.9.06) darauf hinweisen, dass wir uns ernsthaft bemüht haben, die Fragestellung für die ALL und die Möglichkeiten dieser gerecht zu werden, inhaltlich detailliert zu diskutieren. Auf diese Diskussion erfolgte von Seiten des IQWiG bisher keinerlei adäquate Reaktion.

Aus unserer Sicht ist festzustellen, dass wir vor der Erstellung weiterer umfangreicher und extrem aufwändiger Analysen erwarten, dass die inhaltliche Diskussion aufgenommen wird, da ansonsten für uns keinerlei Sicherheit besteht, wie mit neuerlich zu lieferenden Daten letztlich von Seiten des IQWiG umgegangen wird.

Mit freundlichen Grüßen,



Prof. Dr. D. Hoelzer



Dr. N. Gökbuget

<b>Dok. Nr.</b>	<b>Anfrage an</b>	<b>Antwort von</b>
E7	05.10.2006 Prof. Huber Dr. Kolbe Mainz	02.11.2006 Keine ergänzenden Daten; Verweis auf Daten der AML- Studiengruppen

Anfrage: Siehe exemplarisches Anschreiben zu E2.

Seite 1 von 1

**JOHANNES GUTENBERG – UNIVERSITÄT MAINZ**  
**KLINIKUM** GEMEINNÜTZIGE ANSTALT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS

III. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Ch. Huber



**EINGEGANGEN 0 6. Nov. 2006**

An das  
Institut für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln-Kalk

Aktenzeichen

Tel.-Durchwahl 17- 2712

Datum 2.11.06

Betr.: Auftrag N05/03-A „Stammzelltransplantation bei den Indikationen  
ALL und AML bei Erwachsenen“  
Ihr Schreiben v. 05.10.2006

Sehr geehrte Damen und Herren,  
sehr geehrte Frau Privatdozentin Dr. Herrmann-Frank,

aus Zeit- und Kapazitätsgründen ist es uns nicht möglich gewesen, die von Ihnen geforderte Aufstellung durchzuführen. Da unser Zentrum jedoch den Studien des Kompetenznetzes „akute und chronische Leukämien“ angeschlossen ist, sind unsere Daten in den Analysen dieser großen Studiengruppierungen enthalten.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Dipl. Biol. K. Kolbe  
Ltd. OÄ Stammzelltransplantation

Bankverbindung: Sparkasse Mainz BLZ 550 501 20 Konto-Nr. 75

Das Klinikum befindet sich in der Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz. – Sie erreichen das Klinikum vom Hauptbahnhof Mainz mit den Buslinien 82, 63, 68, 71 und 73.

<b>Dok. Nr.</b>	<b>Anfrage an</b>	<b>Antwort von</b>
<b>E8</b>	05.10.2006 Prof. Junghanß Rostock	12.10.2006 Keine ergänzenden Daten; Verweis auf Dissertation Verweis auf Abstract DGHO Jahrestagung 2006

Anfrage: Siehe exemplarisches Anschreiben zu E2.

Seite 1 von 6

Junghanss\_2006-10-12\_Dissertation.txt  
Von: Christian Junghanss [christian.junghanss@med.uni-rostock.de]  
Gesendet: Donnerstag, 12. Oktober 2006 08:49  
An: Herrmann-Frank, Annegret  
Betreff: N05/03-A Stammzelltransplantation bei den Indikationen ALL und AML

Sehr geehrte Frau PD Hermann-Frank,

wie gestern telefonisch besprochen übersende ich Ihnen anbei die Promotionsarbeit, welche mehr und ausführlichere Informationen zu unseren Ergebnissen bezgl AML und allogener HSZT enthält. Die Promotionsarbeit ist an der Universität Rostock eingereicht, die schriftlichen Gutachten liegen vor und nächste Woche Dienstag erfolgt die mündliche Verteidigung. Wesentliche Informationen für Sie dürften auf den Seiten 41 und 45 enthalten sein.

Mit freundlichen Grüßen  
Christian Junghanß

--

Prof. Dr. Christian Junghanß

Abt. Hämatologie/ Onkologie  
Klinik für Innere Medizin  
Universität Rostock  
18057 Rostock, Germany  
Tel: +493814947421  
Fax: +493814947422  
[www.onkologie-rostock.de/tumorimmunologie](http://www.onkologie-rostock.de/tumorimmunologie)

Seite 1

Seite 2 von 6

Dissertation (Auszug)

Aus der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Klinik für Innere Medizin der  
Universität Rostock

Prof. Dr. med. C. Junghanß

**Prognosefaktoren für Patienten mit AML und MDS**  
**-eine retrospektive Auswertung von 157 konsekutiven Patienten**

Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

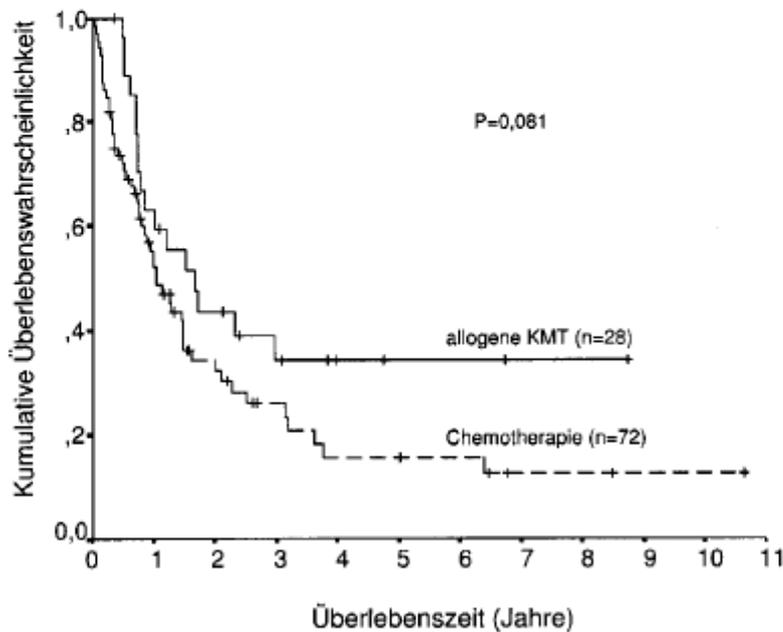
vorgelegt von  
Michaela Waak  
(geb. am 15.12.1979 in Zittau)  
aus Rostock

Rostock, 2005

Die mediane Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und allogener HSZT betrug sechs Monate (Spannweite 3-31 Monate).

Das mediane Überleben der Patienten, die eine allogene HSZT erhielten, betrug 20 Monate (Spannweite vier Monate bis 106 Monate), wobei 17 Patienten (61%) innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben. Für die Patientengruppe ohne allogene HSZT betrug das mediane Überleben 13 Monate (Spannweite fünf Tage bis 129 Monate), wobei 52 Patienten (72%) innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben.

Beim Vergleich des Überlebens der Patienten, die im Verlauf eine allogene HSZT als Therapie erhielten, mit der Patientengruppe, die keine HSZT erhielt, ergab sich ein Trend zum besseren Überleben für die Gruppe, die eine allogene Transplantation erhielt ( $p=0,081$ ) (Grafik 8). Der Beobachtungszeitraum begann für die Patienten, die eine allogene HSZT erhielten mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose.



**Grafik 8:** Kaplan-Meier Überlebenskurven für die Patientengruppe, die als Therapie im Verlauf zusätzlich zu einer initialen Chemotherapie eine allogene HSZT erhielt bzw. für die Patientengruppe, die ausschließlich eine Chemotherapie erhielt ( $p=0,081$ )

### 4.3. Univariate und multivariate Risikofaktoranalyse bei AML Patienten

Um unabhängige Risikofaktoren zu identifizieren, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Dazu wurden zunächst Prognosefaktoren ausgewählt, die in der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier einen Wert  $p < 0,05$  im Logrank-Test aufwiesen. Dies waren die Faktoren Alter, Genese der AML, zytogenetische Risikogruppe, Leukozytenzahlen, CD34 Oberflächenexpression der AML-Zellen, Therapie und Zeitpunkt der Erstdiagnose (Tabelle 13). Zusätzlich wurde die Variable allogenen HSZT im Verlauf der Therapie in die Analyse mit eingeschlossen.

Für diese Faktoren wurde eine bivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt und Faktoren, deren unadjustiertes Relatives Risiko ein  $p < 0,20$  hatten, wurden in die multivariate Analyse der Cox-Regression übernommen. Aus diesem Modell ergab sich das adjustierte Relative Risiko, welches eine Beurteilung des unabhängigen Prognoseeinflusses erlaubt.

Primär wurde die Analyse der Prognosefaktoren unter Einbezug aller erfassten AML Patienten durchgeführt.

In der bivariaten Analyse nach der Cox-Regression zeigte sich dabei für Patienten mit einem Alter  $\geq 60$ , einer palliativen oder supportiven Therapie, einer sekundären Genese der AML, einer intermediären oder schlechten zytogenetischen Risikogruppe, einer über 50 Gpt/l erhöhten Leukozytenzahl und einer Erstdiagnose nach 1997 ein signifikant erhöhtes Relatives Risiko hinsichtlich des Versterbens (jeweils  $p < 0,05$ ). Für Patienten mit CD34 exprimierenden AML-Zellen und Patienten mit einem anderen FAB-Subtyp als AML M3 zeigte sich ein Trend zu einem erhöhten Relativen Risiko hinsichtlich des Versterbens ( $p < 0,20$ ).

In der multivariaten Cox-Regression zeigte sich für Patienten, die eine kurative Therapie erhielten, und für Patienten, die der guten zytogenetischen Risikogruppe angehörten, ein signifikant besseres Relatives Risiko hinsichtlich des Gesamtüberlebens ( $p < 0,05$ ).

Aufgrund des signifikanten Einflusses der Therapie auf die Prognose der Patienten wurde eine multivariate Analyse der Risikofaktoren Leukozytenzahl, Höhe der LDH, zytogenetische Prognosegruppe, CD34 Positivität der AML-Zellen, Genese, Subtyp AML M3, HSZT im Verlauf und Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Patientengruppe der 100 kurativ behandelten AML Patienten durchgeführt. Für die multivariate Analyse wurden nur Faktoren mit einem  $p < 0,20$  in der bivariaten Cox-Regression ausgewählt.

Tabelle 13: Multivariate Analyse ausgewählter Risikofaktoren für das Versterben innerhalb der mit kurativem Ansatz therapierten Patientengruppe (p-Werte &lt;0,05 sind hervorgehoben)

Risikofaktor	univariates RR (95% CI)	p	multivariates RR (95% CI)	p
<b>Leukozytenzahl (Gpt/l)</b>				
>10 und ≤50 vs ≤10*	1,1 (0,6-1,8)	0,806	1,0 (0,5-2,0)	0,910
>50 vs ≤10*	1,7 (0,8-3,6)	0,148	0,9 (0,4-2,4)	0,871
<b>LDH (U/l)</b>				
LDH>2000 vs ≤2000*	1,5 (0,9-2,6)	0,150	1,5 (0,7-3,1)	0,285
<b>Zytogenetik laut MRC 10</b>				
intermediär vs gut*	7,6 (1,1-55,2)	<b>0,044</b>	6,1 (0,7-51,6)	0,094
schlecht vs gut*	17,7 (2,3-137)	<b>0,006</b>	16,8 (1,8-154)	<b>0,012</b>
<b>CD34 auf AML-Zellen</b>				
CD34 <sup>+</sup> vs CD34 <sup>-</sup> *	2,0 (1,0-3,9)	<b>0,047</b>	2,1 (1,0-4,4)	<b>0,046</b>
<b>Genese der AML</b>				
sekundär vs primär*	1,5 (0,9-2,5)	0,087	0,9 (0,5-1,7)	0,764
<b>FAB-Subtyp</b>				
alle anderen vs AML M3*	5,7 (0,8-41,2)	0,084	2,7 (0,3-24,9)	0,372
<b>Therapie</b>				
kurativ vs HSZT*	1,6 (0,9-2,8)	0,084	2,5 (1,3-4,9)	<b>0,008</b>
<b>Datum der Erstdiagnose</b>				
ED vor 97 vs ED nach 97*	1,5 (0,9-2,6)	0,129	2,2 (1,1-4,2)	<b>0,025</b>

(mit \* gekennzeichnet ist die jeweilige Referenzgruppe)

P487

**Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation compared to intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia according to cytogenetic risk groups: a matched pairs analysis**

*Ruck S., Knopp A., Krentz H., Jost K., Hilgendorf I., Kahl C., Wolff D., Leithauser M., Casper J., Freund M., Junghanss C.*  
Universität Rostock, Rostock, D

**Background:** Acute myelogenous leukemia (AML) is a heterogeneous disease with different cytogenetic alterations. Prior studies have shown that cytogenetic risk groups can be defined that differ in their response to conventional chemotherapy and to allogeneic stem cell transplantation (SCT). Whether patients of the intermediate cytogenetic risk group benefit from SCT remains currently unclear.

