



## **Berichtsplan zum Bericht**

„Stammzelltransplantation bei den Indikationen  
Akute Lymphatische Leukämie (ALL) und Akute  
Myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“

[Auftrag N05/03a]

Version 1.1

8. September 2005

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

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Straße 27

51105 Köln

Tel: (0221) 35685-0

Fax: (0221) 35685-1

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

## Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund .....	1
2	Ziele der Untersuchung .....	5
3	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....	6
3.1	Population.....	6
3.2	Interventionen und Vergleichsbehandlungen.....	6
3.3	Zielgrößen .....	7
3.4	Studientypen.....	7
3.5	Sonstige Studiencharakteristika .....	8
3.6	Ein-/ Ausschlusskriterien für Studien .....	8
4	Informationsbeschaffung.....	10
5	Informationsbewertung .....	11
6	Informationssynthese und -analyse .....	12
6.1	Meta-Analyse .....	12
6.2	Sensitivitätsanalyse .....	12
6.3	Subgruppenanalyse.....	12
7	Literaturverzeichnis.....	13
8	Anhang .....	15
8.1	Zeitplan.....	15
8.2	Abkürzungsverzeichnis .....	15

## 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 entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des G-BA im Hinblick auf Nutzen und Risiken, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, der Methode Stammzelltransplantation bei den im Antrag (s.u.) genannten Indikationen zu beauftragen. Dem Auftrag liegt ein Antrag an den G-BA gem. §91 Abs. 7 SGB V zur Beratung der Stammzelltransplantation gem. § 137c SGB V vom 29.04.2004 zu Grunde. Laut Beschluss des G-BA gem. §91 Abs. 7 SGB V vom 17.05.2005 sollen die Indikationen Akute Lymphatische Leukämie (ALL) und Akute Myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen prioritär behandelt werden. Die Auftragskonkretisierung für diese Indikationen wurde am 24. Juni 2005 abgeschlossen.

**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 [1-3]. Die wichtigste Quelle für die Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen war ursprünglich das Knochenmark. Zu diesem Zweck wurde dem Spender durch eine Beckenkammfunktion unter Allgemeinanästhesie Knochenmark entnommen. Die Knochenmarktransplantation wird zunehmend von der peripheren Stammzelltransplantation ersetzt [4]. Die Gewinnung peripherer Stammzellen erfolgt über die Leukapherese. Das periphere Blut enthält jedoch nur hämatopoetische Stammzellen in geringer Konzentration, so dass zur Gewinnung einer ausreichenden Menge von Stammzellen mehrere Leukapheresen notwendig sein können. Die Mobilisierung aus dem Knochenmark wird durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren unterstützt [5,6]. Eine dritte Quelle für die Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen ist das Nabelschnurblut. Der Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle wird zur Zeit noch kontrovers diskutiert, die Verwendung für die Stammzelltransplantation bei Erwachsenen scheint wegen der häufig nicht ausreichenden Stammzellzahl limitiert [7].

**Autologe und allogene Stammzelltransplantation.** Man unterscheidet die *autologe* und *allogene* Stammzelltransplantation. Bei der *autologen* Stammzelltransplantation werden die Stammzellen dem Patienten selbst entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt reinfundiert.

Die Entnahme erfolgt zu einem Zeitpunkt, bei dem sich der Patient möglichst in kompletter Remission befindet. Der eigentlichen Transplantation der Stammzellen geht eine hochdosierte, in der Regel *myeloablative* chemo- oder radiochemotherapeutische Behandlung voraus, die sog. Konditionierungsphase. Die sich anschließende Stammzelltransplantation dient dazu, das durch die myeloablative Konditionierungstherapie zerstörte Knochenmark zu ersetzen und die therapiebedingte Aplasiaphase zu verkürzen.

Bei der *allogenen* Stammzelltransplantation werden dem Patienten die Stammzellen eines anderen, gesunden Stammzellspenders übertragen. Wie bei der autologen Stammzelltransplantation erfolgt auch bei der allogenen Transplantation eine in der Regel myeloablative Konditionierungsbehandlung, die hier zwei Ziele verfolgt: Eradikation der malignen Zellen und die Immunsuppression des Empfängers, um eine Abstoßungsreaktion gegen das Transplantat zu vermeiden. Eine neue Form der allogenen Transplantation ist die sog. *Mini-Transplantation* [8]. Die dosisreduzierte Konditionierung dieser Transplantationsform hat primär die Immunsuppression zum Ziel. Aufgrund der geringeren Toxizität und der damit verbundenen Reduktion der Komplikationsrisiken wird sie u. a. bei Patienten eingesetzt, welche die Voraussetzung für eine myeloablative Stammzelltransplantation nicht erfüllen.