**Aims:** To compare in matched pairs analyses the role of treatment (allogeneic SCT vs. chemotherapy) in regards to cytogenetic risk groups, age and achievement of CR as a predictor of response to therapy and long term survival.

**Methods:** 102 patients with AML treated at the University of Rostock between 2/95 and 7/05 were included. In 34 patients ('cases', median age 47 years) allogeneic SCT was performed. For every case 2 matching controls who received chemotherapy only were identified (n = 68, median age 58 years). Matching criteria were cytogenetic risk groups (100%) and age at time of first diagnosis (<60 years vs. ≥60 years; 59%). According to the AML-MRC 10 trial cytogenetic risk groups were defined as favorable, intermediate and unfavorable.

**Results:** Median survival of all cases (n = 34) was 739 days vs. 565 days of controls (n = 68; p = 0.17). In the favorable risk group median survival of cases (n = 3) was 1,004 days vs. 1,419 days of controls (n = 6; p = 0.16). In the intermediate group cases (n = 25) had a significantly longer median survival (789 days) compared to 558 days of controls (n = 50; p = 0.05). In the unfavorable group (n = 18) median survival of cases (n = 6) was 396 days vs. 164 days of controls (n = 12, p = 0.13). In patients <60 years (n = 60) median survival was 693 days, (cases (n = 29): 782 days; controls (n = 31): 610 days; p = 0.14). Patients ≥60 years (n = 42) had a median survival of 522 days, (cases (n = 5): 491 days vs. controls (n = 37): 526 days, p = 0.61). In 73 patients who achieved a CR, median survival was 714 days in cases (n = 26) vs. 735 days in controls (n = 47; p = 0.67). Of 28 patients that did not achieve a CR cases (n = 8) had a longer median survival (818 days) compared to controls (n = 20: 181 days; p = 0.01). Multivariate cox regression showed that cytogenetic risk groups (p < 0.001), achievement of CR before SCT (p < 0.001) and type of therapy (SCT vs. chemotherapy, p = 0.03) significantly influenced overall survival.

**Conclusion:** Our data suggest that patients in the intermediate risk group profit from allogeneic SCT, as cases have a significantly longer OS. In patients that do not reach a CR, allogeneic SCT seems to lead to significantly longer OS.

<b>Dok. Nr.</b>	<b>Anfrage an</b>	<b>Antwort von</b>
<b>E9</b>	05.10.2006 Prof. Niederwieser Leipzig	Verweis auf Abstract ASH Jahrestagung 2006; Telefonische Ankündigung, jedoch keine Übersendung von ergänzenden Daten bis 03/2007

Anfrage: Siehe exemplarisches Anschreiben zu E2.

ASH 2006 (Blood 2006; 108(11): 321)

**Hematopoietic Cell Transplantation After a Low-Dose, Total-Body Irradiation Based Regimen in Elderly Patients with AML: a Multicenter, Multinational Prospective HOVON/SAKK/OSHO Study.**

*Dietger Niederwieser Jan Cornelissen, Haifa Kathrin Al-Ali, Leo Verdonck, Alots Gratwohl, Claudia Nehring, Rainer Krahl, Cornelia Becker, Sabine Leiblein, Wolfram Poenisch, Thoralf Lange, Rainer Storb and Bob Lowenberg for the OSHO/HOVON/SAKK study group.*

Department of Hematology/Oncology, University of Leipzig, Germany

Despite reaching initial CR, most elderly AML patients relapse within 2 years of diagnosis and die within 3 years. Following favourable feasibility and phase II studies, we have investigated the role of allogeneic HCT after low dose TBI as consolidation therapy in these patients. Patients were included within the OSHO and HOVON/SAKK protocols and, upon attaining CR1, were treated after the induction and first consolidation in the OSHO protocol and after the second induction cycle in the HOVON/SAKK protocol. Patients received allogeneic, related HCT whenever a family donor was available. Dedicated HOVON/SAKK and OSHO centers used unrelated HCT in patients lacking a family donor. *Patients and methods:* Between May 7, 2002 and August 15, 2005 a total of 83 patients with a median age of 62 (range 40-74) years received low dose TBI based preparative regimens followed by related (n=54) or unrelated (n=29) HCT. There was no difference in age between patients with related (median 63, range 51-74 years) and unrelated grafts (median 61, range 40-72 years), but secondary AML was more frequent in those receiving unrelated HCT (46%) compared to related HCT (15%). The interval from start of the last chemotherapy to HCT was median 80 (36-206) days and 74 (46-184) days for related and unrelated HCT respectively (p=0.46). Three patients in the unrelated group received bone marrow, all others received peripheral blood stem cells. *Results:* Hematological toxicity was minimal. Absolute neutrophil counts remained above  $500\mu\text{L}^{-1}$  in 25% of the patients. A median of 0 (range 0-48) and 0 (range 0-14) units of packed red cells and platelets were required. Six patients (7%) rejected. Acute GvHD grades II-IV was diagnosed in 22% and chronic GvHD at 2 years in 23% of the patients. A total of 18 patients received donor lymphocyte transfusions either for relapse (n=13) or for mixed chimerism/graft rejection. OS at 2 years was  $51\pm 7\%$  following related- and  $65\pm 0.10\%$  following unrelated-HCT. Similarly, DFS was  $39\pm 7\%$  and  $54\pm 10\%$  for patients with related and unrelated donors respectively. As in previous protocols, the non-relapse mortality amounted to  $22\pm 7\%$  for related and  $17\pm 9\%$  for unrelated HCT. The major reason for failure was a RI of  $50\pm 0.09\%$  and  $35\pm 10\%$  for related and unrelated HCT

respectively. Median follow up reached 22 (range 10-41) months. Age < or >60 years did not influence survival (OS median  $54 \pm 7\%$  vs,  $59 \pm 10\%$  and DFS  $43 \pm 8\%$  vs.  $47 \pm 10\%$  for  $\geq 60$  yrs and <60 yrs respectively;  $p=0.82$ ). Results of patients over  $\geq 60$  yrs ( $n=55$ ) were compared to patients  $\geq 60$  yrs with intermediate and high risk cytogenetics who were treated in the OSHO protocol either over the same period ( $n=38$ ) or during the complete study period ( $n=103$ ), but who received a second consolidation with chemotherapy. The OS at 3 years was  $54.0 \pm 0.07\%$  for the HCT arm and  $41.0 \pm 5\%$  for the chemotherapy arm. *Conclustons:* These results confirm those of a phase II study published previously on referred patients with AML at different stages of disease. OS at 3 years was higher in patients receiving HCT than in those receiving chemotherapy.

<b>Dok. Nr.</b>	<b>Anfrage an</b>	<b>Antwort von</b>
<b>E10</b>	10.10.2006 Dr. Stelljes Münster	18.12.2006 Verweis auf Langzeitdaten der Publikation von Stelljes et al. 2005 [186] (s. a. Abstract ASH Jahrestagung 2006)

Anfrage: Siehe exemplarisches Anschreiben zu E2.

Seite 1 von 4

Sehr geehrte Frau Dr. Herrmann-Frank

Bei der von uns in Blood 2005 publizierten Studie (Blood. 2005 Nov 1;106(9):3314-21) handelt es sich um eine abgeschlossene Phase 2 Studie. Die relevanten Informationen zum Studiendesign finden Sie in der o.g. Publikation (Methodenteil). Die entsprechenden Daten zur Anzahl der Patienten sowie zu den Patientencharakteristika finden Sie ebenfalls in der Publikation. Die behandelten Patienten wurden von extern oder klinikintern zur Transplantation zugewiesen. Die Indikationsstellung zur Transplantation bei Patienten in erster kompletter Remission erfolgte innerhalb von Studien (AMLCG oder SHG). Bei Patienten mit AML in CR2 bzw. mit rezidivierender / refraktärer AML ergibt sich die Indikation zur Transplantation aus dem Remissionsstatus (siehe auch <http://www.dag-kbt.de/inkat/Indikationskatalog/Konsensus%20DAG%20KBT%201104c.htm>).

Die Einteilungen in zytogenetische Risikogruppen erfolgten entsprechend der jeweiligen Studienvorgaben. Die genannten Studienprotokolle werden von den Studienleitern Prof. Ehninger (SHG) oder Prof. Büchner (AMLCG) koordiniert – Einzelheiten zu diesen Protokollen sind veröffentlicht und können über die jeweiligen Studiengruppen erfragt werden.

Die Daten zu Punkt 2d bis 2k sind im anliegenden Flussdiagramm dargestellt. Einzelheiten zu den Untergruppen können der Publikation (Blood. 2005 Nov 1;106(9):3314-21) entnommen werden. Ein aktualisiertes follow-up (med. follow-up von 41,3 Monaten) ist der Publikation zum ASH 2006 zu entnehmen (Abstract siehe unten). Alle eingeschlossenen Studienpatienten wurden allogent transplantiert und gehen in die Studiauswertung ein. Ein direkter Vergleichsarm zu nicht-transplantierten Patienten war nicht vorgesehen. Eine Subgruppenanalyse der Patienten transplantiert in 1. CR hatte ich Ihnen in meiner letzten Stellungnahme vom 14.09.06 vorgelegt (Tabelle 1 und 2).

Ich hoffe, dass diese zusätzlichen Angaben eine abschließende Beurteilung unserer Studie ermöglichen werden. Sollten Sie noch konkrete Fragen zu einzelnen Punkten haben bin ich gerne bereit, soweit möglich, diese zeitnahe zu beantworten.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. M. Stelljes

**Flussdiagramm**

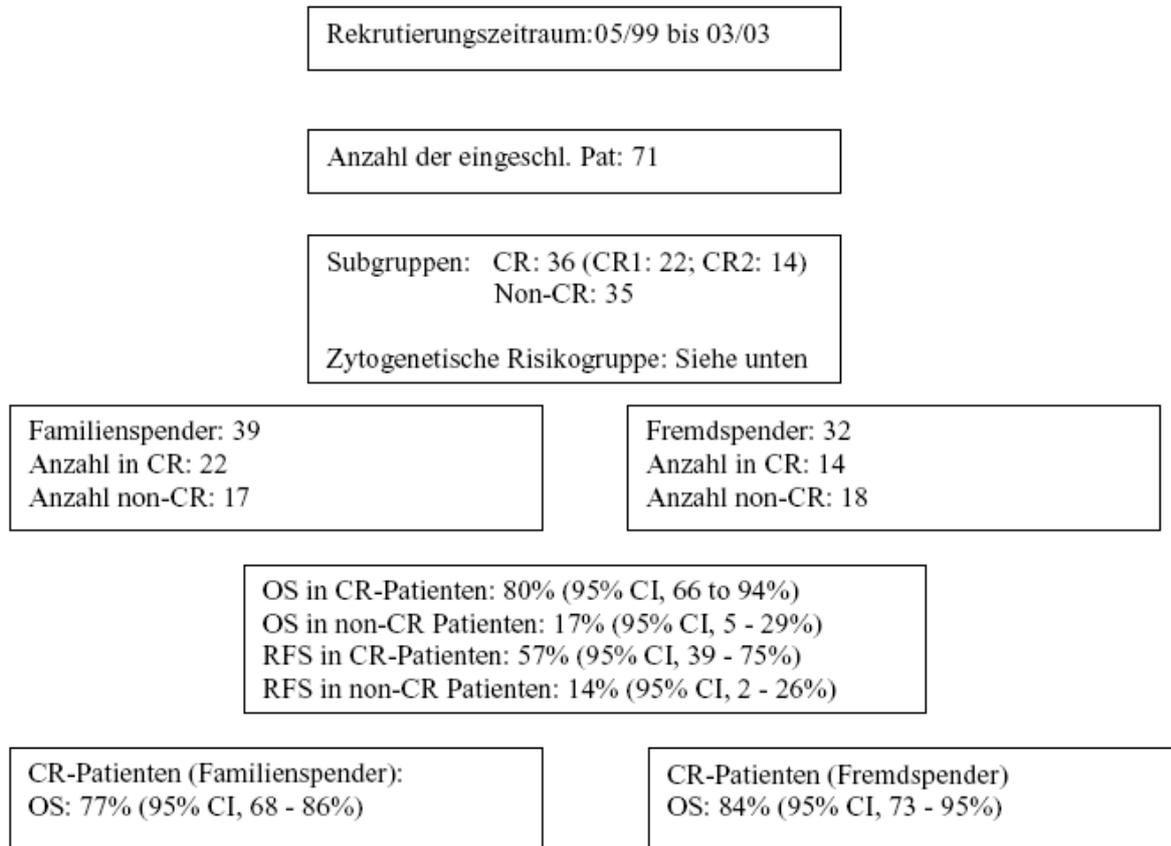


Tabelle 1: Patienten transplantiert in CR und nicht-CR (n=71)

Spender	Med. Alter	CR2	Non-CR	Zytogenetik
Familie n= 39	51 (27 – 64)	7/39 (18%)	17/39 (44%)	günstiger Karyotyp n= 3 (7%) intermed. Karyotyp n= 29 (74%) ungünstiger Karyotyp n= 4 (9%)
Fremd n= 32	51,5 (27-62)	7/32 (22%)	18/32 (56%)	günstiger Karyotyp n= 2 (6%) intermed. karyotyp n= 18 (56%) ungünstiger Karyotyp n= 10 (31%)

Tabelle 2: Patienten transplantiert in CR (n=36)

Spender	Med. Alter	CR2	Zytogenetik
Familie n= 22	49 (27 – 64)	7/22 (32%)	günstiger Karyotyp n= 3 (14%) intermed. Karyotyp n= 17 (77 %) ungünstiger Karyotyp n= 2 (9%)
Fremd n= 14	48,5 (27-62)	7/14 (50%)	günstiger Karyotype n= 2 (14%) intermed. Karyotyp n= 7 (50%) ungünstiger Karyotyp n= 3 (21%)

CR-Patienten mit günstigem Karyotyp hatten folgende zusätzliche Risikofaktoren: 4 Patienten befanden sich nach Rezidivtherapie in 2. CR. Ein Patient (Familienspender) hatte eine sekundäre AML (t[8;21] mit zusätzlichen komplexen Veränderungen in der Zytogenetik). CR-Patienten mit intermediären Risiko / Karyotyp transplantiert von einem Fremdspender hatte alle zusätzliche Risikofaktoren (CR2, sAML und/oder verzögertes Therapieansprechen).

ASH 2006 (Blood 2006; 108(11): 3016)

**Conditioning with 8 Gy total body irradiation and fludarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia: projected 4-year update**

Seventy-one patients with acute myeloid leukemia (AML), most of them (63/71) considered ineligible for conventional allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), were enrolled into a phase II study on reduced intensity myeloablative conditioning with fractionated 8 Gy total body irradiation (TBI) and fludarabine (120 mg/m<sup>2</sup>) (Blood. 2005 Nov 1;106(9):3314-21). Patients received mobilized peripheral blood stem cells (n=68) or bone marrow (n=3) from siblings (n=39) or unrelated donors (n=32). HLA-typing was performed for HLA-A, -B, -Cw (serological matching or intermediate resolution DNA typing), DRB1 and DQB1 (high resolution DNA typing). Three patients had unrelated donors with an allele mismatch in HLA DRB1 (2 with an additional mismatch in HLA Cw) and 7 patients were transplanted from unrelated donors with an antigen mismatch in HLA Cw. Thirty-six patients were transplanted in complete remission (CR) and 35 with untreated or refractory disease (non-CR). Median patient age was 51 years (range, 20-66). Sustained engraftment was attained in all evaluable patients. With a median follow-up of now 41.3 months (range, 20.4-70.4) in surviving patients, probabilities of overall survival for patients transplanted in CR and non-CR were 80% (95% CI, 66 to 94%) and 17% (95% CI, 5 - 29%) at 4 years, respectively. Relapse-free survival rates were 57% (95% CI, 39 - 75%) and 14% (95% CI, 2 - 26%). Of the 35 evaluable patients transplanted in CR, 10 patients suffered a relapse between days 68 and 868 after transplantation (cumulative incidence 29%). Five patients with late relapse (>1 year after transplantation) achieved a subsequent CR after conventional chemotherapy, blood stem cell boost and treatment with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, lasting 2000+, 1841+, 909+, 847+ and 480 days, respectively. Depending on donor type, relapse-free survival was similar in patients transplanted from unrelated or sibling donors. Overall survival in patients transplanted in complete remission from unrelated vs. sibling donors was 84% (95% CI, 73 - 95%) vs. 77% (95% CI, 68 - 86%). The cumulative incidence of non-relapse mortality (NRM) in CR patients was 11% at 4 years and beyond (3 patients deceased before day 100 and 1 patient 25 months after transplantation), but amounted to 37% at 4 years in non-CR patients. Nine of the 33 surviving patients (27%) have actually active chronic GvHD (5 limited and 4 extensive disease). This update confirms that allogeneic HSCT from related or unrelated donors with 8 Gy TBI/fludarabine conditioning is feasible with low NRM and preserved long-term antileukemic activity in AML patients in first or later CR.

<b>Dok. Nr.</b>	<b>Anfrage an</b>	<b>Antwort von</b>
<b>E11</b>	01.09.2006 Prof. Zander Hamburg	14.09.2006 Ankündigung, jedoch keine Übersendung von ergänzenden Daten bis 03/2007 von Daten.

Anfrage: Siehe exemplarisches Anschreiben zu E2.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen



IQWiG · Dillenburger Str. 27 · 51105 Köln-Kalk

Herrn

Prof. Dr. Dr. h. c. Axel Rolf Zander  
Universitätsklinikum Eppendorf  
Transplantationszentrum  
Abteilung Knochenmarktransplantation  
Martinistr. 52

20246 Hamburg

**Institutsleitung**

Prof. Dr. med. P. T. Sawicki

**Anschrift**

IQWiG  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

**Assistentin**

Kerstin Ehlgren

☎ 0221- 35685-3

☎ 0221- 35685- 802

✉ iqwig@iqwig.de

01.09.2006

Vorbericht N05/03-A „Stammzelltransplantation bei der Indikation Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) und Akuter Myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen“

Sehr geehrter Herr Kollege Zander,

bei der Erörterung der Stellungnahmen am 29.08.2006 in unserem Institut haben Sie und Ihre Kollegen uns die Zurverfügungstellung zusätzlicher Daten zu unserem Bericht zugesagt. In diesem Zusammenhang wäre ich Ihnen dankbar, wenn Sie uns die Originaldaten Ihrer in diesem Jahr publizierten Studie von Dahlke et al., bei der Sie Co-Autor sind (Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation; Bone Marrow Transplantation 2006; 37: 155-163) zur Verfügung stellen würden.

Es geht uns hierbei um die Beantwortung der Frage, ob die Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie vergleichbare Ergebnisse bei der Verwendung von Stammzellen von verwandten bzw. unverwandten Spendern liefert. Bei unserem Auftrag handelt es sich um die Beantwortung dieser Frage bei erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre). Aus der genannten Publikation lassen sich diesbezüglich die Daten nicht eindeutig entnehmen, so dass wir zusätzliche Auswertungen durchführen möchten.

Ich wäre Ihnen verbunden, wenn Sie uns die Daten bis zum 15. September 2006 zur Verfügung stellen könnten.

Für Ihre Hilfe darf ich mich schon heute im Voraus herzlich bedanken und verbleibe

mit freundlichen kollegialen Grüßen

P. T. Sawicki

**Finanzamt Köln-Ost**  
218/5764/0426

**Bankverbindung**  
Stadtsparkasse Köln  
BLZ: 370 501 98  
Kontonr: 24762122

Seite 1 von 1

-----  
Von: KMT-Sekretariat [mailto:bmt@uke.uni-hamburg.de]  
Gesendet: Donnerstag, 14. September 2006 16:52  
An: IQWIG  
Cc: renae.arnold@charite.de; Martin.Bornhaeuser@uniklinikum-dresden.de;  
Gerhard.Ehninger@uniklinikum-dresden.de; mathias.freund@onkologie-rostock.de;  
glasmacher@uni-bonn.de; goekbuget@em.uni-frankfurt.de; u.holtkamp@leukaemie-  
hilfe.de; thomas.klingebiel@kgu.de; K.Kolbe@3-med.klinik.uni-mainz.de;  
neubauer@staff.uni-marburg.de; renz@dgho.de; rudolf@dgho.de;  
christoph.schmid@2med.zk.augsburg-med.de; aschmidt@dkms.de;  
h.schrezenmeier@blutspende.de; schwerdtfeger.kmt@dkd-wiesbaden.de; stelljes@uni-  
muenster.de; juergen.finke@uniklinik-freiburg.de; bernhard.kremens@medizin.uni-  
essen.de; dietrich.beelen@uni-essen.de; einsele\_h@klinik.uni-wuerzburg.de;  
ernst.holler@klinik.uni-regensburg.de; 'Kolb, Hans-Jochem Prof. Dr. med';  
dietger@medizin.uni-leipzig.de  
Betreff: Auswertung AML, MUD

Sehr geehrter Herr Sawicki,

wir führen zur Zeit eine Analyse der AML-Behandlung älterer Patienten mit reduced intensity conditioning durch.

Alter: &#8805; 18, MRD: n = 14, MUD: n = 32, Chemotherapie n = 86.

Die Analyse wird voraussichtlich Ende Oktober beendet sein. Ich werde Ihnen die Daten zur Verfügung stellen.

Mit freundlichem Gruß

Ihr

Prof. Dr. Axel R. Zander

Sehr geehrter Herr Sawicki,

wir führen zur Zeit eine Analyse der AML-Behandlung älterer Patienten mit reduced intensity conditioning durch.

Alter: &#8805; 18, MRD: n = 14, MUD: n = 32, Chemotherapie n = 86.

Die Analyse wird voraussichtlich Ende Oktober beendet sein. Ich werde Ihnen die Daten zur Verfügung stellen.