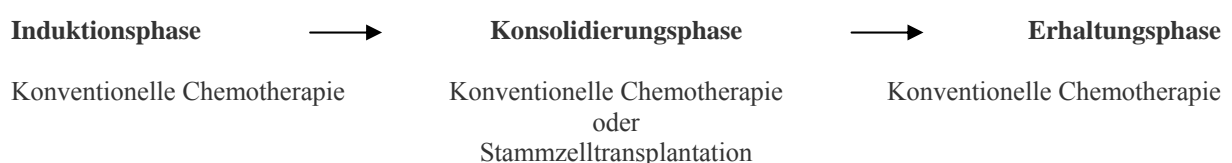
Sowohl die akute als auch die chronische „Graft-versus-Host Disease“ (GVHD: Erkrankung durch Transplantat-Wirt-Reaktion) stellen nach wie vor eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation dar, die im fortgeschrittenen Stadium tödlich verlaufen können [9,10]. Obwohl bei 70 bis 80 % der Patienten, bei denen eine akute GVHD in den ersten Wochen nach der Transplantation auftritt, 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 [10]. Ausgelöst wird die GVHD durch T-Zellen im Spendertransplantat. 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 [9-11].

Die allogene Transplantation setzt das Vorhandensein eines gesunden, geeigneten Stammzellspenders voraus, dessen Stammzellen im Idealfall keine bzw. nur eine zu vernachlässigende immunologische Reaktion beim Empfänger auslösen. Humane Leukozyten-Antigene (HLA) steuern im Wesentlichen die Abstoßungsreaktion bei

Transplantationen und bestimmen darüber hinaus das Ausmaß der GVHD [12]. Das HLA-System setzt sich aus zwei strukturell ähnlichen Klassen zusammen, die sich durch einen ausgeprägten Polymorphismus auszeichnen. Der ideale Spender für eine allogene Stammzelltransplantation ist daher ein HLA-identischer Familienspender. Steht ein solcher nicht zur Verfügung, kann ein HLA-kompatibler Familienspender oder Fremdspender gesucht werden. Als HLA-kompatibel werden Spender-Empfänger-Paare bezeichnet, die bezüglich der transplantationsrelevanten HLA-Merkmale (A, B, DRB1, DQB1) übereinstimmen [13].

**Akute Leukämien.** 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 bei Erwachsenen. Die Inzidenz liegt bei ca. 1 Fall auf 100.000 Personen pro Jahr [14]. Der ALL liegt eine maligne Veränderung unreifer lymphatischer Vorläuferzellen zugrunde, welche sich durch unkontrollierte Zellteilung und Ausschwemmung der unreifen Vorläuferzellen ins periphere Blut als hämatopoetische Insuffizienz manifestiert. Unbehandelt führt die ALL innerhalb weniger Wochen nach Diagnosestellung zum Tod [14]. Basis der Behandlung ist eine Chemotherapie, die sich aus einer Induktions- und Konsolidierungstherapie und ggf. aus einer Erhaltungstherapie zusammensetzt. Die Stammzelltransplantation wird bei verschiedenen Patientengruppen alternativ in der Konsolidierungsphase durchgeführt (Abb. 1) [14].

Bei der AML unterscheidet man grundsätzlich zwei Formen: die „de-novo“ AML und die sekundäre AML, der beispielsweise ein myelodysplastisches Syndrom vorausgehen kann [15]. Der AML liegt eine maligne Veränderung myeloischer Vorläuferzellen zugrunde, welche wie bei der ALL eine hämatopoetische Insuffizienz zur Folge hat. Die Inzidenz liegt im Durchschnitt bei 2-4 Fällen auf 100.000 Personen pro Jahr [15]. Ebenso wie bei der ALL beinhalten die Therapieempfehlungen eine Polychemotherapie, mit der Option einer Stammzelltransplantation (Abb. 1) [15].



**Abb. 1.** Einsatz der konventionellen Chemotherapie und Stammzelltransplantation bei der Behandlung der ALL und AML

Sowohl die ALL als auch die AML stellen kein einheitliches Krankheitsbild dar, sondern umfassen unterschiedliche Subgruppen, die auch prognostisch sehr heterogen sind. Für beide Erkrankungen sind das Alter und das Ansprechen auf die initiale Chemotherapie bzw. die Dauer der ersten Remission für die Prognose relevant. Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv ist in den ersten zwei Jahren nach der Initialbehandlung am höchsten. Früh auftretende Rezidive sind prognostisch ungünstiger. Ca. 10-20 % der Patienten sind primär refraktär, d.h. mit der Standardtherapie wird keine Remission erreicht. Bei weiteren 10 % ist ein therapie-refraktärer Verlauf nach der ersten Remission zu verzeichnen [14,15].