Mit freundlichem Gruß

Ihr

Prof. Dr. Axel R. Zander

Secretariat  
University Hospital Hamburg-Eppendorf  
Transplant Center

<b>Dok. Nr.</b>	<b>Anfrage an</b>	<b>Antwort von</b>	
<b>E12</b>	22.09.2006 Dr. Schmid Augsburg	19.10.2006	Antwort auf Anfrage zur Definition von Risikogruppen vergleichbar der Gruppe der therapierefraktären Patienten

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen



IQWiG · Dillenburger Str. 27 · 51105 Köln-Kalk

Vorab per Mail: [christoph.schmid@2med.zk.augsburg-med.de](mailto:christoph.schmid@2med.zk.augsburg-med.de)

Herrn

Dr. Christoph Schmid

Klinikum Augsburg

II. Medizinische Klinik

Postfach 101920

86009 Augsburg

**Institutsleitung**

Prof. Dr. med. P. T. Sawicki

**Anschrift**

IQWiG

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Assistentin

Kerstin Ehlgren

☎ 0221- 35685-3

☎ 0221- 35685- 802

✉ [iqwig@iqwig.de](mailto:iqwig@iqwig.de)

22.09.2006

Sehr geehrter Herr Dr. Schmid,

in der von uns durchgeführten wissenschaftlichen Erörterung zur Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien am 29.08.2006 wurde vereinbart, dass wir uns an Sie zur Klärung der Definition von Hochrisikogruppen wenden können. Wir bitten Sie daher, uns die Subgruppen von Patienten bei ALL bzw. AML zu benennen, die vergleichbar therapierefraktären Patienten eine infauste Prognose haben. Wie bei Patienten mit refraktärem Verlauf wollen wir uns am Gesamtüberleben orientieren: OS  $\leq$  10% in 6 Monaten ohne oder mit palliativer Therapie. Wir bitten darum, Ihre Angaben mit entsprechenden Literaturzitaten zu belegen.

Wir dürfen um schnellstmögliche Rückmeldung bitten und verbleiben

mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. Sawicki', is written over the typed name.

**Finanzamt Köln-Ost**  
218/5764/0426

**Bankverbindung**  
Stadtsparkasse Köln  
BLZ: 370 501 98  
Kontonr: 24762122

Seite 1 von 4

Seite: - 1 -

**Klinikum Augsburg, II. Medizinische Klinik**

Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Chefarzt Prof. Dr. G. Schlmöck  
Einheit für Stammzelltransplantation  
Leitung: Dr. C. Schmid  
Tel 0821 4004060  
Fax 0821 400 4812  
email: Christoph.Schmid@2med.zk.augsburg-med.de



Datum: 19.10.06

Herrn  
Prof. Dr. P. T. Sawicki  
Leiter des Instituts für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

**EINGEGANGEN 19. Okt. 2006**

Betrifft: Ihre Anfrage zur Definition von Hochrisiko-Leukämien vom 22.09.2006

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

haben Sie besten Dank für Ihre Anfrage, zu der ich wie folgt Stellung nehmen möchte:

Sie haben nach Subgruppen von Patienten mit AML oder ALL gefragt, die „vergleichbar therapierefraktären Patienten eine infauste Prognose haben“. Als Orientierung haben Sie „ein Gesamtüberleben von  $\leq 10\%$  in 6 Monaten ohne oder mit palliativer Therapie“ angegeben.

Hierzu ist anzumerken, dass so gut wie jede akute Leukämie ohne Therapie innerhalb von 6 Monaten zum Tode führt. Mir sind keine aktuellen Studien bei jüngeren Patienten mit akuter Leukämie bekannt, in denen ein Arm ohne Therapie den natürlichen Verlauf dieser Erkrankungen beurteilen ließe. Sicher stimmen Sie mir zu, dass ein solches Vorgehen absolut unethisch wäre und von den Patienten zu Recht als absurd zurückgewiesen würde.

Der Begriff „palliative Therapie“ wird bei der Behandlung von akuten Leukämien üblicherweise nur dann verwendet, wenn anstelle intensiver Chemotherapie oder einer Transplantation sehr milde, meist orale Therapien, z.B. mit Hydroxyuracil oder 6-Mercaptopurin, eingesetzt werden. Dieses Vorgehen wird bei sehr ko-morbiden, sehr alten oder bereits extrem vorbehandelten Patienten gewählt, sicherlich nicht bei Patienten, die auf der Grundlage von Begleiterkrankungen oder Alter als Kandidaten für eine Stammzelltransplantation anzusehen wären. Insofern besitzt die in Ihrer Frage formulierte Definition von „infauster Prognose“ keine Grundlage in der Studienlandschaft, der publizierten Literatur oder der klinischen Realität. Es soll an dieser Stelle nochmals auf den grundlegenden Unterschied zwischen einer akuten Leukämie als primär disseminierter und prinzipiell kurabler Erkrankung und einem

Stenglinstraße  
86156 Augsburg

Telefon  
0821/400-01

Telefax  
0821/400-3331

Seite 2 von 4

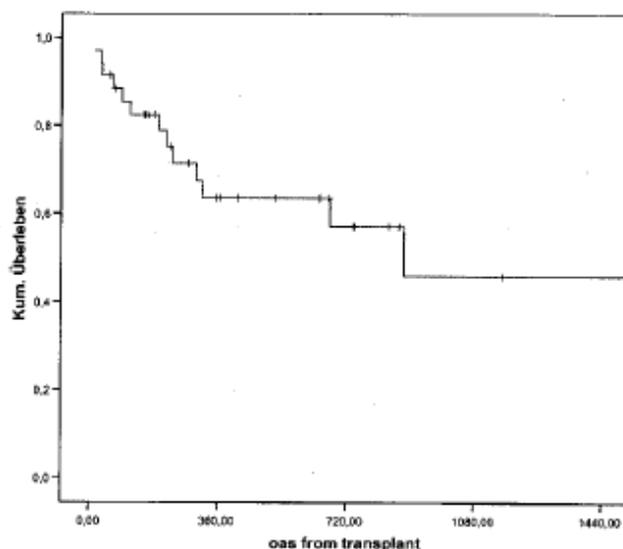
soliden Tumor hingewiesen werden. Bei letzterem definiert das metastasierte Stadium eine nicht mehr kurable Erkrankung und somit eine Palliativsituation, in welcher der Begriff der palliativen Chemotherapie zu Recht gebräuchlich und die Frage nach einer rein supportiven Behandlung bei einigen Entitäten berechtigt ist. Eine solche Situation liegt bei der akuten Leukämie aber nur in den o.g. Ausnahmefällen vor.

Zur Definition von Leukämien mit hohem Risiko: Bei den akuten Leukämien versucht die klinisch-wissenschaftliche Community, biologische und klinische Risikofaktoren zunächst für die Behandlung mit konventioneller Chemotherapie zu definieren (Diese kann einerseits bei einer Minderheit der Patienten kurativ sein und ist andererseits auch integraler Bestandteil aller Konzepte mit kurativer Intention, welche eine Stammzelltherapie enthalten. Insofern kann die konventionelle Chemotherapie sicherlich nicht als „palliativ“ bezeichnet werden.) Für die AML steht hierbei zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Analyse der zytogenetischen Aberrationen im leukämischen Klon ganz im Vordergrund.<sup>1,2</sup> Weitere bereits bei Diagnosestellung zu erhebende biologische Risikofaktoren sind in unserem ersten Paper beschrieben und mit Literaturzitaten belegt.<sup>2</sup> Darüber hinaus sind in jüngerer Zeit molekulare Veränderungen in den leukämischen Blasten identifiziert worden, welche mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind.<sup>3</sup> Schließlich ist das Alter ein etablierter Risikofaktor.<sup>4</sup> Zum zweiten lassen sich aus dem klinischen Verlauf heraus Risikopatienten identifizieren: Jeder Patient mit einem Rezidiv einer AML gilt als Hochrisikopatient<sup>5</sup>, Patienten mit einer kurzen Remissionsdauer (< 6 Monate bis < 1 Jahr, je nach Auswertung) haben eine besonders schlechte Prognose und werden übereinstimmend als refraktär, d.h. bezgl. der Prognose als mit den Patienten mit primär refraktärer Erkrankung gleichzusetzende Subgruppe, bezeichnet.<sup>6-8</sup> Auch die Zytogenetik spielt bei der rezidierten Erkrankung eine wichtige Rolle,<sup>9,10</sup> sodass sich das Risikoprofil eines Patienten immer aus biologischen, stadienabhängigen und außerleukämischen (Alter, Begleiterkrankungen) Faktoren zusammensetzt.

Für die ALL hat u.a. die deutsche ALL-Studiengruppe unter der Leitung von Herrn Prof. Hölzer aus Frankfurt identifiziert und in ihr aktuelles Studienkonzept integriert (vgl. Studien der GM-ALL auf der *homepage* des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“, [www.kompetenznetz-leukämie.de](http://www.kompetenznetz-leukämie.de)). Als ein Beispiel für eine biologisch definierte Hochrisikogruppe sei die Philadelphia-Chromosom positive ALL genannt. Auch hier gilt natürlich die Beurteilung des Risikos auf der Grundlage sowohl der biologischen, als auch der stadienbezogenen und der außerleukämischen Faktoren.

Bezgl. der Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei definierten Risikogruppen muss erneut darauf hingewiesen werden, dass randomisierten oder intern kontrollierte Studien für einzelne Risikogruppen wegen der geringen Fallzahlen noch viel schwieriger zu realisieren sind als bzgl. der Gesamtheit der akuten Leukämien. Außerdem sind etliche, insbesondere die biologischen Risikofaktoren noch nicht lange genug bekannt, um bereits in kontrollierten prospektiven Studien

bzgl. Ansprechen auf verschiedene Therapiemodalitäten ausreichend evaluiert worden zu sein. Aus diesem Grund kann erneut die Strategie des indirekten Vergleichs zur Bewertung nur dringend empfohlen werden. Beispiele für moderne Transplantationsstrategien, bei denen solche biologisch definierten Risikogruppen gezielt untersucht und ausgewertet wurden, sind in einer Arbeit der Fankfurter Gruppe zur Philadelphia-Chromosom positiven ALL<sup>11</sup>, zu AML mit komplexen Karyotypen in der Studie unserer Gruppe<sup>2</sup> und in der Ihnen von Herrn Dr. Stelljes, Münster, zur Verfügung gestellten Daten der AMLCG nachzulesen. Ergänzend füge ich eine noch unveröffentlichte Überlebenskurve nach allogener Stammzelltransplantation mit dem FLAMSA-RIC-Protokoll von 35 Patienten mit Aberrationen im Chromosom 7, (10 davon innerhalb eines komplexen Karyotyps, medianes Alter 52 Jahre, Stadium bei Transplantation: Remission, n=11, refraktär, n=15, unbehandelte Primärerkrankung oder Rezidiv, n=9) bei. Das OS nach 2 Jahren liegt bei 57%, nach 4 Jahren bei 45%.



Sehr geehrter Herr Professor Sawicki, ich hoffe, dass diese Ausführungen dazu dienen, die verschiedenen etablierten Risikofaktoren bei akuten Leukämien klarzustellen. Bei diesen Erkrankungen handelt es sich somit um klinisch und biologisch sehr heterogene Gruppen von Neoplasien, welche zunehmend die Entwicklung von individualisierten Therapiestrategien erfordern wird.