Sowohl die Erkrankungen als auch ihre Behandlung haben neben der akuten Lebensbedrohung einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten [16,17]. Die Auswirkungen sind multidimensional auf verschiedenen Ebenen: auf physischer Ebene (insbesondere Fatigue [chronische Erschöpfung], Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit), auf psychischer Ebene (insbesondere Ängste, Depressionen) und auf sozialer Ebene (insbesondere Einschränkung bei der Wahrnehmung sozialer Rollenfunktionen, soziale Isolation) [17].

## 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 (s. a. Abschnitt 3.2);
- 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 (s. a. Abschnitt 3.2).

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

<b>Prüfintervention</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

**Tab. 1.** Prüfinterventionen bei der ALL und AML

\* Der Begriff der konventionellen Chemotherapie kann an dieser Stelle nicht weiter eingeschränkt werden, da eine Vielzahl von Chemotherapieschemata zur Behandlung der ALL und AML sowohl national als auch international eingesetzt werden [14,15].



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

#### 3.1 Population

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

#### 3.2 Interventionen und Vergleichsbehandlungen

Die zu prüfende Interventionen stellen die autologe und allogene Stammzelltransplantation dar. Primär werden folgende Vergleichsinterventionen betrachtet:

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

**Tab. 2.** Prüf- und Vergleichsinterventionen

### 3.3 Zielgrößen

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

- Verlängerung der Überlebenszeit (Gesamtüberleben);
- krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt, wenn der Beginn des beobachteten Zeitintervalls mit dem Zeitpunkt der Randomisierung übereinstimmt;
- Vermeidung bzw. Verringerung von therapiebedingten Komplikationen
  - transplantationsassoziierte Mortalität
  - schwerwiegende (zum Beispiel zu einer bleibenden Behinderung führende), lebensbedrohliche oder tödliche akute oder chronische GVHD
  - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen
  - ggf. weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen
- Besserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität und/oder von Parametern der Lebensqualität, wie z.B. physische Belastungen (z.B. Fatigue/chronische Erschöpfung) sowie psychosoziale Aspekte, sofern diese durch Instrumente zur Messung der Lebensqualität erfasst wurden.

### 3.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCT) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Aufgrund der Schwere der zu betrachtenden Krankheitsbilder und der Seltenheit der Erkrankungen lagen in der Vergangenheit nur wenige tatsächlich randomisierte Studien zur Stammzelltransplantation vor [18,19]. In vergleichenden Studien zur allogenen Stammzelltransplantation wurden Patienten aus logistisch-ethischen Gründen häufig auf Basis der Spenderverfügbarkeit „quasi“ randomisiert. Für den zu erstellenden Bericht können daher neben RCT folgende Studientypen als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen:

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

Bei Nichtvorliegen von Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und/oder Qualität für die in Abschnitt 3.2 (Tab. 2) aufgeführten Vergleiche werden jeweils Studien niedriger Evidenzstufe innerhalb der o. g. Studientypen in die Bewertung einbezogen.

Für die Gruppe der therapierefraktären (primär und sekundär) Patienten, die durch die Standardtherapie nicht in Remission gebracht werden können und aufgrund dieser Therapieresistenz eine infauste Prognose haben [14,15], werden darüber hinaus Fallserien betrachtet.

### 3.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika ist nicht vorgesehen.

### 3.6 Ein-/ Ausschlusskriterien für Studien

In die Bewertung werden alle Studien einbezogen, die

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie
E2	Prüfintervention siehe Tab. 2 (Abschnitt 3.2)
E3	Vergleichsintervention siehe Tab. 2 (Abschnitt 3.2)
E4	Zielgrößen, die sich aus den in Abschnitt 3.3 formulierten Therapiezielen ableiten
E5	Studientyp, wie in Abschnitt 3.4 definiert

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Studien mit einem Anteil erwachsener Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie $\leq 80\%$ oder einem Anteil erwachsener Patienten mit akuter myeloischer Leukämie $\leq 80\%$ , bei denen keine Subgruppenanalysen für erwachsene Patienten durchgeführt wurden.
A2	Tierexperimentelle Studien
A3	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A4	Keine Volltext-Publikation verfügbar Als Volltext-Publikation gilt in diesem Zusammenhang auch die <u>nicht</u> vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die <u>nicht</u> vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über eine Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [20] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

## 4 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

<b>Quelle</b>	<b>Kommentar</b>
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> <li>- COCHRANE Library</li> <li>- EMBASE</li> <li>- MEDLINE</li> </ul>
Literaturverzeichnisse	Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte
Unterlagen des G-BA	Bislang zu diesem Thema an den G-BA eingegangene und an das Institut weitergeleitete Stellungnahmen werden bzgl. relevanter Studien durchsucht.
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten</li> <li>- Kontaktaufnahme mit Patientenvertretern</li> <li>- Ggf. Kontaktaufnahme mit Studiengruppen, Autoren einzelner Publikationen, z.B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten</li> </ul>

## 5 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen, deren grundsätzliche Struktur und Items auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht sind.

## 6 Informationssynthese und -analyse

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

### 6.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Metaanalyse gemäß den Methoden des Instituts.

### 6.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- eine biometrische Qualitätsbewertung, z.B. anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 5) vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Metaanalyse vorgenommen wird.

### 6.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Alter
- Geschlecht
- Krankheitsstadium (1. Remission, 2. Remission,  $\geq$  3. Remission, refraktäres Rezidiv)
- Prognostische Faktoren (z.B. Zytogenetik)

Falls bei einer eventuell durchgeführten Metaanalyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird ( $I^2$ -Wert  $>$  50 % [21] bzw.  $p <$  0.2 bei einem statistischen Interaktionstest [22]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Archuleta TD, Devetten MP, Armitage JO. Hematopoietic stem cell transplantation in hematologic malignancy. *Panminerva Med* 2004; 46: 61-74.
- [2] Baron F, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as treatment for hematological malignancies: a review. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 26: 71-94.
- [3] Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in hematological malignancies. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 26: 3-30.
- [4] Deutsches Register für Stammzell-Transplantationen. Jahresbericht. 2004. <http://www.drst.de/download/jb2004.pdf> (Zugriff am 18.08.2005).
- [5] 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: 1194-1198.
- [6] Duhrsen 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: 2074-2081.
- [7] Ballen KK. New trends in umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2005; 105: 3786-3792.
- [8] Slavin S. Reduced-intensity conditioning or nonmyeloablative stem cell transplantation: introduction, rationale, and historic background. *Semin Oncol* 2004; 31: 1-3.
- [9] Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004; 101: 1936-1946.
- [10] Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2005; 105: 4200-4206.
- [11] 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: 3192-3204.
- [12] Petersdorf EW. HLA matching in allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 386-391.
- [13] Ottinger H, Mueller C, Goldmann S, Albert E, Arnold R, Beelen D, Blasczyk R, Bunjes D, Casper J, Ebell W, Ehninger G, Eiermann T, Einsele H, Fauser A, Ferencik S, Finke J, Hertenstein B, Heyll A, Klingebiel T, Knipper A, Kremens B, Kolb H, Kolbe K, Lenartz E, Lindemann M, Mueller C, Mytilineos J, Niederwieser D, Runde V, Sayer H, Schaefer U, Schmitz N, Schröder S, Schulze-Rath R, Schwerdtfeger R, Siegert W, Thiele B, Zander A, Grosse-Wilde H. Second German consensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells. *Ann Hematol* 2001; 80: 706-714.



- [14] Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 223-261.
- [15] Smith M, Barnett M, Bassan R, Gatta G, Tondini C, Kern W. Adult acute myeloid leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 197-222.
- [16] 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: 103-117.
- [17] 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: 133-142.
- [18] 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: 1-188.
- [19] Simnett SJ, Stewart LA, Sweetenham J, Morgan G, Johnson PW. Autologous stem cell transplantation for malignancy: a systematic review of the literature. *Clinical & Laboratory Haematology* 2000; 22: 61-72.
- [20] Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-694.
- [21] Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-560.
- [22] Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. *Med Klin* 2000; 95: 109-116.

## 8 Anhang

### 8.1 Zeitplan

<b>Arbeitsschritt</b>	<b>Termin (geplant)</b>
Veröffentlichung des Vorberichts	Februar 2006
Einholung von Stellungnahmen	Bis vier Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Diskussion der Stellungnahmen	April 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss	Mai 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA

### 8.2 Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GVHD	„Graft-versus-Host Disease“ (Erkrankung durch Transplantat-Wirt-Reaktion)
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
RCT	Randomized Controlled Trial