Für Rückfragen stehe ich gerne zur Verfügung, mit freundlichen Grüßen,

Dr. Christoph Schmid

Stenglinstraße  
86156 Augsburg

Telefon  
0821/400-01

Telefax  
0821/400-3331

Reference List

- (1) Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 2000;96:4075-4083.
- (2) 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;23:5675-5687.
- (3) Thiede C, Studel C, Mohr Bea. Analysis of Flt3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99:4326-4335.
- (4) Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: Results from AMLSG trial HD98\_B. *Blood* epub ahead of print. 2006.
- (5) Craddock C, Tauro S, Moss P, Grimwade D. Biology and management of relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2005;129:18-34.
- (6) Hiddemann W, Martin WR, Sauerland CM, Heinecke A, Buchner T. Definition of refractoriness against conventional chemotherapy in acute myeloid leukemia: a proposal based on the results of retreatment by thioguanine, cytosine arabinoside, and daunorubicin (TAD 9) in 150 patients with relapse after standardized first line therapy. *Leukemia*. 1990;4:184-188.
- (7) Estey EH. Treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2000;14:476-479.
- (8) Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R 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;108:1092-1099.
- (9) Kern W, Schoch C, Haferlach T et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia undergoing sequential high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S-HAM) salvage therapy: relevance of cytogenetic abnormalities. *Leukemia*. 2000;14:226-231.
- (10) Weltermann A, Fonatsch C, Haas OA et al. Impact of cytogenetics on the prognosis of adults with de novo AML in first relapse. *Leukemia*. 2004;18:293-302.
- (11) Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M et al. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2005;106:458-463.

**ANHANG F: Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung**

**Protokoll der wissenschaftlichen Anhörung**

**zum Vorbericht N05/03-A**

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

**am 29.08.2006, 11 Uhr**

**im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
in Köln**

**Vorbemerkung:**

Es handelt sich bei diesem Protokoll um ein Inhaltsprotokoll. Die Beiträge der Teilnehmer wurden zu Themenkomplexen zusammengefasst. Einzelne Beiträge sind daher nicht immer in chronologischer Reihenfolge aufgeführt.

## Teilnehmerliste

<b>Name</b>	<b>Organisation</b>
Prof. Dr. R. Arnold	Med. Klinik m. S. Hämatologie/Onkologie, Charité Berlin
Prof. Dr. W. Beelen	Klinik für KMT, Universitätsklinikum Essen
Dr. W. Bethge	Med. Klinik, Abt. II, Universitätsklinikum Tübingen
Dr. J. Bohlius	Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG)
Prof. Dr. M. Bornhäuser	Med. Klinik I, Universitätsklinikum Dresden
Dr. M. Brenske	Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)
Prof. Dr. G. Ehninger	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Dr. H. Eimermacher	Klinik für Hämatologie u. intern. Onkologie, Kath. Krankenhaus Hagen
Prof. Dr. H. Einsele	Med. Klinik II, Universitätsklinikum Würzburg
Prof. Dr. A. Engert	Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG)
Prof. Dr. M. Freund	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Prof. Dr. Ganser	SHG-Hannover AML 01/99-Studiengruppe (AML SG Hannover)
Prof. Dr. A. Gratwohl	European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
Prof. Dr. A. Heyll	MDK Nordrhein, Kompetenz Centrum Onkologie (KCO)
Prof. Dr. B. Hertenstein	Deutsch-Österreichische AML-Studiengruppe (AML SG Ulm)
Prof. Dr. D. Hoelzer	German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL SG); Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien (KN Leukämien)
Prof. Dr. E. Holler	Abt. Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Regensburg
Dr. U. Holtkamp	Dt. Leukämie- u. Lymphom-Hilfe

Fortsetzung

Fortsetzung Teilnehmerliste

<b>Name</b>	<b>Organisation</b>
PD Dr. K. Hübel	Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG)
Dr. U. Keller	III. Med. Klinik, Universitätsklinikum München
Prof. Dr. J. Kienast	Med. Klinik und Poliklinik A, Universitätsklinikum Münster
Prof. Dr. T. Klingebiel	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III, Universitätsklinikum Frankfurt
Dr. K. Kolbe	III. Med. Klinik, Universitätsklinikum Mainz
PD Dr. J. Krauter	SHG-Hannover AML 01/99-Studiengruppe (AML SG Hannover)
E.-B. Kruse	Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG)
Dr. Dr. C. Müller	Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD)
Dr. F. Naumann	Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG)
Prof. Dr. A. Neubauer	Klinik für Hämatologie, Universitätsklinikum Marburg
R. Pfeifer	G-BA Patientenvertretung
C. Rutt	Deutsche Knochenmarkspendedatei (DKMS)
Dr. R. Schlenk	Deutsch-Österreichische AML-Studiengruppe (AML SG Ulm)
Prof. Dr. M. Schleuning	Dt. Klinik für Diagnostik, Wiesbaden
Dr. N. Schlottmann	Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)
Dr. C. Schmid	II. Med. Klinik, Klinikum Augsburg
Dr. Dr. A. Schmidt	Deutsche Knochenmarkspendedatei (DKMS)
Dr. K. Schorn	Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)

Fortsetzung

Fortsetzung Teilnehmerliste

<b>Name</b>	<b>Organisation</b>
Prof. Dr. H. Schrezenmeier	Deutsches Register für Stammzelltransplantation (DRST)
PD Dr. R. Schwerdtfeger	Dt. Klinik für Diagnostik, Wiesbaden
Dr. J. Seidel	Clearingstelle Knochenmarkspenderregister der SpiK
Dr. M. Stelljes	Med. Klinik und Poliklinik A, Universitätsklinikum Münster
O. Weingart	Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG)
Prof. Dr. A. R. Zander	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)
PD Dr. A. Herrmann-Frank	IQWiG
Dr. H. Kirchner	IQWiG
K. Koch	IQWiG
PD Dr. S. Lange	IQWiG
Dr. F. Peinemann	IQWiG
Prof. Dr. P. Sawicki	IQWiG
Dr. G. Skipka	IQWiG

## Tagesordnung

Moderation: Prof. Dr. P. T. Sawicki

Begrüßung

Einleitung

- TOP 1        Vorstellung des Auftrags und der Vorgehensweise des IQWiG
- TOP 2        Vorstellung der Arbeit der Sachverständigengruppe
- TOP 3a\*      Heterogenität (biologische und genetische) der Leukämien
- TOP 3b\*      Methodische Vorgehensweise
- TOP 3        Fragestellung „Fremdspendertransplantation“
- Wahl der Vergleichsintervention
  - Vergleichbarkeit von Fremdspender- und Familienspendertransplantation
  - Familienspendertransplantation bei definierten Risikogruppen
    - Definition und Prognosedaten von Risikogruppen
    - Definition und Prognosedaten für therapierefraktäre Patienten
- TOP 4a\*      Transplantationsverfahren
- TOP 4        Fragestellung „Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation“
- Definition der Begriffe „nicht-myeloablative“ bzw. „dosisreduziert“
  - Prüfung auf Nutzen oder Zusatznutzen?
- TOP 5        Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufreinigung des Transplantats“
- Bewertete Verfahren (allogene Stammzelltransplantation)
  - „Purging“ (autologe Stammzelltransplantation)
- TOP 6        Verschiedenes

\* Zusätzliche in die Sitzung aufgenommene Tagesordnungspunkte

Beginn der Erörterung: 11 Uhr

### **Begrüßung und Einleitung**

Prof. Sawicki (IQWiG) begrüßt die Anwesenden und stellt kurz den formellen Ablauf dar. Es werde eine Tonaufzeichnung angefertigt und ein schriftliches Ergebnisprotokoll erstellt. Stellungnahmen und Protokoll würden im Abschlussbericht veröffentlicht und an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) weitergeleitet. Bis zu diesem Zeitpunkt würden alle Unterlagen und die wissenschaftliche Erörterung selbst vertraulich behandelt. Das Ende der Sitzung sei für 15 Uhr anvisiert, die Sitzung könne bei Bedarf auch länger dauern. Aufgrund der Satzung habe nur das Kuratorium ein Anrecht auf Stellungnahme. Das vom IQWiG durchgeführte Stellungnahmeverfahren, das sich sowohl an die Fachwelt als auch an die breite Öffentlichkeit wende, und die wissenschaftliche Erörterung seien ein zusätzliches Angebot des IQWiG. Die Erörterung heute diene ausschließlich der Diskussion der schriftlichen Stellungnahmen.

Prof. Sawicki (IQWiG) stellt im weiteren Verlauf die Auftragsbearbeitung durch das IQWiG vor. Die Bearbeitung des Auftrags erfolge nach den im Methodenpapier des Instituts festgelegten Kriterien und Abläufen. Nach der Auftragsvergabe durch den G-BA (eine Übersicht der Aufträge finde sich auf der Homepage des IQWiG) beauftrage das IQWiG eine unabhängige Expertengruppe mit dem Projekt, die sowohl über methodische als auch über die entsprechende medizinisch-fachwissenschaftliche Expertise verfügen müsse. Das erste öffentliche Produkt sei der Berichtsplan. In Zusammenarbeit mit dieser Sachverständigen-Gruppe würde dann die Literaturrecherche und die Studienbewertung durchgeführt, woraus als Ergebnis der Vorbericht resultiere. Sofern ein Vorbericht geändert werde, geschehe dies auf Basis der im Stellungnahmeverfahren aufgeführten Fragen nach Vollständigkeit und Richtigkeit. D. h., gibt es relevante Studien oder andere Aspekte, die nicht berücksichtigt worden sind, und/oder gibt es Angaben im Vorbericht, die nicht korrekt sind? Unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen werde der Abschlussbericht erstellt. Der G-BA müsse nicht den Empfehlungen des Abschlussberichts folgen. Er sei jedoch gehalten, eine abweichende Entscheidung zu begründen. Prof. Sawicki weist in diesem Zusammenhang auch auf das Prinzip des Verbotsvorbehalts bei der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im stationären und des Erlaubnisvorbehalts im ambulanten Sektor hin.

Auf die Frage von Stellungnehmenden erklärt Prof. Sawicki die Bezeichnung „Fachlich unabhängige/r Sachverständige/r“, die auf der Teilnehmerliste zu finden ist. Auf Grundlage der eingegangenen Darlegungen der potenziellen Interessenkonflikte entscheide ein Gremium des IQWiG, ob aus den eingereichten Unterlagen ein potenzieller Interessenkonflikt abzuleiten sei. Ist ein Interessenkonflikt aufgrund der Selbstauskunft auszuschließen, werde

der- bzw. diejenige als unabhängig bezeichnet. Im anderen Fall bleibe dieses Feld leer. Eine weitere Nachfrage erfolge bei den Stellungnehmenden nicht. Diese erfolge ggf. jedoch bei externen Sachverständigen, da per Gesetz das IQWiG nur mit fachlich unabhängigen Experten zusammenarbeiten dürfe. Das Verfahren sei mit dem Vorstand der Stiftung abgestimmt.

Die Stellungnehmenden äußern ihre Bedenken zu dieser Vorgehensweise, da sie fürchten, dass diese Angaben missbräuchlich verwendet werden könnten. Prof. Ehninger (DGHO) erklärt sich ausdrücklich mit der Beurteilung des IQWiG nicht einverstanden und bezeichnet sich selbst als fachlich unabhängig. Prof. Sawicki weist darauf hin, dass diese Unterlagen vertraulich behandelt würden. Auf Wunsch der Stellungnehmenden erklärt er sich bereit, die Teilnehmerliste in Kopie zur Verfügung zu stellen.

Prof. Sawicki stellt die Tagesordnung zur Diskussion. Folgende TOPs werden auf Wunsch der Stellungnehmenden ergänzt:

TOP 3a (vor TOP 3):

Heterogenität (biologische und genetische) der Leukämien

TOP 3b (vor TOP 3):

Methodische Vorgehensweise

TOP 4a (vor TOP 4):

Transplantationsverfahren

## **TOP 1      Vorstellung des Auftrags und der Vorgehensweise des IQWiG**

PD Dr. S. Lange (IQWiG), für diesen Auftrag zuständiger Ressortleiter (Nichtmedikamentöse Verfahren), stellt den Auftrag und die Vorgehensweise des IQWiG vor. Die zu prüfenden Interventionen seien durch den Auftrag vorgegeben worden. In mehreren Konkretisierungsgesprächen habe das IQWiG von der zuständigen Themengruppe im G-BA Vorschläge zu die zugehörigen Vergleichsinterventionen erhalten. Zur Diskussion der patientenrelevanten Endpunkte wurde die Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe kontaktiert und eine Vertreterin eingeladen.

Wie bereits dem Berichtsplan zu entnehmen gewesen sei, seien nicht nur randomisierte Studien in die Bewertung einbezogen worden. Für alle Fragestellungen hätte man deutlich niedrigere Evidenzstufen einschließlich retrospektiver Studien vorgesehen, soweit keine Studien höherer Evidenz vorgelegen hätten. Voraussetzung sei aber gewesen, dass es sich um kontrollierte Studien mit einer im Berichtsplan festgelegten Vergleichsgruppe handele. Für therapierefraktäre Patienten habe man darüber hinaus nicht kontrollierte Studien oder nur

einzelne Studienarme mit einer den Einschlusskriterien entsprechenden Prüflintervention betrachtet. Damit sei das IQWiG gemäß seiner Methodik der Aufgabe nachgekommen, das Evidenzniveau der Schwere der Erkrankung und dem Therapieverfahren anzupassen.

Fallserien könnten jedoch nur ausreichend sicher interpretiert werden, wenn der Krankheitsverlauf gut vorausgesagt werden könne und für das zu bewertende Therapieverfahren dramatische Effekte zu erwarten seien. Entsprechende Informationen lägen bei der Berichterstellung nur für die Gruppe der therapierefraktären Patienten vor.

Für die von vielen Stellungnehmenden geforderten indirekten Vergleiche zur Bewertung der Fremdspendertransplantation sei folgende Voraussetzung notwendig: Die Studien müssen vergleichbar sein, insbesondere im Hinblick auf das betrachtete Patientenkollektiv und den beiden Studien gemeinsamen Therapiearm. Dies sei allerdings bei Therapieverfahren, die einem stetigen Wandel unterliegen, oft nicht gegeben.

## **TOP 2      Vorstellung der Arbeit der Sachverständigengruppe**

Prof. Engert (CHMG) stellt die Arbeit der Sachverständigengruppe vor. Er selbst sei leitender Oberarzt der Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln und verfüge über langjährige klinische Erfahrung in der Behandlung von Leukämie- und Lymphompatienten. Die Klinik I für Innere Medizin sei eine der größten hämatologischen Abteilungen in Deutschland, behandle sehr viele Leukämiepatienten und beteilige sich an zahlreichen multizentrischen Leukämiestudien. Er selbst sei als Oberarzt eineinhalb Jahre für die allogene Stammzelltransplantation verantwortlich gewesen. Die Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG) sei 2000 im Rahmen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome gegründet worden, er selbst sei mit Gründung der Gruppe zum Coordinating Editor berufen worden. Die CHMG sei eine von 51 Reviewgruppen der Cochrane Collaboration und habe die Aufgabe, nach den Grundlagen der Cochrane Collaboration systematische Übersichtsarbeiten auf dem Gebiet hämatologischer Erkrankungen zu erstellen. Die Gruppe arbeite international und setze sich sowohl aus klinisch tätigen Ärzten als auch Methodikern zusammen, die über entsprechende Erfahrung im Bereich der Evidenz-basierten Medizin und Studienbewertung verfügen. Die CHMG habe im vergangenen Jahr die Bearbeitung dieses Auftrags übernommen. Bearbeitet worden sei der Auftrag von den Mitarbeitern der CHMG-Zentrale in Köln unter Einbeziehung von klinisch tätigen Ärzten der Klinik I für Innere Medizin, die über Erfahrung auf dem Gebiet der Stammzelltransplantation verfügen.

Auf die Frage nach dem Honorar, das die Gruppe vom IQWiG erhalten habe, erklärt Prof. Engert, dass die Mittel dazu eingesetzt würden, einzelne Mitarbeiter der CHMG-Zentrale zu finanzieren. Er persönlich habe kein Honorar erhalten. Prof. Sawicki fügt ergänzend hinzu, dass vom IQWiG ein Honorar von 500 € pro Arbeitstag für die Bearbeitung eines Auftrags

gezahlt werde, im Durchschnitt gehe man von 100 Arbeitstagen aus, wobei dieser Auftrag arbeitsaufwendiger gewesen sei. Das Honorar liege unter dem internationalen Durchschnitt.

Im Verlauf der sehr kontroversen Diskussion weist Prof. Engert darauf hin, dass die gemeinsame Diskussion ein wichtiger Bestandteil der umfassenden Bewertungen gerade von sehr komplexen Fragestellungen wie der allogenen Transplantation sei. Auf verschiedene Nachfragen erklärt der Gutachter, dass das Fazit in der letzten Version ohne Rücksprache mit der CHMG durch das IQWiG erstellt worden sei und er insbesondere den Zusatz, dass die Stammzelltransplantation nur im Rahmen klinischer Studien gerechtfertigt erscheint, ablehne.

Die folgenden Tagesordnungspunkte wurden gemeinsam behandelt:

**TOP 3a                    Heterogenität (biologische und genetische) der Leukämien**

**TOP 3b                    Methodische Vorgehensweise**

Die Stellungnehmenden üben bei folgenden Punkten an der Vorgehensweise und Berichterstellung des IQWiG Kritik:

- Dr. Schorn (DKG) kritisiert das Fazit für die allogene Fremdspendertransplantation bei der ALL. Der Auftrag beziehe sich nur auf die Bewertung dieser Transplantationsform beim refraktären Rezidiv der ALL. Frau Prof. Arnold (Berlin) fragt aufgrund dessen nach, ob die Fremdspendertransplantation bei anderen Indikationen der ALL als akzeptiert betrachtet werde. Die Frage ließ sich in diesem Rahmen nicht beantworten. Prof. Heyll (KCO) verweist auf das Krankenhausentgeltgesetz, nach dem die Kosten der Behandlung mit Ausnahme des studienbedingten Mehraufwands für Studienpatienten übernommen würden. Voraussetzung sei jedoch, dass ein Patient in eine Studie aufgenommen und nicht nur nach studienähnlichen Bedingungen behandelt werde.
- Prof. Gratwohl (EBMT) vermisst in dem Bericht eine klare Auftragsformulierung und die Formulierung des Ziels der Untersuchung. Er verweist auf die Seltenheit der Leukämien, so dass tatsächlich randomisierte Studien auf diesem Gebiet nicht zu erwarten seien. Nach seiner Ansicht fehlten die geeigneten Instrumente zur Bewertung einer solchen seltenen Erkrankung. Es sei ihm unverständlich, dass in einem Bericht zur Stammzelltransplantation das wichtigste Element der Familienspendertransplantation nicht behandelt worden sei. Darüber hinaus werde in dem Bericht nicht thematisiert, dass eine Studie von der Planung bis zur Veröffentlichung ca. 10 Jahre dauere und sich die Behandlungsverfahren in dieser Zeit fortentwickelten.
- Prof. Ehninger (DGHO) kritisiert, dass die Fachgesellschaft und die Studiengruppen – im Gegensatz zu der Aussage im Vorbericht – nicht kontaktiert und ggf. um zusätzliche Daten gebeten worden seien. Frau PD Dr. Herrmann-Frank (IQWiG) stellt klar, dass im

Vorbericht lediglich stehe, dass einzelne Autoren von Studien, bei denen es Klärungsbedarf bezgl. der Daten gegeben habe, angeschrieben worden seien. Darüber hinaus sei das Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien, das IBMTR und die EBMT um eine Aufstellung bisher unveröffentlichter Studien gebeten worden. Prof. Ehninger erklärt, dass ein Anschreiben an das Kompetenznetz nicht die direkte Kontaktaufnahme mit den Studiengruppen ersetzen könne.

- Von verschiedenen Seiten wird kritisiert, dass die Ergebnisse systematischer Reviews nicht in die Bewertung eingeflossen seien, was der Verfahrensordnung des G-BA widerspreche. Zitiert wird explizit der systematische Review von Hahn et al. 2006<sup>ii</sup>, der das Fazit des IQWiG widerlegen würde. Die Diskussion zwischen Prof. Hoelzer (GMALL-Studiengruppe) und PD Dr. Lange (IQWiG) ergibt, dass die Ergebnisse des Reviews unterschiedlich interpretiert werden.
- Ein weiterer Kritikpunkt ist die fehlende Einbeziehung indirekter Vergleiche. Dr. Dr. Schmidt (DKMS) zitiert in diesem Zusammenhang den Artikel von Song et 2003<sup>iii</sup>, der die Problematik bereits untersucht habe und in dem die Autoren die Einbeziehung indirekter Vergleiche befürworteten. PD Dr. Lange (IQWiG) verweist auf seinen einleitenden Beitrag, dass sich die methodischen Untersuchungen zu indirekten Vergleichen bisher nur auf randomisierte Studien bezögen und die Autoren den indirekten Vergleich durchweg kritisch betrachteten. Der dem zitierten Artikel zugrunde liegende HTA-Bericht sei darüber hinaus in seiner Einschätzung gegenüber indirekten Vergleichen deutlich reservierter.
- Die Stellungnehmenden vertreten die Position, dass die Familienspender- und die Fremdspendertransplantation anerkanntermaßen als gleichwertig betrachtet würden, und kritisieren, dass dies vom IQWiG nicht erkannt bzw. berücksichtigt worden sei.
- Nach Ansicht der Stellungnehmenden wurde keine risikostratifizierte Auswertung der Studien vorgenommen. Für bestimmte Hochrisikogruppen seien auch keine randomisierten Studien zu erwarten. Prof. Bornhäuser (Dresden) verweist in diesem Zusammenhang auf Daten der AML-SHG96-Studie, die er bereits in seiner schriftlichen Stellungnahme in Auszügen vorgestellt habe. In dieser Studie sei bei Hochrisikopatienten die Fremdspender- mit der Familienspendertransplantation sowie

---

ii Hahn T, Wall D, Camitta B, Davies S, Dillon H, Gaynon P et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(1): 1-30.

iii Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 326(7387): 472.

mit der konventionellen Chemotherapie verglichen worden. Die Daten würden zurzeit zur Publikation vorbereitet.

Pause von 13.35 - 14.05 Uhr

Die Diskussion zu TOP 3a und 3b wird fortgesetzt, darüber hinaus werden weitere Aspekte der Tagesordnungspunkte 3 und 4 angesprochen. Das Ende der Erörterung wird für 16 Uhr anvisiert. Prof. Sawicki weist darauf hin, dass alle relevanten Punkte und die weitere Vorgehensweise in dieser Sitzung besprochen werden müssten, so dass die Sitzung ggf. auch länger dauern könne.

Weitere Diskussionspunkte:

- Es wird gebeten, den ursprünglichen Antrag auf Bewertung der Stammzelltransplantation an den G-BA bekannt zu geben. Prof. Sawicki weist darauf hin, dass dies vertrauliche Unterlagen des G-BA seien, die das IQWiG nicht veröffentlichen dürfe. Prof. Hyell (KCO) gibt einen Überblick über den Antrag. Die Indikationsliste sei im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens des G-BA nach Aufnahme der Beratung publiziert worden. Der Auftragstext des G-BA an das IQWiG wird in Kopie an die Teilnehmer der Erörterung verteilt.
- Dr. Schmid (Augsburg) kritisiert die Definition der refraktären Erkrankung, wie sie im Vorbericht verwendet worden sei. In der Studie von Schmid 2006<sup>iv</sup> seien aufgrund dessen nur die Patienten mit primärem Induktionsversagen ausgewertet worden. Die in dieser Publikation verwendete Definition entspreche dem internationalen Standard. Darüber hinaus macht er auf einen Fehler in der Bewertung der Studie von Schmid et al 2005<sup>v</sup> aufmerksam, in die sowohl Patienten mit einer Familienspender- als auch mit einer Familienspendertransplantation eingeschlossen worden seien. Frau PD Dr. Herrmann-Frank (IQWiG) erklärt, dass der Fehler bereits erkannt worden sei – und entsprechend korrigiert werde – und die Daten in der zugehörigen Übersichtstabelle korrekt dargestellt worden seien. In der Arbeit von Schmid et al. 2006 seien andere Patienten als oben angegeben nicht ausgewertet worden, da es sich – trotz der

---

iv 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; 108(3): 1092-9.

v 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): 5675-87.

angegebenen Definition zu refraktären Patienten – um eine heterogene Patientengruppe handele, die auch in anderen Arbeiten nicht bewertet worden sei. PD Dr. Hübel (CHMG) weist darauf hin, dass es keine einheitliche Definition für therapierefraktäre Patienten gäbe, und verweist auf die Definition, wie sie beispielsweise für AML Patienten mit refraktärer Erkrankung international festgelegt worden sei<sup>vi</sup>. Prof. Zander (DAG-KMT) zitiert die Arbeit von Oyekunle et al 2006<sup>vii</sup>, die ebenfalls in die Bewertung therapierefraktärer Patienten eingeschlossen werden sollte.

- Es wird von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen, dass auch andere Patientengruppen eine ähnlich infauste Prognose hätten wie therapierefraktäre Patienten und die Bewertung auf die Literatur niedrigerer Evidenzstufen ausgeweitet werden müsse. Beispiele seien AML-Patienten mit genetischen Aberrationen wie einem komplexen Karyotyp. Eine andere Vorgehensweise entspreche nicht der Verfahrensordnung des G-BA. Prof. Sawicki fordert die Stellungnehmenden auf, entsprechende Prognosegruppen zu benennen und diese Daten dem IQWiG zu schicken.
- Es wird kritisiert, dass die haploidentische Transplantation und die Transplantation mit Restnabelschnurblut nicht in der Bewertung berücksichtigt worden seien.
- Die dosisreduzierte Konditionierung sei hauptsächlich für ältere Patienten entwickelt worden. Die Nebenzielgruppe seien jüngere Patienten, für die eine myeloablative Therapie nicht in Frage komme. Würde diese Therapie daher älteren Patienten vorenthalten, sei dies eine Alterdiskriminierung.

Prof. Sawicki fragt an, welche Daten zur Klärung der strittigen Punkte zur Verfügung gestellt werden können. Man erklärt, dass die vom IQWiG geforderte Studie zum Vergleich von Fremdspondertransplantation und konventioneller Chemotherapie unethisch sei. Explizit wird in der sich anschließenden Diskussion auf folgende Studien eingegangen:

- Prof. Hölzer (GMALL-Studiengruppe) führt aus, dass in der Datenbank der GMALL-Studiengruppe auch die Patienten dokumentiert würden, die mit konventioneller Chemotherapie behandelt würden. Es könnten somit retrospektive Daten zum Vergleich Fremdspondertransplantation versus Familienspondertransplantation versus Chemotherapie zur Verfügung gestellt werden.

---

vi Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(24): 4642-9.

vii Oyekunle A, Koehl U, Schieder H, Ayuk F, Renges H, Fehse N et al. CD<sup>34+</sup>-selected stem cell boost for delayed or insufficient engraftment after allogeneic stem cell transplantation. *Cytotherapy* 2006; 8(4): 375-80.

- Prof. Kienast und Dr. Stelljes (Münster) verweisen auf ihre Publikation in Blood 2005<sup>viii</sup>, die gezeigt habe, dass die Ergebnisse von Fremdspender- und Familienspendertransplantation vergleichbar seien.

Folgende weitere Vorgehensweise wird vereinbart:

- Die Fachgesellschaft bzw. die Studiengruppen stellen unpubliziertes Datenmaterial zur Verfügung. Auf die Frage, ob Abstracts auch als Datendokumentation ausreichen, weist PD Dr. Lange (IQWiG) darauf hin, dass sich die Dokumentation der Daten an dem Consort-Statement orientieren solle. Die Datendokumentation müsse hinsichtlich Methodik und Ergebnisdarstellung so ausführlich sein, dass dem IQWiG eine biometrische Beurteilung der Daten möglich sei. Bezgl. der Vertraulichkeit der Daten verweist Prof. Sawicki auf eine Vereinbarung des IQWiG bzgl. unpublizierter Daten mit der Industrie. Darin sei festgelegt, dass entsprechende Daten in einer Kurzzusammenfassung, die das IQWiG erstelle, im Anhang des Vor- bzw. Abschlussberichts veröffentlicht würden. Zu extrahierende Daten würden in tabellarischer Form im Ergebnisteil des Berichts dargestellt. Diese Vorgehensweise könne hier übernommen werden.
- Die Fachgesellschaft (Ansprechpartner Prof. Ehninger) stelle bis zum 05.09.2006 eine Liste von Studien zur Verfügung, deren Daten noch nicht publiziert und die für die Beantwortung der Fragestellung „Fremdspendertransplantation“ relevant seien. Dazu sind die Ansprechpartner der Studiengruppen zu benennen. Das IQWiG setzt sich darauf hin mit den Studiengruppen in Verbindung.
- Von der Fachgesellschaft werden Patientengruppen benannt, die vergleichbar mit therapierefraktären Patienten eine infauste Prognose hätten.
- Falls weitere umfangreiche und bisher unpublizierte Daten zur Verfügung gestellt werden, müsse der Vorbericht ggf. angepasst oder geändert werden. Vertreter der Fachgesellschaft erhielten in diesem Fall die Möglichkeit, ein Gutachten zu erstellen. Die Erstellung eines zweiten Vorberichts sei nach Aussage von Prof. Sawicki konform mit der Methodik des IQWiG. Der Vorschlag, den vorliegenden Vorbericht zu verwerfen, wird von ihm abgelehnt. Er weist darauf hin, dass die Methodik des IQWiG weiter Anwendung finden müsse.

Abschließend wird der zweite Vorbericht des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei schwerer aplastischer Anämie angesprochen, der nach Meinung der Stellungnehmenden

---

viii Stelljes M, Bornhäuser M, Kröger 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): 3314-21.

gravierende Fehler aufweise. Es wird vorgeschlagen, den Bericht zu überarbeiten und die Anhörung zu verschieben.

Prof. Sawicki bedankt sich bei allen Teilnehmern der Anhörung und verweist abschließend nochmals auf die getroffene Vereinbarung (s. o.).

Ende der Erörterung: 16.45 Uhr

## **ANHANG G: Liste der in den Stellungnahmen genannten wissenschaftlichen Publikationen**

### **Im Vorbericht erfasste Publikationen**

1. Anasetti C, Perkins J, Nieder ML, Field T. Are matched unrelated donor transplants justified for AML in CR1? *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19(2): 321-328.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
2. Arnold R, Massenkeil G, Bornhäuser M, Ehninger G, Beelen DW, Fauser AA, Hegenbart U 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der eingeschlossenen Studien)
3. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, Felicini R 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
4. 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
5. Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, Ash RC, Atkinson K, Helbig W, Jacobsen N et al. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood* 1992; 80(4): 1090-1093.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
6. Borgmann A, von SA, Hartmann R, Ebell W, Klingebiel T, Peters C, Henze G. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 2003; 101(10): 3835-3839.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
7. 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
8. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, Vellenga E et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 1969-1978.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
9. Bunjes D. The current status of T-cell depleted allogeneic stem-cell transplants in adult patients with AML. *Cytotherapy* 2001; 3(3): 175-188.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)

10. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JH, Harrison G. 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
11. 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
12. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100(13): 4325-4336.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
13. Casper J, Knauf W, Kiefer T, Wolff D, Steiner B, Hammer U, Wegener R et al. Treosulfan and fludarabine: a new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103(2): 725-731.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
14. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, Willman C 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
15. Cook G, Clark RE, Crawley C, Mackinnon S, Russell N, Thomson K, Pearce RM et al. The outcome of sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia in first remission who were initially refractory to first induction chemotherapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(3): 293-300.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
16. Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, King R, Dekker AW, Lowenberg B, Anasetti C. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood* 2001; 97(6): 1572-1577.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (in Handsuche identifiziert und ausgeschlossen)
17. Dahlke J, Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Fehse N, Wolschke C, Waschke O et al. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(2): 155-163.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
18. Deangelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2005; 123-130.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (Wissenschaftlicher Hintergrund)
19. Deutsches Register für Stammzell-Transplantationen. Jahresbericht [Online-Text]. 2004. [Zugriff am: 30 May 2006]. Gelesen unter: <http://www.drst.de/download/jb2004.pdf>.

Kommentierung: im Vorbericht erfasst (Wissenschaftlicher Hintergrund)im Vorbericht erfasst (Wissenschaftlicher Hintergrund)

20. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Camitta BM, Stevens C, Cairo MS, Davies SM et al. Comparable long-term survival after unrelated and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. *J Clin Oncol* 2006; 24(1): 145-151.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
21. 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
22. Elmaagacli AH, Peceny R, Steckel N, Trenchel R, Ottinger H, Grosse-Wilde H, Schaefer UW et al. Outcome of transplantation of highly purified peripheral blood CD34+ cells with T-cell add-back compared with unmanipulated bone marrow or peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling donors in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2003; 101(2): 446-453.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
23. Fung HC, Stein A, Slovak M, O'donnell MR, Snyder DS, Cohen S, Smith D 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
24. 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
25. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
26. Gupta V, Yi QL, Brandwein J, Minden MD, Schuh AC, Wells RA, Chun K 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
27. Hahn T, Wall D, Camitta B, Davies S, Dillon H, Gaynon P, Larson RA et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(1): 1-30.  
Kommentierung: im Verbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (fehlende Dokumentation in Liste der gescreenten Übersichtsarbeiten)
28. Hallböök H, Simonsson B, Ahlgren T, Bjorkholm M, Carneskog J, Grimfors G, Hast R et al. High-dose cytarabine in upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2002;

- 118(3): 748-754.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der eingeschlossenen Studien)
29. Handgretinger R, Schumm M, Lang P, Greil J, Reiter A, Bader P, Niethammer D et al. Transplantation of megadoses of purified haploidentical stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 872: 351-361.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
30. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, Maris MB, Shizuru JA, Greinix H, Cordonnier C et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 444-453.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
31. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, Buchner T, Ganser A, Heil G, Koch P et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71(1): 123-131.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
32. Hoelzer D, Gokbuget N, Ottmann O, Pui CH, Relling MV, Appelbaum FR, van Dongen JJ et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2002; 162-192.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
33. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, Rimm AA et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75(3): 555-562.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der eingeschlossenen Studien)
34. Hunault M, Harousseau JL, Delain M, Truchan-Graczyk M, Cahn JY, Witz F, Lamy T 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
35. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Remberger M, Kroeger N, Stelljes M 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
36. Kröger N, Krüger W, Wacker-Backhaus G, Hegewisch-Becker S, Stockschlader M, Fuchs N, Russmann B et al. Intensified conditioning regimen in bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(11): 1029-1033.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
37. Kröger N, Zabelina T, Sonnenberg S, Krüger W, Renges H, Stute N, Finkenstein F 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
38. Kröger N, Zabelina T, Krüger W, Renges H, Stute N, Durken M, Graf von Finkenstein F 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
39. Labar B, Suci S, Zittoun R, Muus P, Marie JP, Fillet G, Peetermans M et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients < or =50 years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica* 2004; 89(7): 809-817.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der eingeschlossenen Studien)
40. Lang P, Handgretinger R, Niethammer D, Schlegel PG, Schumm M, Greil J, Bader P et al. Transplantation of highly purified CD34+ progenitor cells from unrelated donors in pediatric leukemia. *Blood* 2003; 101(4): 1630-1636.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
41. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, Stevens C et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351(22): 2265-2275.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (in Handsuche identifiziert und ausgeschlossen)
42. 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der gescreenten Übersichtsarbeiten)
43. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(5): 439-449.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
44. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341(14): 1051-1062.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
45. Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, van Bekkum DW, Champlin RE et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* 1991; 78(8): 2120-2130.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der eingeschlossenen Studien)
46. Martino R, Caballero MD, Simon JA, Canals C, Solano C, Urbano-Ispizua A, Bargay J 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
47. Massenkeil G, Nagy M, Le CP, Heine F, Rosen O, Dorken B, Arnold R. 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der eingeschlossenen Studien)
48. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, Omura GA et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 331(14): 896-903.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)

49. Milligan DW, Grimwade D. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults [Online-Text]. 2005. [Zugriff am: 16 Aug. 2006]. Gelesen unter: [http://www.bcsghguidelines.com/pdf/AML\\_230505.pdf](http://www.bcsghguidelines.com/pdf/AML_230505.pdf).  
Kommentierung: in Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (Leitlinienrecherche)in Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (Leitlinienrecherche)
  
50. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, Maloney DG 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
  
51. Niederwieser D, Gentilini C, Hegenbart U, Lange T, Becker C, Wang S-Y, Bartsch K et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) following reduced-intensity conditioning in patients with acute leukemias. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 1-7.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
  
52. Oyekunle AA, Kroger N, Zabelina T, Ayuk F, Schieder H, Renges H, Fehse N et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with refractory acute leukemia: a long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(1): 45-50.  
Kommentierung: im Verbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (in Handsuche identifiziert und ausgeschlossen)
  
53. Reiffers J, Gaspard MH, Maraninchi D, Michallet M, Marit G, Stoppa AM, Corront B et al. Comparison of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia in first remission: a prospective controlled trial. *Br J Haematol* 1989; 72(1): 57-63.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
  
54. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernandez-Rivas JM, Moreno MJ, del Potro E 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der eingeschlossenen Studien)
  
55. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, Jacobsen N et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351(22): 2276-2285.  
Kommentierung: im Verbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (in Handsuche identifiziert und ausgeschlossen)
  
56. Schlenk RF, Benner A, Krauter J, Buchner T, Sauerland C, Ehninger G, Schaich M 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der gescreenten Übersichtsarbeiten)
  
57. Schlenk RF, Bunjes D, Hartmann F, Fischer JT, del Valle F, Glasmacher A, Pralle H et al. Prospective evaluation of early allogeneic transplantation in patients with high risk acute myeloid leukaemia defined by karyotype and response to first induction therapy treated in the multicenter aml HD98a treatment trial.

- Bone Marrow Transplant 2004; 33(Suppl 1): S3  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
58. 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der eingeschlossenen Studien)
59. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissing E, Bunjes D, Harsdorf SV 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; 108(3): 1092-1099.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der eingeschlossenen Studien)
60. Sebban C, Lepage E, Vernant JP, Gluckman E, Attal M, Reiffers J, Sutton L 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
61. Sierra J, Storer B, Hansen JA, Martin PJ, Petersdorf EW, Woolfrey A, Matthews D et al. Unrelated donor marrow transplantation for acute myeloid leukemia: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(4): 397-404.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
62. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000; 96(13): 4075-4083.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
63. Stelljes M, Bornhauser M, Kroger M, Beyer J, Sauerland MC, Heinecke A, Berning B 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
64. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman PP, Lee EJ et al. Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. *Blood* 2001; 98(3): 548-553.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
65. Suci S, Mandelli F, de WT, Zittoun R, Gallo E, Labar B, De RG 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)

66. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, Sao H, Takahashi M, Miyawaki S, Kuriyama K 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)
67. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, Kovacsovic T 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.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der eingeschlossenen Studien)
68. Vicent MG, Madero L, Ortega JJ, Martinez A, Gomez P, Verdeguer A, Badell I et al. Matched-pair analysis comparing allogeneic PBCT and BMT from HLA-identical relatives in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(1): 9-13.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst, aber nicht dokumentiert (im 1. Screening ausgeschlossen)
69. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de WT, Labar B, Resegotti L, Leoni F et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332(4): 217-223.  
Kommentierung: im Vorbericht erfasst (siehe Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien)

### Im Vorbericht nicht erfasste Publikationen

1. Thomas' hematopoietic cell transplantation. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2004.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (Fachbuch)
2. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, Appelbaum FR, Bensinger W, Buckner CD, Clift R et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 1989; 320(4): 197-204.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
3. Anasetti C, Etzioni R, Petersdorf EW, Martin PJ, Hansen JA. Marrow transplantation from unrelated volunteer donors. *Annu Rev Med* 1995; 46: 169-179.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (Review)
4. Arnold R, Bunjes D, Ehninger G, Finke J, Goekbuget N, Hertenstein B, Kienast J et al. Allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical sibling donor in high risk ALL patients is less effective than transplantation from unrelated donors. *Blood* 2002; 100: 77a  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; Abstractpublikation (kein Volltext verfügbar)
5. Arnold R, Beelen D, Bunjes D, Doelken G, Ehninger G, Einsele H, Fauser AA et al. Phenotype predicts outcome after allogeneic stem cell transplantation in adult high risk ALL patients. *Blood* 2003; 102: 471a  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; Abstractpublikation (kein Volltext verfügbar)
6. Aversa F, Martelli MF. Transplantation of haploidentically mismatched stem cells for the treatment of malignant diseases. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 26(1-2): 155-168.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
7. Bundesärztekammer. Bekanntmachungen: Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen erarbeitet vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer unter Mitwirkung des Paul-Ehrlich-

Institutes. Dtsch Arztebl 1997; 94(23): A-1584

Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (Richtlinien)

8. Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trenchel R, Steckel NK, Koldehoff M, Beelen DW. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in elderly patients. Clin Transplant 2006; 20(1): 127-131.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
9. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. Blood 1998; 91(11): 3995-4019.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (Review)
10. Goldstone AH, Lazarus HJ, Richards SM, Litzow MR, Chopra R, Burnett A. The outcome of 551 1st CR transplants in adult ALL from the UKALL XII/ECOG 2993 study. Blood 2004; 104(11 Part 1): 178  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; Abstractpublikation (kein Volltext verfügbar)
11. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. Bone Marrow Transplant 2006; 37(12): 1069-1085.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert
12. Junghanss C, Waak M, Knopp A, Kleine HD, Kundt G, Leithauser M, Hilgendorf I et al. Multivariate analyses of prognostic factors in acute myeloid leukemia: relevance of cytogenetic abnormalities and CD34 expression. Neoplasma 2005; 52(5): 402-410.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; Ergebnisse der Prüfintervention (allogene SZT) nicht nach verwandten bzw. nicht verwandten Spendern getrennt berichtet
13. Krauter J, Heil G, Hoelzer D, Ottmann O, Martin H, Lubbert M, Finke J et al. Treatment of adult patients with high risk acute myeloblastic leukemia up to 60 Years: role of consolidation therapy within a prospective multicenter trial. Blood 2004; 104(11): 618  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; Abstractpublikation (kein Volltext verfügbar)
14. Krauter J, Heil G, Hoelzer D, Ottmann O, Martin H, Lubbert M, Finke J et al. Role of consolidation therapy in the treatment of patients up to 60 Years with high risk AML. Blood 2005; 106(11): 172  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; Abstractpublikation (kein Volltext verfügbar)
15. Laane E, Derolf AR, Bjorklund E, Mazur J, Everaus H, Soderhall S, Bjorkholm M et al. The effect of allogeneic stem cell transplantation on outcome in younger acute myeloid leukemia patients with minimal residual disease detected by flow cytometry at the end of post-remission chemotherapy. Haematologica 2006; 91(6): 833-836.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
16. Laughlin MJ. Comparison of unrelated cord blood and unrelated bone marrow transplants for adults with leukemia: a collaborative study: The New York Blood Center National Cord Blood Program and The International Bone Marrow Transplant Registry. Biol Blood Marrow Transplant 2004; 10(10): 734-735.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; Abstractpublikation (kein Volltext verfügbar)
17. Lickliter JD, McGlave PB, DeFor TE, Miller JS, Ramsay NK, Verfaillie CM, Burns LJ et al. Matched-pair analysis of peripheral blood stem cells compared to marrow for allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplant 2000; 26(7): 723-728.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert

18. Mehta J, Tricot G, Jagannath S, Ayers D, Singhal S, Siegel D, Desikan K et al. Salvage autologous or allogeneic transplantation for multiple myeloma refractory to or relapsing after a first-line autograft? *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(9): 887-892.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; keine Patienten mit akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie eingeschlossen
19. Niederwieser D, Cross M, Lange T, Gentilini C, Haffner C, Pönisch W, Raida M et al. Hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Hematology* 2005; 1(1): 118-122.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (Review)
20. Niederwieser D, Cross M, Basara N, Al-Ali H. Reduced intensity conditioning (RIC) haematopoietic cell transplants in elderly patients with AML. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 1-14.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (Review)
21. Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW, Lindemann M, Peceny R, Elmaagacli AH, Husing J et al. Hematopoietic stem cell transplantation: contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical siblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2003; 102(3): 1131-1137.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
22. Paschka P, Marcucci G. Mutations of *KIT* tyrosine kinase (TK) gene predict relapse in adult patients (pts) with core binding factor acute myeloid leukemia (CBF AML): A Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study. *J Clin Oncol* 2006; 24(Suppl 18S): 2  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; Abstractpublikation (kein Volltext verfügbar)
23. Ringhoffer M, Wiesneth M, Harsdorf S, Schlenk RF, Schmitt A, Reinhardt PP, Moessner M et al. CD34 cell selection of peripheral blood progenitor cells using the CliniMACS device for allogeneic transplantation: clinical results in 102 patients. *Br J Haematol* 2004; 126(4): 527-535.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; Studie mit einem Anteil von ALL bzw. AML Patienten <80%, bei denen keine Subgruppenanalyse für erwachsene Patienten durchgeführt wurde
24. Schaich M, Ritter M, Illmer T, Lisske P, Thiede C, Schakel U, Mohr B et al. Mutations in ras proto-oncogenes are associated with lower *mdr1* gene expression in adult acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 112(2): 300-307.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert
25. Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 327(7429): 1459-1461.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (Review)
26. Song F, Altman D, Glenny A, Deeks J. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 236(7387): 472  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (Review)
27. Thalhammer F, Geissler K, Jager U, Kyrle PA, Pabinger I, Mitterbauer M, Gisslinger H et al. Duration of second complete remission in patients with acute myeloid leukemia treated with chemotherapy: a retrospective single-center study. *Ann Hematol* 1996; 72(4): 216-222.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert
28. Visani G, Olivieri A, Malagola M, Brunori M, Piccaluga PP, Capelli D, Pomponio G et al. Consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia: A systematic analysis according to evidence based medicine. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(6): 1091-1102.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; systematischer Review (publiziert nach letzter Nachrecherche)

29. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106(12): 2657-2663.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; Meta-Analyse (publiziert nach letzter Nachrecherche)
30. Zander AR, Dicke KA, Keating M, Vellekoop L, Culbert S, Spitzer G, Kanojia M et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia refractory to induction chemotherapy. *Cancer* 1985; 56(6): 1374-1379.  
Kommentierung: im Vorbericht nicht erfasst; keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert